

Obstetricia y Ginecología

Serie

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Volumen 24, Número 1, Junio 2013

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

Artículos distinguidos

A - Atención ginecológica en las adolescentes <i>Meredith Snook, SIIC</i>	6
---	---

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Efectos Sistémicos de los Estrógenos Conjugados de Origen Equino en Crema Vaginal sobre los Marcadores de Recambio Óseo en las Mujeres Posmenopáusicas <i>Luengratsameerung S, Panyakhamler K, Taechakraichana N y col.</i> <i>Climacteric</i> 16(1):133-140, Feb 2013	14
2 - Los Síntomas Menopáusicos Aparecen antes de la Menopausia y Persisten Más de 5 Años: Análisis Detallado de un Estudio Internacional <i>Blümel J, Chedraui P, Vallejo M y col.</i> <i>Climacteric</i> 15(6):542-551, Dic 2012	15
3 - Papel de las Citoquinas en la Enfermedad Cardiovascular en la Menopausia <i>Camilleri G, Borg M, Calleja-Agius J y col.</i> <i>Climacteric</i> 15(6):524-530, Dic 2012	17
4 - La Circunferencia Abdominal, el Peso Fetal Estimado y el Doppler de la Arteria Uterina en el Tercer Trimestre de la Gestación para la Identificación de Neonatos Pequeños y Grandes para la Edad Gestacional <i>Di Lorenzo G, Monasta L, D'Ottavio G y col.</i> <i>European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology</i> 166(2):133-138, Feb 2013	20
5 - Nuevas Opciones para el Diagnóstico y Tratamiento del Embolismo Pulmonar en la Gestación <i>Cutts B, Dasgupta D, Hunt B y col.</i> <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 208(2):102-108, Feb 2013	22
6 - La Obesidad Altera la Inmunidad Mediada por Células durante el Segundo Trimestre de Gestación <i>Sen S, Iyer C, Meydani S y col.</i> <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 208(2):139, Feb 2013	24
7 - Riesgo de Fracturas a los 10 Años en la Valoración de la Eficacia del Tratamiento para la Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas: Estudio Piloto <i>Pluskiewicz W, Drozdowska B, Adamczyk P</i> <i>Climacteric</i> 16(1):117-126, Feb 2013	26

Novedades seleccionadas

8 - Definen la Participación de Algunos Cofactores en la Progresión del Cáncer de Cuello Uterino <i>Luhn P, Walker J, Wentzensen N y col.</i> <i>Gynecologic Oncology</i> 128(2):265-270, Feb 2013	29
9 - Importancia del Suplemento con Vitamina D durante el Embarazo <i>Wagner C, McNeil R, Hollis B y colaboradores</i> <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 208(2):1-13, Feb 2013	29

Más Novedades seleccionadas	31-33
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	11
Anatomía Patológica	1, 3, 8, 12
Atención Primaria	A, 1, 2, 4-7, 9, 11
Bioquímica	1, 3, 5
Cardiología	2-5
Dermatología	1
Diabetología	3, 4
Diagnóstico por Imágenes	4, 5, 7, 10
Diagnóstico por Laboratorio	1, 3, 5
Educación Médica	A
Endocrinología y Metabolismo	A, 1-3, 6
Epidemiología	A, 2, 3, 5-9, 11
Farmacología	1-3, 5, 7
Genética Humana	3, 5
Geriatría	1-3, 7
Hematología	5
Inmunología	3, 6
Medicina Familiar	A, 1-3, 6, 7, 9-11
Medicina Farmacéutica	1-3, 5, 7
Medicina Interna	A, 2, 3, 5, 7
Medicina Reproductiva	A, 2, 4
Nefrología y Medio Interno	4, 5
Neumonología	5
Neurología	5
Nutrición	9
Oncología	8, 11, 12
Ortopedia y Traumatología	5, 7
Osteoporosis y Osteopatías Médicas	1
Pediatría	A
Salud Mental	2
Salud Pública	A, 2, 7, 11
Toxicología	7
Urología	10

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, Jorge Dionisi, Gian Carlo Di Renzo, Néstor Dron, Enzo Dueñas, Roberto Julio Elizalde, Manuel 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 Ginecología
Chinese Medical Journal	Journal of Infectious Diseases	Revista Cubana de Higiene y Epidemiología
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 Cancerología
Clinical Nutrition	Journal of Obstetrics and Gynaecology	Revista Ginecología 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>Sociedad Iberoamericana de Información Científica</p> <p>Rafael Bernal Castro Presidente</p> <p>Rosa María Hermitte Directora PEMC-SIIC</p> <p>Consultor Honorario Carlos Bertolasi †</p>	 <p>Información adicional en www.siicsalud.com</p>  <p>Artículo completo en www.sic.info</p>	<p>Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)</p> <p>Consejo de Dirección: Edificio Calmer Avda. Belgrano 430 (C1092AAR), Buenos Aires, Argentina. Tel.: +54 11 4342 4901, comunicaciones@siicsalud.com www.sic.info</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, junio 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.

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 1	Atención ginecológica en las adolescentes Efectos Sistémicos de los Estrógenos...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dra. M. Snook. University of Pittsburgh School of Medicine, PA 15213, Pittsburgh, EE.UU. ● Dr. S. Luengratsameerung. Menopause Research Unit, Reproductive Medicine Division, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok, Tailandia
2	Los Síntomas Menopáusicos Aparecen...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. J. E. Blümel. Institut of Biomedicina, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador
3	Papel de las Citoquinas en la Enfermedad...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. G. Camilleri. Department of Anatomy, Faculty of Medicine and Surgery, University of Malta, Msida MSD, Malta
4	La Circunferencia Abdominal, el Peso Fetal...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. G. Di Lorenzo. Department of Medical, Surgical and Health Sciences, University of Trieste, Trieste, Italia
5	Nuevas Opciones para el Diagnóstico...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. B. A. Cutts. Thrombosis and Haemophilia Centre, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido
6	La Obesidad Altera la Inmunidad Mediada...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. S. Sen. Tufts University, Jean Mayer US Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging, MA 02111, Boston, Massachusetts, EE.UU.
7	Riesgo de Fracturas a los 10 Años...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. W. Pluskiewicz. Department and Clinic of Pediatrics, Medical University of Silesia, Katowice, Polonia
8	Definen la Participación de Algunos...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. P. Luhn. Hormonal and Reproductive Epidemiology Branch, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, MD 20892, Rockville, Maryland, EE.UU.
9	Importancia del Suplemento con Vitamina D...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. C. L. Wagner. Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Medical University of South Carolina, SC 29425, Charleston, Carolina del Sur, EE.UU.
10	Correlacionan los Síntomas y Signos...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. K. Lammers. Department of Obstetrics and Gynaecology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, Países Bajos
11	Diferencias Sociales y Culturales...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. K. Ashing-Giwa. Center of Community Alliance for Research and Education, Department of Population Sciences, City of Hope National Medical Center, CA 91010-3000, Duarte, California, EE.UU.
12	Comparan los Sistemas de Estadificación...	<ul style="list-style-type: none"> ● Dr. D. Lim. Department of Pathology, National University Health System, Singapur, Singapur

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 - Atención ginecológica en las adolescentes *Gynecologic care for the adolescent*



Meredith Snook
MD, University of Pittsburgh School of Medicine, Magee-Womens Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania, EE.UU.

Eduardo Lara-Torre, MD, FACOG, Virginia Tech Carilion School of Medicine, Roanoke, Virginia, EE.UU.

Joseph Sanfilippo, MD, MBA, University of Pittsburgh School of Medicine, Magee-Womens Hospital, Pittsburgh, Pennsylvania, EE.UU.

Acceda a este artículo en
siicsalud

Código Respuesta Rápida
(Quick Response Code, QR)



Recepción: 24/9/2012 - Aprobación: 6/11/2012
Primera edición, www.siicsalud.com: 3/12/2012
Enviar correspondencia a: Meredith Snook,
University of Pittsburgh School of Medicine,
Magee-Women's Hospital, 300 Halket Street,
Room 2314, Pittsburgh, PA 15213, Pennsylvania,
EE.UU.
parrottm@upmc.edu

+ Bibliografía completa, especialidades
médicas relacionadas, producción
bibliográfica y referencias
profesionales de los autores.

Abstract

New developments in the field of adolescent reproductive health have created enhanced interest for healthcare providers. This review highlights recent guidelines and practice patterns in evaluation and management of adolescent gynecologic issues. First, understanding the proper techniques for the initial evaluation and examination is essential for making the patient as comfortable as possible and for establishing a long-term relationship. Preventative healthcare is key in this population, and practitioners should be at ease discussing a variety of issues including sexuality, eating disorders, substance abuse, and dating violence. Additionally, practitioners are encouraged to discuss and provide the human papillomavirus (HPV) vaccine, and implement the recent conservative changes to cervical cytology screening and management in adolescents. Given the frequency with which teens report sexual activity, counseling regarding effective contraceptive methods and appropriate screening for sexually transmitted infections is necessary. During their transition through puberty, disorders of menstruation become a common complaint requiring the attention of the gynecologist. Most commonly, anovulation is the etiology of such bleeding. Polycystic ovarian syndrome may develop in early puberty and carry consequences to adulthood. Finally, the consequences of endometriosis on the future fertility of adolescents have brought early intervention to light. Recognition and prompt treatment are advocated to prevent the future implications of this disease. Given new developments in the field of adolescent reproductive health, we review highlights in recent guidelines and practice patterns in evaluation and management of adolescent gynecologic issues. Unique clinical problems in adolescents require particular expertise, caring, and consideration.

Key words: adolescent care, contraception, gynecology, teenagers

Resumen

Los nuevos avances en el campo de la salud reproductiva adolescente produjeron un interés creciente en los sistemas de salud. En esta reseña se destacan los patrones de la práctica clínica y las normas recientes para la evaluación y el tratamiento de los temas ginecológicos de la adolescencia. En primer lugar, la comprensión de las técnicas apropiadas para la evaluación y el examen inicial, que son esenciales para hacer sentir a la paciente lo más cómoda posible y para el establecimiento de una relación a largo plazo. La medicina preventiva es clave en esta población y los médicos deberían hablar de modo sencillo con sus pacientes diversos temas tales como la sexualidad, los trastornos alimentarios, el abuso de sustancias y la violencia en la pareja. Además, debe procurarse que los médicos hablen en la consulta sobre la vacuna contra el papilomavirus humano (HPV) y la indiquen, así como que implementen las modificaciones recientes más conservadoras sobre la pesquisa con citología cervical y su tratamiento en la población adolescente. La frecuencia con la que las adolescentes se inician sexualmente hacen necesario el asesoramiento sobre los métodos anticonceptivos eficaces y la pesquisa apropiada sobre las infecciones de transmisión sexual cuando sea necesario. Durante la transición por la pubertad, los trastornos menstruales son comunes y requieren la interconsulta por un ginecólogo. La etiología más frecuente de los sangrados es la anovulación. El síndrome de ovarios poliquísticos puede aparecer a comienzos de la pubertad y tiene consecuencias en la vida adulta. Por último, las consecuencias de la endometriosis sobre la fertilidad futura de los adolescentes merecen su pronto reconocimiento y tratamiento para evitar las repercusiones en el tiempo de la enfermedad. Dados los progresos en el campo de la salud reproductiva de los adolescentes, revisamos los puntos sobresalientes de las normas y los patrones recientes de práctica clínica sobre la evaluación y el tratamiento de los temas ginecológicos en la adolescencia. Los problemas clínicos únicos de esta población requieren atención y consideración particulares y por parte de especialistas.

Palabras clave: atención de las adolescentes, anticoncepción, ginecología, adolescentes

Evaluación ginecológica en las adolescentes

La paciente adolescente puede representar un desafío para el médico. Esta población de mujeres jóvenes puede ser más renuente a proporcionar información personal, preocuparse más acerca de la confidencialidad y mostrar ansiedad ante el examen físico. La variación extrema en

el desarrollo sexual y psicosocial entre los adolescentes contribuye con este desafío. El conocimiento de las técnicas apropiadas para la evaluación inicial es esencial para el establecimiento de una relación a largo plazo con este grupo etario. Además, un interrogatorio cuidadoso y el asesoramiento deben preceder al examen. El retraso en

la realización del examen genital, aun en las adolescentes sexualmente activas, puede evitar las reservas de la paciente acerca del examinador y permitir el establecimiento de una buena comunicación.

Entrevista con la paciente

El *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) recomienda que la consulta inicial con el tocoginecólogo se produzca entre los 13 y 15 años.¹ En lo posible, es importante hacerla junto con los padres/cuidadores para explicar el concepto de confidencialidad y privacidad. Dado que la medicina preventiva constituye uno de los elementos más importantes en la consulta clínica en este grupo etario, deben evaluarse los componentes principales de la salud general, como la vacunación, la prevención del riesgo, las parejas íntimas y la violencia en la pareja, la orientación sexual y las experiencias sexuales previas, los trastornos alimentarios y la dieta, el hábito de fumar y el abuso de sustancias, así como la depresión. Para la pesquisa, recordar empezar con los temas menos sensibles, como la seguridad (por ejemplo, el uso del cinturón de seguridad), antes de encarar los temas emocionales y sexuales. La historia clínica sexual es un componente integral de la consulta ginecológica inicial. Las herramientas para este propósito y los recursos para la atención de las adolescentes de diversas sociedades profesionales como el ACOG,² la *Society for Adolescent Health and Medicine* y la *North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology* se encuentran disponibles en www.naspag.org.

Examen físico

Además de los componentes de un examen físico completo, los puntos claves que deben incluirse en el examen de una adolescente comprenden el índice de masa corporal y el grado de desarrollo mamario y de vello pubiano de Tanner. La evaluación del grado de desarrollo mamario debe preceder el examen pelviano, que se indica infrecuentemente (ver Tabla 1 para las indicaciones del examen pelviano en la adolescente). Deben examinarse los genitales externos en todas las pacientes que realizan una consulta de control de rutina, aun si no son sexualmente activas. Esto permite detectar anomalías genitales, así como facilitar el primer paso hacia un examen pelviano completo. En las adolescentes asintomáticas que no son sexualmente activas puede retrasarse el examen pelviano inicial hasta los 21 años.⁶

Si se realiza el examen pelviano, debe contarse con el equipamiento apropiado para este grupo etario, como está clínicamente indicado. El uso de un espéculo pediátrico o de Huffman (1/2 pulgada de ancho y 4 ½ pulgadas de largo) facilita la evaluación de las pacientes que no son sexualmente activas junto con el uso de un lubricante de base acuosa. Los espéculos de Huffman o de Pederson (7/8 pulgadas de ancho y 4 ½ pulgadas de largo) pueden utilizarse en las adolescentes sexualmente activas. El uso de un dedo que aplica presión en el área perineal, fuera del introito, permite disminuir o difuminar la sensación del examen y, por ende, puede permitir más fácilmente la inserción del espéculo.

Cuando está clínicamente indicado, la palpación de los órganos internos reproductivos puede requerir el examen rectovaginal o el examen bimanual con un único dedo. La estrategia a utilizar dependerá de la preferencia, tolerancia y del antecedente sexual de la paciente, así como de la presunción de enfermedad.

Tabla 1. Indicaciones para el examen pelviano en las adolescentes.

Pubertad/menarca tardías Edad de 14 años con ausencia de botón mamario Edad de 16.5 años con ausencia de menarca
Pubertad precoz ⁴ En mujeres de raza blanca, presencia de desarrollo mamario/vello pubiano en < 7 años En mujeres de raza negra, presencia de desarrollo mamario/vello pubiano en < 6 años
Sangrado vaginal anormal Ver el texto para la descripción ⁵
Flujo vaginal patológico
Antecedentes de relaciones sexuales o abuso vaginal
Dolor abdominal/pelviano o presunción de enfermedad abdominopelviana

Después del examen es útil reunirse de nuevo con la familia y la adolescente en forma conjunta para explicar los hallazgos del examen y definir un plan de seguimiento. Si la confidencialidad es motivo de preocupación, primero deben comentarse los hallazgos con la paciente a solas en la sala de examen. Debe alentarse a la paciente a que permita que el profesional actúe como conexión entre ella y su familia, con énfasis en los beneficios de la información con respecto al uso de anticonceptivos; si la adolescente no está de acuerdo debe mantenerse la confidencialidad según las leyes locales/del Estado. Debido a que cada Estado tiene diferencias en cuanto a los derechos legales específicos para los adolescentes, el Instituto Guttmacher estableció un sitio en internet (www.guttmacher.org) donde los profesionales de los EE.UU. pueden acceder a la información específica de cada Estado y a folletos informativos.

Después de la consulta ginecológica inicial, que puede incluir o no un examen pelviano y, según las circunstancias clínicas, pueden programarse las consultas subsiguientes anuales o semestrales. En las adolescentes que no son sexualmente activas se prefiere una consulta para cada etapa (adolescencia temprana entre los 13 y 15 años, media entre los 15 y 17 años y tardía entre los 17 y 19 años).

Vacuna contra el papilomavirus humano y citología cervical

Los médicos que atienden adolescentes deben conocer las indicaciones, los riesgos y los beneficios de la vacuna contra el papilomavirus humano (HPV), así como las nuevas recomendaciones para el tratamiento cervical e histológico de la enfermedad cervical. La necesidad de asesoramiento apropiado sobre las consecuencias, la historia natural y la prevención de la enfermedad por HPV es parte integral de la práctica diaria de los profesionales que atienden adolescentes.

La aprobación y la provisión de las vacunas bivalentes y tetravalentes contra HPV por parte de la *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. produjo nuevos desafíos para el ginecólogo que atiende adolescentes al incorporarlo en la promoción de la vacunación. Las oportunidades para interactuar con la adolescente se presentarán durante las consultas sobre vacunación, lo que permitirá que el profesional mejore la relación con los padres y la paciente a medida que surgen otras consultas reproductivas. La información de los fabricantes sobre la eficacia de estas vacunas demuestra una tasa de prevención de más del 90% para los tipos de HPV 6, 11, 16 y 18 (tetravalente) y 16 y 18 (bivalente) en las pacientes sin exposición previa a la infección por HPV.^{7,8}

A fines de 2009, el ACOG recomendó que se inicie la pesquisa para el cáncer de cuello de útero a los 21 años, en contraposición con las normas previas de los 21 años o 3 años después del inicio de las relaciones sexuales.⁹ La

base racional de esta recomendación es que si bien las adolescentes tienen alta prevalencia de infección por HPV, también tienen una tasa elevada de resolución espontánea, tan alta como del 90% después de 3 años de la infección inicial. Es más, el comienzo más temprano de la pesquisa puede incrementar el uso de procedimientos innecesarios y potencialmente perjudiciales, como los ablativos o la exéresis en el cérvix. A pesar de ello, algunos médicos todavía realizan la pesquisa en mujeres menores de 21 años, con el seguimiento apropiado de los casos con citología alterada.

Si se realiza la citología cervical a pesar de las normas actuales, debe llevarse a cabo un enfoque conservador para evitar procedimientos innecesarios. Se recomienda la adhesión a las recomendaciones de la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* para el tratamiento apropiado de la citología e histología cervicales alteradas (www.asccp.org).

Anticoncepción en la adolescencia

A medida que las adolescentes crecen y entran en la etapa reproductiva, las consultas al médico deben incluir el asesoramiento sobre los métodos anticonceptivos adecuados y mejorar la adhesión. El brindar este tipo de información no se asoció con el incremento en las tasas de actividad sexual, del inicio más temprano de las relaciones sexuales o con el mayor número de parejas sexuales. Por el contrario, si la adolescente percibe que hay obstáculos para la obtención de la anticoncepción, tiene mayor probabilidad de experimentar resultados negativos relacionados con la actividad sexual.¹⁰ En 2009, la *Youth Risk Behavior Survey* (YRBS), que rastrea diferentes conductas de riesgo para la salud entre estudiantes secundarios, como las conductas sexuales que contribuyen con los embarazos no deseados, incluyó aproximadamente 16 000 estudiantes de escuela secundaria.¹¹ Los hallazgos principales de esta encuesta fueron: en primer lugar, el 46% de las mujeres informó haber tenido relaciones sexuales y el 36% haber iniciado la actividad sexual en los 3 meses previos; en segundo lugar, el 6% de los estudiantes secundarios informó haber tenido relaciones sexuales antes de los 13 años; en tercer lugar, el 11% de las estudiantes informó haber tenido 4 parejas sexuales o más; por último, el 61% de los estudiantes sexualmente activos reveló que no utilizó un preservativo la última vez que tuvo relaciones sexuales y sólo el 20% informó haber utilizado un anticonceptivo oral.

Estos hallazgos refuerzan la importancia de tratar el tema de la anticoncepción durante el control de salud de los adolescentes. Además, uno de los objetivos de *Healthy People 2020* establecidas por el *Department of Health and Human Services* de los EE.UU. es aumentar el número de adolescentes que utilice métodos anticonceptivos de barrera y hormonales o intrauterinos,¹² para no sólo evitar los embarazos no deseados sino también para protegerse contra las infecciones de transmisión sexual (ITS), como se describe más adelante.

Abstinencia

Si bien la abstinencia es el medio más eficaz para el control de la natalidad, las pruebas disponibles indican que los programas basados sólo en la abstinencia no son tan eficaces como aquellos en los cuales se ofrecen al mismo tiempo otras opciones anticonceptivas.¹³ Muchas adolescentes que consultan sobre anticoncepción son sexualmente activas, pero la revisión de la abstinencia como

elección debe ser parte integral de la discusión sobre las opciones disponibles.

Métodos de barrera

Estos métodos comprenden los preservativos masculinos y femeninos, los capuchones cervicales, los diafragmas, los espermicidas y las películas y los óvulos anticonceptivos. Si bien son eficaces, el uso de estos métodos por parte de los adolescentes no es constante, aun cuando eligen estos métodos para protegerse de las ITS.¹⁴ El requerimiento para su aplicación antes de cada encuentro sexual disminuye la utilización de estos métodos porque atenta contra la "espontaneidad" del acto sexual. Sin embargo, los médicos deben alentar fuertemente el uso de los métodos de barrera para evitar las ITS, aun cuando se empleen otros métodos anticonceptivos.

Anticonceptivos orales combinados y otros métodos hormonales combinados

Los anticonceptivos orales combinados (AOC) constituyen el método anticonceptivo utilizado con más frecuencia en las adolescentes, con tasas que alcanzan el 50%.¹⁵ Los beneficios anticonceptivos y no anticonceptivos de los AOC, como su utilidad en el tratamiento del acné, el dolor pélvico y el trastorno disfórico premenstrual, contribuyen a que sean los métodos preferidos por las adolescentes. El comienzo rápido de utilización del método (el mismo día de la consulta) con respecto al método tradicional de inicio el día domingo parece mejorar la adhesión terapéutica, con un aceptable perfil de reacciones adversas, sin efectos teratogénicos aun ante un embarazo.¹⁶

El anillo anticonceptivo vaginal y el parche transdérmico pueden ser alternativas en las mujeres con dificultades para recordar la ingesta de un comprimido de AOC todos los días. El anillo vaginal anticonceptivo requiere motivación por parte de la usuaria para insertar y remover el dispositivo una vez por mes de la vagina. El parche requiere la colocación transdérmica y su remoción una vez por semana; aunque se observó una disminución de su eficacia en mujeres con un peso superior a 90 kg,¹⁷ se asoció con incremento en la exposición a estrógenos y mayor riesgo posible de trombosis venosa profunda en comparación con los AOC.¹⁸ Las tasas de fracaso y el perfil de efectos adversos con estos métodos parece similar a los de los AOC en la población adulta.¹⁹ El comienzo rápido de utilización de estos métodos (el mismo día de la consulta) demostró ser eficaz y aumentar la adhesión terapéutica.²⁰

Métodos que contienen sólo progestágenos

Estos métodos deben utilizarse en las adolescentes que tienen contraindicaciones para el uso de estrógenos, como en aquellas con antecedentes de migrañas con aura, eventos tromboembólicos o que amamantan. Las formulaciones orales incrementan el fracaso terapéutico debido a que dificultan el cumplimiento, ya que la corta vida media requiere que se ingieran en el mismo momento del día (dentro de las 3 horas).²¹

El acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) es un anticonceptivo utilizado frecuentemente por la población adolescente debido a la mínima intervención requerida para lograr la adhesión terapéutica. Si bien se demostró que su eficacia es mejor que la de los AOC, ésta parece relacionarse con la mejor adhesión terapéutica y la facilidad de uso. Los efectos adversos más comunes en las adolescentes son el aumento de peso y el sangrado irregular, aspectos que constituyen las principales razones

para la interrupción del tratamiento. Recientemente, surgió un motivo de preocupación relacionado con un estado de hipoestrogenismo con el uso a largo plazo del AMPD sobre la densidad ósea en las adolescentes. En ensayos recientes se demostró la recuperación de la densidad ósea luego de la interrupción de este método anticonceptivo.²² Debe aconsejarse a las mujeres fumadoras y sedentarias acerca de las consecuencias deletéreas sobre la salud ósea y alentarlas a dejar de fumar y fomentar la actividad física. Además, debe propiciarse una ingesta de calcio adecuada (1 200 a 1 500 mg/día). El comienzo rápido de utilización del AMPD también es seguro y eficaz y puede ser considerado en esta población.²³

Métodos reversibles de larga duración

Los datos bibliográficos disponibles sobre los dispositivos intrauterinos (DIU) en las adolescentes eran limitados hasta hace poco tiempo. Tradicionalmente, se evitaba el uso de DIU en las adolescentes, ya que esta población tiene las tasas más elevadas de ITS. Sin embargo, no se encontró un incremento en la infertilidad o en la incidencia de ITS con el uso de estos dispositivos.²⁴ La mayoría de las infecciones ascendentes probablemente se relacionen con la falta de uso de preservativos más que con la presencia del DIU, que puede facilitarlas pero al momento de la colocación. Con el asesoramiento apropiado y el uso de preservativos, el DIU puede ser una opción viable para algunas adolescentes, independientemente de la paridad, y debe considerarse como parte del arsenal disponible para la anticoncepción. El uso de éste y otros anticonceptivos reversibles de larga duración fue propugnado por el ACOG, incluso en la población adolescente.²⁵

La introducción de un implante subdérmico que libera etonogestrel en un período de 3 años demostró ser un método alternativo anticonceptivo excelente para las adolescentes que buscan el control de la natalidad a largo plazo.²⁶ Este método, de fácil inserción y remoción, parece ser bien tolerado, seguro y eficaz en la población adolescente.²⁷

Anticoncepción de emergencia

La anticoncepción de emergencia (AE), con medicamentos hormonales, no abortivos, dentro de las 120 horas luego de un coito no protegido, para la prevención de un embarazo no deseado, constituye una parte importante del asesoramiento en anticoncepción para las adolescentes. En 2009, la FDA aprobó el régimen con una dosis única de levonorgestrel en dosis de 1.5 mg por vía oral y, en 2010, aprobó el uso de un modulador del receptor de progesterona de segunda generación, el acetato de ulipristal, en una dosis única por vía oral de 30 mg para la AE. Ambos regímenes demostraron una tasa elevada de eficacia y una baja incidencia de efectos adversos.²⁸ La prescripción por adelantado de AE demostró incrementar la probabilidad de que las mujeres jóvenes y las adolescentes utilicen la AE cuando la necesiten, sin incrementar las conductas de riesgo sexual o anticonceptivo en comparación con aquellas que recibieron sólo educación sobre AE.²⁹

Pesquisa de las ITS

En los EE.UU., los adolescentes tienen las tasas de prevalencia más altas de muchas ITS.³⁰ De hecho, casi el 50% de los casos se produce en adolescentes y adultos jóvenes de entre 15 y 24 años.³¹ En 2009, las mujeres de

entre 15 y 19 años constituyeron el subgrupo más afectado por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*.³² Los factores de riesgo que colocan a este grupo etario como el de mayor riesgo comprenden las parejas sexuales concurrentes o secuenciales múltiples, la falta de constancia en el uso de un método de barrera para la protección y el incremento en la susceptibilidad biológica.³⁰ La adquisición de la infección y el mayor riesgo de secuelas adversas como enfermedad inflamatoria pélvica (EIP) son inversamente proporcionales a la edad. El nuevo ambiente altamente estrogénico de los genitales, junto con la presencia de ectopia cervical con una zona de transformación relativamente grande del epitelio columnar expuesto, pueden facilitar la adherencia de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, lo cual permite la enfermedad cervical y potencialmente del tracto genital superior. Las secuelas a largo plazo de las ITS y de la EIP comprenden dolor pélvico crónico y alteraciones reproductivas secundarias al factor de infertilidad tubario y embarazos ectópicos.

Por ende, es de crucial importancia la pesquisa apropiada de esta población de alto riesgo, a fin de proteger la vida reproductiva futura de las adolescentes. Lamentablemente, hay muchas oportunidades perdidas para la pesquisa de ITS en la población de adolescentes y adultos jóvenes, con tocoginecólogos que no realizan esta pesquisa en aproximadamente el 80% de las mujeres no embarazadas, sexualmente activas, que se realizan un examen pélvico o un extendido de Papanicolaou.³³ Los *Centers for Disease Control and Prevention* establecen las siguientes recomendaciones para la pesquisa en los adolescentes:³⁰ en primer lugar, la pesquisa de rutina anual para *C. trachomatis* en todas las mujeres sexualmente activas de 25 años o menos; en segundo lugar, la pesquisa anual de rutina para *N. gonorrhoeae* para todas las mujeres sexualmente activas; en tercer lugar, la discusión y el estímulo para la pesquisa de la infección por VIH en todos los adolescentes sexualmente activos y usuarios de drogas por vía intravenosa y, por último, no se recomienda la pesquisa de rutina para sífilis, tricomoniasis y herpesvirus simplex en los adolescentes asintomáticos.

Además, debe realizarse la pesquisa de ITS con cada nueva pareja sexual. Con la disponibilidad de hisopados vaginales tomados por la paciente y muestras de orina para la detección de *C. trachomatis* y *N. gonorrhoeae*, la pesquisa de ITS se volvió fácil de realizar, sin necesidad de un examen pélvico, con la consiguiente mejora en la satisfacción de la paciente, sin sacrificar exactitud.

Sangrado uterino y vaginal anormal

El diagnóstico diferencial del sangrado uterino anormal es amplio, mientras que, en las adolescentes, los síntomas son con mayor frecuencia secundarios a la anovulación. Esto es reflejo de la inmadurez del eje hipotálamico-hipofisario-ovárico. De hecho, en el 55% a 82% de las adolescentes recién se inician los ciclos ovulatorios regulares hasta 24 meses después de la menarca, mientras que el 22% de las mujeres permanece con ciclos anovulatorios o oligoovulatorios.³⁴ Además, en algunos casos puede tomar hasta 5 años luego de la menarca el establecimiento de ciclos ovulatorios regulares.³⁴ La persistencia de ciclos menstruales irregulares luego de la menarca puede indicar trastornos como el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), que debe investigarse. En 2006, el ACOG y la *American Academy of Pediatrics* publicaron un consenso que establece el ciclo menstrual como un "signo vital" en las

adolescentes. Este documento orienta a los profesionales en la identificación de las pacientes con posible patología mediante el establecimiento de la definición de menstruación normal como una menarca entre los 11 y 14 años, un intervalo entre los ciclos entre 21 y 45 días, un flujo menstrual de 7 días o menos, con la utilización de no más de 3 a 6 toallas higiénicas o tampones por día.⁵ Es útil la realización de un calendario menstrual para documentar el patrón exacto de sangrado y un gráfico para la evaluación del sangrado que permite cuantificar más exactamente su cantidad; ambos instrumentos pueden ayudar a reducir los diagnósticos diferenciales.

Además, la anovulación, la diátesis hemorrágica, el estrés y el embarazo son todas causas comunes de sangrado anormal en las adolescentes. En la Figura 1 se muestran otras causas de sangrado uterino o vaginal anormal. La realización de una historia clínica completa y un examen físico minucioso, junto con determinaciones básicas de laboratorio, como gonadotropina coriónica humana, hormona estimulante de la tiroides y hemograma con recuento de plaquetas, pueden orientar al profesional en la determinación de la etiología del sangrado. Si se presume una diátesis hemorrágica con base en la historia clínica, los médicos deben indagar acerca de los antecedentes familiares de trastornos hemorrágicos y proceder a la evaluación inicial indicada antes junto con la determinación del tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activado y el nivel de fibrinógeno. Si los resultados están alterados o el sangrado es grave, prolongado o asociado con la menarca, deben realizarse las siguientes pruebas diagnósticas:³⁵ en primer lugar, tiempo de sangrado y estudios de agregación plaquetaria; en segundo lugar, antígeno del factor de von Willebrand; en tercer lugar, actividad del cofactor de ristocetina y, por último, actividad del factor VIII, factor IX y antígeno XI.

El tratamiento se basará en el diagnóstico presuntivo. Sin embargo, en las pacientes con sangrado que parece secundario a la oligoovulación y es lo suficientemente significativo para provocar anemia, el tratamiento específico debe incluir suplementos con hierro junto con métodos AOC, transdérmicos o intravaginales para el control del ciclo o la administración de progestágenos inyectables, por vía oral o intrauterina.

SOP y otros trastornos androgénicos

El SOP fue descrito por primera vez por Stein y Leventhal en 1935. Es un trastorno endocrino común que afecta al 4% a 6% de la población femenina y se caracteriza por el incremento en la producción de andrógenos por los ovarios y posiblemente por la glándula suprarrenal.^{36,37} Las manifestaciones clínicas iniciales pueden encontrarse en la adolescencia, con hirsutismo, acné, ciclos menstruales irregulares y, algunas veces, obesidad. Otras manifestaciones comprenden alopecia y acantosis *nigricans*; esta última, expresión clínica de la hiperinsulinemia.

En 2003, un grupo internacional de medicina reproductiva reunido en Rotterdam alcanzó un consenso para establecer los criterios diagnósticos, que requieren dos de los tres criterios siguientes luego de la exclusión de otras causas de trastornos hiperandrogénicos como la enfermedad de Cushing: oligoovulación o anovulación, pruebas clínicas o bioquímicas de hiperandrogenismo como hirsutismo y evidencia ecográfica de SOP.

Debido a que la oligoovulación y el acné son comunes en la adolescencia, el diagnóstico es menos sencillo

Sangrado uterino y vaginal anormal

Variación normal

Sangrado ovulatorio de mitad de ciclo
Anovulación debido a inmadurez del eje hipotálamo-hipofisario-ovárico

Lesiones anatómicas

Pólipos cervicales o uterinos
Ectropión
Malformaciones congénitas vaginales o uterinas
Carcinoma de vagina, cuello de útero, útero
Leiomiomas (fibromas)
Quistes ováricos
Endometriosis

Infeciosas

Vaginitis
Cervicitis
Endometritis
Enfermedad inflamatoria pelviana
Papilomavirus humano (HPV)

Disfuncionales

Trastornos hipotalámicos
Estrés físico y emocional
Menorragia
Trastornos ovulatorios (por ejemplo, fases lúteas cortas o largas, anovulación crónica)

Relacionados con el embarazo

Embarazo normal
Embarazo ectópico
Enfermedad trofoblástica gestacional
Amenaza de aborto o aborto espontáneo

Iatrogénicas

Cuerpos extraños
Traumatismos: laceraciones, coito, violación

Drogas

Anticonceptivos: sangrado por privación de mitad de ciclo, progestágenos (oral, depósito [depo-provera], sistema intrauterino [Mirena®], dispositivo intrauterino con cobre).
Otros: anticoagulantes, inhibidores de las plaquetas, quimioterápicos, andrógenos (danazol), espirolactona.

Enfermedades sistémicas

Endocrinológicas: síndrome de ovarios poliquísticos, enfermedad tiroidea, hiperprolactinemia, síndrome de Cushing, trastornos suprarrenales y por exceso de andrógenos (hiperplasia suprarrenal congénita, tumor suprarrenal), exceso de estrógenos (tumor ovárico de las células de la granulosa-teca), insuficiencia ovárica
Coagulopatías: trombocitopenia, disfunción plaquetaria (por ejemplo, enfermedad de von Willebrand).
Otros: enfermedad renal o hepática crónica, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus.

Figura 1. Etiologías potenciales del sangrado vaginal o uterino anormal.

en esta población y deben considerarse los indicios de hiperandrogenismo. Además, en 2009, la *Androgen Excess and PCOS (AE-PCOS) Society* publicó un informe en el que señala el SOP como un trastorno principalmente hiperandrogénico y sugiere modificar la definición por hiperandrogenismo y disfunción ovárica (oligoovulación-anovulación u ovarios poliquísticos). En consecuencia, engloba los criterios ecográficos de Rotterdam, pero requiere la presencia de hiperandrogenismo para el diagnóstico.³⁸

Si bien los profesionales clínicos enfocan la evaluación en forma diferente, la valoración básica debe incluir la determinación de testosterona sérica a primera hora de la mañana (total y libre), 17-OH progesterona, sulfato de deshidroepiandrosterona, prolactina y hormona estimulante de tiroides y, en adolescentes con amenorrea, de hormona foliculoestimulante y estradiol. Una vez confirmado el SOP, debe realizarse la pesquisa de anomalías metabólicas y de resistencia a la insulina, con la determinación de los niveles de glucemia y de insulinemia en ayunas, la prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa a las 2 horas y el perfil lipídico. Clínicamente, la cuantificación del grado de hirsutismo es útil con el sistema de clasificación de Ferriman-Gallwey.³⁹

Las pacientes con SOP deben ser asesoradas apropiadamente con respecto al impacto potencial del diagnóstico sobre su salud futura y la capacidad reproductiva. Los avances recientes en la comprensión del SOP demostraron que estas mujeres tienen mucha más predisposición a presentar síndrome metabólico en comparación con aquellas sin SOP, con un tercio de las adolescentes con SOP que cumplen con los criterios de síndrome metabólico.⁴⁰ Para el diagnóstico de síndrome metabólico en las adolescentes se propusieron diferentes grupos de criterios, pero deben cumplirse tres o más de los siguientes criterios:^{41,42} en primer lugar, aumento de la masa grasa abdominal (circunferencia de la cintura en el percentil 90 o más o > percentil 75 para la edad); en segundo lugar, incremento en los niveles de triglicéridos (110 mg/dl o más o 97 mg/dl o más); en tercer lugar, la disminución en las lipoproteínas de alta densidad (< 40 mg/dl o < 50 mg/dl); en cuarto lugar, el incremento en la presión arterial superior al percentil 90 para la edad y, por último, el incremento en la glucosa plasmática (de 110 mg/dl o más).

Dadas las consecuencias graves para la salud asociadas con el síndrome metabólico, las pacientes con SOP deben recibir información desde etapas tempranas, comenzando en la adolescencia, acerca de la importancia de incorporar hábitos saludables de vida y sobre las secuelas a largo plazo como la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad cardiovascular. Los cambios en el estilo de vida comprenden la disminución de peso, ya que parece que la reducción del 10% en el peso es suficiente para restablecer los ciclos menstruales ovulatorios regulares en muchas mujeres. La comprensión y la responsabilidad de las adolescentes con el tratamiento puede variar en las distintas etapas de la adolescencia y la información y el asesoramiento deben atender los cambios en los ámbitos y la madurez de las pacientes.

Los componentes principales del tratamiento farmacológico comprenden los AOC y un agente sensibilizante a la insulina como la metformina. Los AOC permiten un sangrado regular por privación y protección endometrial contra los efectos de los estrógenos sin oposición observados en el SOP, además de contribuir en la mejoría del lecho hormonal y disminuir los niveles de andrógenos circulantes. La metformina mejora el componente de resistencia a la insulina observado en el SOP. Otros medicamentos, que dependen de la circunstancia clínica, comprenden los glucocorticoides y los agentes antiandrogénicos como la espironolactona. El tratamiento con glucocorticoides se reserva para la presentación menos frecuente del SOP en adolescentes sin obesidad, con un grado significativo de hiperandrogenismo suprarrenal funcional.

Endometriosis

La incidencia de endometriosis, la aparición de un endometrio funcional por fuera de la cavidad uterina, varía entre el 5% y el 10% en mujeres en edad reproductiva, pero en las adolescentes es difícil de cuantificar con una gama más amplia que llega al 73% en las mujeres sometidas a laparoscopia por dolor pelviano con fracaso del tratamiento médico inicial.⁴³ La endometriosis en las adolescentes se revisó de manera extensamente recientemente.⁴⁴

La endometriosis fue descrita por primera vez por von Rokitsky en 1860⁴⁵ y su presentación variable subsecuentemente, por Sampson, en 1921.⁴⁶ Si bien la

fisiopatología exacta no se dilucidó completamente, se propusieron diversas teorías. La teoría de Sampson acerca de la menstruación retrógrada sugiere que los implantes endometriales llegan a la pelvis mediante el transporte retrógrado por las trompas de Falopio, una hipótesis que está avalada por la evidencia de endometriosis grave en las adolescentes con obstrucciones al tracto de salida genital, secundarias a las anomalías müllerianas congénitas. La teoría de la metaplasia celómica o teoría de Myer sugiere que la cavidad peritoneal contiene células indiferenciadas capaces de transformarse en tejido endometrial. Otros autores indicaron que el tejido endometrial puede transportarse por vía hematogena o linfática y, más recientemente, se postuló un componente autoinmune.⁴⁷ Fallon⁴⁸ señaló que la aparición de endometriosis requiere un mínimo de 5 años de ciclos menstruales ovulatorios, pero se detectaron signos de endometriosis en biopsias obtenidas por laparoscopia en adolescentes premenárricas con dolor pelviano crónico y sin obstrucción del tracto de salida genital.⁴⁹

La clasificación de endometriosis de la *American Society for Reproductive Medicine* describe la extensión de la enfermedad según la localización, la extensión (superficial contra lesiones profundas), el tamaño de las lesiones y la presencia de adherencias.⁵⁰ Aproximadamente dos tercios de las mujeres con endometriosis informan la aparición de los síntomas antes de los 20 años, con un lapso promedio entre el comienzo de los síntomas y el diagnóstico de 9 años.⁴⁴ La presentación en las adolescentes es variable y las manifestaciones más frecuentes son la dismenorrea y el dolor acíclico.⁴⁴ En las adolescentes, el aspecto de las lesiones compatibles con endometriosis es rojo en el 84% de los casos, claro en el 76%, blanco en el 44%, negro en el 22% y hay lesiones en los bolsillos peritoneales en el 18%.⁵¹

La distinción principal entre las adolescentes y las mujeres adultas en la aparición de la endometriosis es su asociación con las anomalías müllerianas en las primeras. Se informaron diversas anomalías müllerianas, especialmente las asociadas con obstrucción al tracto de salida asociadas con la endometriosis. Los datos provenientes de diversos estudios indican que el 6.5% y 40% de las adolescentes con endometriosis tienen una anomalía del tracto genital.⁵²⁻⁵⁴ Además, la fisiopatología y el curso clínico de la endometriosis, asociados con las anomalías del tracto reproductivo en las adolescentes, son bastante diferentes que lo observado en las mujeres adultas. En una serie de pacientes con endometriosis extensa asociada con obstrucciones del tracto de salida, la corrección de las alteraciones del tracto de salida revirtió virtualmente el 100% de los casos de endometriosis intraabdominal, según datos de seguimiento con laparoscopia.⁵⁵ Las anomalías müllerianas no obstructivas no parecen asociarse con mayor incidencia de endometriosis.

Debe presumirse el diagnóstico de endometriosis en adolescentes menores de 18 años con dismenorrea recurrente refractaria a los AOC y antiinflamatorios no esteroides (AINE). En las adolescentes que presentan dolor pelviano crónico deben evaluarse los sistemas gastrointestinal, genitourinario, musculoesquelético y psicológico/psiquiátrico además del ginecológico para determinar la etiología subyacente del trastorno. La historia clínica detallada y el examen físico minucioso con frecuencia permiten descartar trastornos en la mayoría de estos sistemas. El uso de un diario de registro del dolor es útil

para documentar la sintomatología de la paciente.

En cuanto al tratamiento, el ACOG recomienda la realización de una laparoscopia en las adolescentes con dismenorrea persistente que no responden a los AOC y los AINE y que tienen menos de 18 años. En las mujeres de 18 años o más, el ACOG propone un ciclo empírico con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH)⁵⁶ y recomienda que si esta medicación se utiliza por más de 6 meses se agregue terapia aditiva diaria con progestágenos, por ejemplo, para minimizar la pérdida ósea asociada. Si persisten los síntomas, se recomienda proceder con la laparoscopia. El objetivo del tratamiento quirúrgico es remover las áreas visibles de endometriosis y restaurar la anatomía normal mediante la lisis de las adherencias, si las hubiese. La prescripción de agonistas de GnRH en adolescentes menores de 18 años no se utiliza comúnmente debido a los potenciales efectos adversos sobre los huesos. Es necesario el seguimiento estrecho de estas pacientes si se opta por este tratamiento. Otros tratamientos médicos comprenden algunos de los siguientes, solos o en combinación: analgésicos (AINE), anticonceptivos orales (continuos en comparación con cíclicos), danazol o protocolos sólo con progestágenos.

El danazol es un derivado androgénico y, si bien constituye un tratamiento eficaz en la población adulta, hay pocos datos que avalen su eficacia en las adolescentes. Los protocolos con progestágenos solos son una opción y comprenden las preparaciones orales como de depósito.

Todavía es motivo de discusión la mejor modalidad terapéutica. En un estudio prospectivo, 57 pacientes fueron divididas al azar para recibir terapia anticonceptiva oral con 20 µg de etinilestradiol (EE₂) con desogestrel en dosis de 0.15 mg o el agonista de GnRH, goserelina. A los 6 meses se demostró en ambos grupos la mejoría del dolor pelviano,

aunque el agonista de GnRH produjo mayor alivio de la dispareunia.⁵⁷ Cuando se comparó la terapia anticonceptiva oral cíclica con la continua, un estudio prospectivo de 2 años demostró que la continua fue más eficaz.⁵⁸ Se demostró una mejoría sintomática con el uso de 20 a 30 µg de EE₂ en un período de 6 a 9 meses en el 75% a 100% de las pacientes y parece ser la mejor terapia inicial para la endometriosis luego del diagnóstico y el tratamiento por laparoscopia.⁵⁹

Conclusiones

La ginecología para adolescentes requiere especialistas y la comprensión de la dinámica de la adolescencia desde una perspectiva social, psicológica y médica. El primer examen ginecológico puede dejar una impresión duradera en la paciente. La vacunación contra HPV pertenece al campo de la tocoginecología y debe ofrecerse de rutina. Las recomendaciones actualizadas con respecto a la pesquisa cervical y el tratamiento de los extendidos de Papanicolaou alterados establecen un enfoque más conservador para la atención clínica. Siempre debe brindarse asesoramiento anticonceptivo completo, junto con la pesquisa de ITS cuando está indicado. Esta evaluación ya no requiere un examen pélvico y estas infecciones puede realizarse fácilmente en muestras de orina o hisopados vaginales, lo que hace que la pesquisa sea menos invasiva y más viable en esta población vulnerable. El sangrado uterino disfuncional es frecuentemente secundario a anovulación. Los médicos clínicos deben saber que la endometriosis actualmente se diagnostica en las mujeres prepuberales. El dolor pélvico en la adolescente requiere la consideración de una posible anomalía mülleriana. La comprensión de estos conceptos básicos permite una atención completa en este grupo etario único y muy importante.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2013
www.siic.salud.com

Autoevaluaciones de la lectura en *siicsalud.com*

Acceda a las preguntas, respuestas varias y fundamentaciones sobre temas estratégicos de 55 especialidades. Los directores científicos de SIIC seleccionan los temas y las lecturas recomendadas para cada una de las evaluaciones.

En las adolescentes ¿cuál es la causa más frecuente de sangrado uterino anormal?

A: Diátesis hemorrágica; B: Anovulación; C: Enfermedades sistémicas; D: Lesiones anatómicas.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/130157

Cómo citar este artículo: Snook M, Lara-Torre E, Sanfilippo. Atención ginecológica en las adolescentes. *Trabajos Distinguidos Obstetricia y Ginecología* 24(1):6-12, Jun 2013.

How to cite this article: Snook M, Lara-Torre E, Sanfilippo. Gynecologic care for the adolescent. *Trabajos Distinguidos Obstetricia y Ginecología* 24(1):6-12, Jun 2013.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. A guideline for women's health care. 3a ed. Washington, DC: ACOG; 2007.
2. American College of Obstetricians and Gynecologists. Tool kit for teen care. Washington, DC: ACOG; 2003.
3. The physical examination in the pediatric and adolescent patient. In: Sanfilippo JS, Lara-Torre E, Templeman C, Edmonds K, editores. *Clinical pediatric and adolescent gynecology*. Londres: Informa Healthcare; 2009. p 120.
4. Kaplowitz PB, Oberfield SE, and the Drug and Therapeutics and Executive Committees of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Reexamination of the age limit for defining when puberty is precocious in girls in the United States: implications for evaluations and treatment. *Pediatrics* 104(4 Pt 1):936-941, 1999.

5. American College of Obstetricians and Gynecologists. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. ACOG committee opinion No. 349. *Obstet Gynecol* 108(5):1323-1328, 2006.
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Primary and preventive care: periodic assessments. ACOG Committee Opinion No. 292. *Obstet Gynecol* 102(5 Pt 1):1117-1124, 2003.
7. Harper DM, Franco EL, Wheeler CM, Moscicki AB, Romanowski B, Roteli-Martins CM, et al. Sustained efficacy up to 4.5 years of a bivalent virus-like particle vaccine against human papillomavirus types 16 and 18: follow up from a randomized control trial. *Lancet* 367(9518):1247-1255, 2006.
8. Villa LL, Costa RL, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: a randomized double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 6(5):271-278, 2005.

9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical cytology screening. ACOG practice bulletin No. 109. *Obstet Gynecol* 114(6):1409-1420, 2009.
10. Smith CA. Factors associated with early sexual activity among urban adolescents. *Soc Work* 42(4):334-346, 1997.
11. Teen sexual behavior and contraceptive use: data from the youth risk behavior survey. Washington, DC: The National Campaign; 2010 Jun [Citado 2011 Sept 28]. Disponible en: www.thenational-campaign.org/resources/pdf/FastFacts-YRBS2009.pdf. Consultado Noviembre 23, 2012.
12. Family planning objectives. Washington, DC: US Department of Health and Human Services; 2010 [Citado 2011 Sept 28]. Disponible en: healthypeople.gov/2020/topicsobjectives2020/objectiveslist.aspx?topicid=13. Consultado Noviembre 23, 2012.

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

Consulte los números anteriores en

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

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 SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

1 - Efectos Sistémicos de los Estrógenos Conjugados de Origen Equino en Crema Vaginal sobre los Marcadores de Recambio Óseo en las Mujeres Posmenopáusicas

Luengratsameerung S, Panyakhamler K, Taechakraichana N y colaboradores

Chulalongkorn University, Bangkok, Tailandia

[Systemic Effects of Conjugated Equine Estrogen Vaginal Cream on Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women]

Climacteric 16(1):133-140, Feb 2013

La aplicación vaginal de estrógenos conjugados equinos, en dosis de 0.625 mg/día, se asocia con una reducción temprana significativa de los niveles del telopéptido C terminal del colágeno tipo 1, un marcador de resorción ósea.

La atrofia vulvovaginal es una complicación frecuente en las mujeres posmenopáusicas; ha sido referida por el 50% de las pacientes de 50 a 60 años y por el 72% de aquellas de más de 70 años evaluadas en una investigación previa. La atrofia vulvovaginal generalmente motiva la utilización de estrógenos por períodos prolongados. La sequedad vaginal, el ardor, el prurito, la vaginitis, la irritación y la dispareunia son los síntomas habituales de la atrofia vulvovaginal. La terapia de primera línea consiste en la aplicación tópica de estrógenos; esta modalidad terapéutica se asocia con menor exposición sistémica, mejor perfil de seguridad y mayor alivio de los síntomas vulvovaginales. En este contexto, las cremas con estrógenos conjugados equinos son preparados utilizados con mucha frecuencia por las mujeres posmenopáusicas. En un estudio previo, el 24.1% de las pacientes debió mantener el tratamiento entre 2 y 2.5 años.

Diversos trabajos, sin embargo, han comunicado distintos efectos adversos sistémicos en asociación con el uso de cremas con estrógenos conjugados equinos. De hecho, es posible que el uso crónico de estrógenos incremente la vascularización, una modificación que podría generar mayor absorción. Los aumentos de los niveles séricos de estradiol se asocian con acciones sobre el endometrio y otros tejidos, por ejemplo los huesos. Aun así, los efectos de la aplicación tópica de estrógenos conjugados equinos sobre el metabolismo óseo, para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal, todavía no se conocen con precisión.

Los marcadores de recambio óseo se consideran apropiados para conocer los cambios metabólicos a corto y mediano plazo, entre los tres y a los seis meses; no obstante, la información disponible se obtuvo de estudios que analizaron mujeres tratadas con terapia hormonal de reemplazo por vía oral o transdérmica. En el presente trabajo, los autores analizaron los efectos de los estrógenos conjugados equinos

en forma de crema vaginal sobre los marcadores de recambio óseo; el criterio primario de valoración fue la modificación de los niveles del marcador de resorción ósea: telopéptido C terminal del colágeno tipo 1, o CTx. Los niveles del propéptido N terminal del colágeno tipo 1 o P1NP y de la osteocalcina (marcadores de formación ósea), del estradiol y el índice de maduración vaginal (IMV) fueron criterios secundarios de valoración.

Pacientes y métodos

La investigación abarcó 40 mujeres tailandesas de 40 a 60 años con posmenopausia natural de 1 a 5 años de evolución, índice de masa corporal (IMC) de 19 a 30 kg/m² y evaluación mamaria normal. Las participantes no utilizaban bisfosfonatos al momento del estudio. Todas las mujeres presentaban atrofia vulvovaginal, a juzgar por el índice de salud vaginal de menos de 15 puntos. La determinación de los niveles de los marcadores óseos se realizó antes y después del tratamiento, el cual consistió en la aplicación vaginal de 1 g de crema con 0.625 mg de estrógenos conjugados equinos una vez por día, durante las primeras 12 semanas y dos veces por semana, en las siguientes 12 semanas (fase de terapia continua e intermitente, respectivamente). Se tuvieron en cuenta la edad, las enfermedades subyacentes, el intervalo desde la menopausia, el IMC y los signos y síntomas de la atrofia vulvovaginal. El primer control se realizó al mes de comenzado el tratamiento. Se registraron los cambios sintomáticos y los efectos adversos para cada una de las fases de terapia. Todas las enfermas recibieron 1 000 mg de carbonato de calcio por día, durante toda la investigación. El IMV se calculó a partir de la citología del extendido vaginal.

Las comparaciones en los niveles de los marcadores de recambio óseo y de estradiol, al inicio y en las semanas 12 y 24 se realizaron con modelos ANOVA para mediciones repetidas y pruebas de Fisher (en el caso de datos con distribución normal) o pruebas de Friedman, Wilcoxon y correcciones de Bonferroni (para los datos sin distribución normal).

Resultados

La muestra para el análisis final incluyó 36 enfermas; 34 de ellas completaron las 24 semanas de terapia. La media de la edad fue de 53.9 años, y la del IMC 24.1 kg/m². La mediana de la duración de la posmenopausia fue de tres años (uno a cinco años), en tanto que la mediana del IMV fue de 9 (7 a 14 puntos).

Al final de la fase de terapia continua, los niveles de CTx disminuyeron significativamente ($p < 0.001$), en tanto que los del P1NP y los de la osteocalcina no se modificaron ($p = 0.83$ y 0.29 , respectivamente), respecto de los valores de inicio. En cambio, al final de la fase de terapia intermitente, la concentración de los tres marcadores se redujo en forma sustancial, respecto de los valores basales ($p < 0.001$, $p = 0.002$ y $p < 0.001$ para el CTx, P1NP y osteocalcina, en ese orden). Se comprobó una diferencia no significativa entre los niveles del CTx al final de las primeras 12 semanas y al momento de completar la fase de terapia intermitente ($p = 0.04$); por el contrario, las diferencias en los niveles



Información adicional en www.siic.salud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

de P1NP y osteocalcina entre las semanas 12 y 24 fueron importantes ($p < 0.001$ en ambos casos).

La concentración del CTx, osteocalcina y P1NP se modificó en -27.5% , -1.8% y $+1.6\%$, respectivamente, después de las primeras 12 semanas y en -28% , -14.2% y -8.8% en la semana 24, respecto de los valores basales.

Al final de las dos fases de terapia se constató un incremento significativo de los niveles séricos de estradiol ($p < 0.001$); sin embargo, la concentración detectada al final de la fase intermitente no difirió en forma considerable respecto de los niveles encontrados al final de la fase de terapia continua. Los valores del IMV aumentaron significativamente luego del tratamiento local con estrógenos conjugados equinos durante 12 y 24 semanas ($p < 0.001$). Los valores se redujeron levemente al pasar de la terapia continua a la terapia intermitente (70 puntos a 63.8 puntos; $p = 0.008$).

Ocho de las 36 participantes (22.2%) presentaron efectos adversos durante el tratamiento; ninguna enferma, sin embargo, debió interrumpir prematuramente el protocolo por efectos adversos. La irritación vulvovaginal fue la manifestación secundaria referida con mayor frecuencia (8.3%); la secreción vaginal fue el segundo efecto adverso más común, presente en el 5.5% de las enfermas.

Discusión

Los estrógenos locales representan la primera línea de terapia para la atrofia vulvovaginal asociada con la posmenopausia. A pesar de la aplicación tópica, cuando se los utilizan en dosis altas y por períodos prolongados, pueden generar efectos sistémicos. En la presente ocasión, los autores evaluaron específicamente las modificaciones de los marcadores de recambio óseo luego de 12 y 24 semanas de tratamiento con estrógenos conjugados equinos por vía local.

La aplicación vaginal de estrógenos se asoció con disminución significativa del marcador de resorción ósea CTx al final de la fase de terapia continua, sin cambios posteriores al final de la fase de terapia intermitente. Por el contrario, sólo se comprobó una reducción importante de los niveles de P1NP y osteocalcina al final de las 24 semanas. El IMV mejoró en las dos evaluaciones, en relación con el incremento moderado de la concentración de estradiol.

En diversos estudios previos, los efectos óseos de la terapia hormonal de reemplazo por vía oral fueron similares a los descritos en pacientes tratadas por vía transdérmica. En uno de estos trabajos, la terapia hormonal de reemplazo afectó esencialmente los marcadores de resorción ósea. Los autores recuerdan que los estrógenos inhiben la acción de los osteoclastos y descienden los marcadores de resorción; luego tiene lugar la formación de matriz ósea y la mineralización. El ciclo de remodelado óseo dura alrededor de 6 meses, 2 a 4 meses para la fase de resorción y unos 5 meses para la formación ósea. Por lo tanto, es razonable que los cambios en los marcadores de formación ósea se produzcan después de las modificaciones en los marcadores de resorción, tal como se observó en la presente investigación. Sin embargo, destacan los expertos, si bien las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas, podrían no ser clínicamente relevantes, ya que fueron más bajas que las establecidas con anterioridad (en forma de cambios mínimos significativos). Por lo tanto, los efectos sistémicos asociados con el tratamiento local serían moderados. Por otra parte, la falta de correlación significativa entre los marcadores de resorción y el estradiol deben ser tenidos en cuenta; posiblemente obedezcan a que el efecto de los estrógenos conjugados equinos es atribuible fundamentalmente a la equilina, no cuantificable con los ensayos disponibles hasta ahora. La ingesta simultánea de calcio es otro aspecto que pudo haber contribuido en los hallazgos.

La aplicación de 1 g de estrógenos conjugados equinos en forma de crema vaginal, durante 12 semanas de uso continuo, se asoció con un descenso significativo de los niveles del marcador de resorción ósea CTx en las mujeres posmenopáusicas. La concentración se mantuvo estable durante la fase de terapia intermitente. El tratamiento, concluyen los expertos, se asoció con incrementos sustanciales del IMV y con mejoría sintomática importante.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136764

2 - Los Síntomas Menopáusicos Aparecen antes de la Menopausia y Persisten Más de 5 Años: Análisis Detallado de un Estudio Internacional

Blümel J, Chedraui P, Vallejo M y colaboradores

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

[Menopausal Symptoms Appear Before the Menopause and Persist 5 Years Beyond: A Detailed Analysis of a Multinational Study]

Climacteric 15(6):542-551, Dic 2012

Las molestias articulares y musculares y los síntomas psicológicos fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes en esta amplia muestra de mujeres latinoamericanas de mediana edad. Los síntomas aparecieron en la premenopausia y persistieron en la posmenopausia tardía, 5 años o más después de la menopausia.

El denominado "síndrome climatérico" sigue generando gran controversia; de hecho, si bien los síntomas vasomotores (sofocos y sudoración) son más comunes en la posmenopausia, otras manifestaciones, por ejemplo los trastornos psicológicos, pueden surgir en la perimenopausia y no agravarse luego de la menopausia. Por otra parte, los estudios más recientes sugirieron que los síntomas vasomotores no son los mejores indicadores de la transición perimenopáusica. En un estudio estadounidense previo que abarcó mujeres de diversas razas, la rigidez muscular y articular y la irritabilidad fueron los síntomas más comunes en la perimenopausia (54.3% y 51.9%, respectivamente). Por el contrario, los síntomas vasomotores sólo fueron referidos por el 27.5% de las participantes evaluadas. Igualmente, un trabajo de la India reveló que la fatiga y los dolores articulares fueron manifestaciones más comunes que los síntomas vasomotores en las mujeres posmenopáusicas.

Estos y otros trabajos demuestran, por lo tanto, que a diferencia de lo que se considera habitualmente (por parte de las pacientes, como también de los profesionales), los síntomas vasomotores no son el mejor indicador clínico de la perimenopausia y la posmenopausia. Aun así, los síntomas vasomotores son muy característicos y suelen correlacionarse con otras manifestaciones, especialmente con los trastornos psicológicos, y aumentar el riesgo de aparición de depresión, estrés, disfunción sexual y ansiedad.

Los síntomas asociados con la menopausia son, sin embargo, sumamente frecuentes en las mujeres de todo el mundo y ocasionan un compromiso considerable de la calidad de vida. El estudio previo realizado por los autores (Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America [REDLINC]) reveló que el 24.9% de las mujeres de 40 a 59 años tenía un deterioro importante de la calidad de vida, vinculado con los síntomas climatéricos. En los últimos años, la

creación de la *Menopause Rating Scale* (MRS) ha sido de gran utilidad para la evaluación precisa de los síntomas climatéricos y la comparación de diversas poblaciones. En el presente estudio, los autores analizaron con mayor profundidad las consecuencias de los síntomas climatéricos sobre la calidad de vida en mujeres de mediana edad (premenopáusicas, perimenopáusicas y posmenopáusicas).

Pacientes y métodos

El REDLINC IV fue un estudio transversal realizado en 22 centros de 18 ciudades de América latina. Fueron evaluadas mujeres de ascendencia hispana y mestizas de 40 a 59 años, saludables. Las participantes completaron la MRS y un cuestionario general, previamente validado con 50 mujeres. Se tuvo en cuenta la edad, el nivel educativo, el estado menopáusico, el tipo de menopausia (natural o quirúrgica), el estado civil y la actividad sexual en las cuatro semanas previas. También se consideraron el hábito de fumar, los antecedentes de abuso sexual, el tratamiento con agentes psicotrópicos, la utilización de terapia de reemplazo hormonal (TRH) y el uso de medicinas alternativas para el alivio de los síntomas climatéricos y de anticonceptivos orales. Se consideró el clima de la región en la cual residían las participantes.

El estado menopáusico se definió según los criterios del *Stages of Reproductive Aging*: las mujeres premenopáusicas fueron aquellas que referían ciclos menstruales normales; las perimenopáusicas presentaban irregularidades menstruales (variaciones de más de siete días respecto de sus ciclos normales) en tanto que las posmenopáusicas se caracterizaron por presentar amenorrea. La posmenopausia pudo ser temprana (1 a 4 años) o tardía (5 años o más de evolución).

Los autores recuerdan que la MRS es un cuestionario validado que permite conocer la presencia y gravedad de once síntomas climatéricos agrupados en tres dominios: manifestaciones somáticas (sofofos, sudoración, trastornos cardíacos y del sueño y dolor articular y muscular); trastornos psicológicos (alteraciones del estado de ánimo, irritabilidad, ansiedad y agotamiento físico y mental) y síntomas urogenitales (problemas sexuales, trastornos miccionales y sequedad vaginal). Cada síntoma climatérico se valora con un puntaje de 0 (ausencia) a 4 puntos (manifestaciones muy importantes). Los puntajes globales más altos en la MRS sugieren mayor compromiso de la calidad de vida; en este sentido, los umbrales correspondientes para los tres dominios y para la MRS total son de 8, 6, 3 y 16 puntos, respectivamente.

La distribución normal de los datos se determinó con pruebas de Kolmogorov-Smirnov, en tanto que la homogeneidad de la varianza se valoró con pruebas de Bartlett. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con modelos ANOVA o de Kruskal-Wallis. Los porcentajes se compararon con la prueba de *chi* al cuadrado. Mediante modelos de regresión logística se identificaron los factores que afectan la calidad de vida, en relación con el estado menopáusico. En ellos se incluyeron la edad avanzada (50 años o más), la presencia o no de sofofos, el estado perimenopáusico y posmenopáusico, los antecedentes de menopausia prematura (antes de los 40 años), la menopausia quirúrgica, la nuliparidad, el tener o no pareja al momento del estudio, la actividad sexual y los fármacos utilizados, entre otras variables.

Resultados

En total, 8 373 mujeres, reclutadas en los 22 centros, reunieron los criterios de inclusión y completaron los cuestionarios.

La edad promedio de las participantes fue de 49.1 años; el 31.7% de las mujeres eran premenopáusicas, el

19.7% se hallaba en la perimenopausia y el 48.6% eran posmenopáusicas. El 26.9% de estas últimas presentaban menopausia de 5 años o más de evolución. El índice de mujeres en pareja disminuyó en relación con la edad y el estado menopáusico; así, el 60.7% de las mujeres jóvenes premenopáusicas tenía una relación de pareja en comparación con menos del 50%, entre las mujeres posmenopáusicas ($p < 0.0001$). Este fenómeno se correlacionó directamente con la menor actividad sexual (62.1% entre las mujeres premenopáusicas en comparación con 41.9% de las participantes con posmenopausia de más de 5 años de evolución; $p < 0.0001$).

El 31.9% de las mujeres evaluadas residían a más de 2 500 m sobre el nivel del mar y el 45.4% habitaba en regiones con una temperatura diaria promedio de más de 30°C.

El número de hijos se redujo considerablemente en el espectro de los 20 años de diferencia entre las mujeres; así, las que presentaban posmenopausia de 5 años o más (54.8 años en promedio) tenían un promedio de tres hijos, en tanto que las mujeres premenopáusicas de menos de 45 años sólo tenían 2.2 hijos en promedio ($p < 0.0001$). El 14.1% de las participantes posmenopáusicas en total y el 34.1% de las mujeres con posmenopausia tardía tenían antecedentes de menopausia quirúrgica. En el mismo orden, el índice de uso de terapia hormonal de reemplazo y de anticonceptivos orales fue de 14.7% y 6%. La utilización de TRH aumentó de 3% entre las mujeres jóvenes premenopáusicas a 23.6% en las mujeres con posmenopausia tardía. El 6.7% de las participantes había utilizado terapias alternativas para el alivio de los síntomas climatéricos. La frecuencia de tabaquismo fue de 19.8% en las mujeres premenopáusicas, en comparación con 15.1% en aquellas con posmenopausia de 5 años o más de evolución ($p < 0.003$). El 11.6% de todas las participantes había realizado alguna consulta psiquiátrica en algún momento de sus vidas; el 8% refería haber utilizado algún agente psicotrópico y el 4.4% tenía antecedentes de violación. Si bien el 90.5% de las mujeres refirió un buen estado de salud, el porcentaje se redujo considerablemente en relación con el estadio reproductivo ($p < 0.0002$).

El 24.9% de las participantes presentó al menos un síntoma climatérico grave o muy grave (3 o 4 puntos); la puntuación promedio en la MRS fue de 11.27 ± 8.54 . Los síntomas psicológicos (cuatro secciones) representaron 4.6 puntos en promedio (40.8% de la totalidad de la puntuación en la MRS), mientras que las manifestaciones somáticas (cuatro secciones) y los tres síntomas urogenitales sólo sumaron 4.12 y 2.54 puntos, respectivamente. Los síntomas graves referidos con mayor frecuencia fueron el malestar muscular y articular (1.25 ± 1.23 puntos), el agotamiento físico y mental (1.24 ± 1.18 puntos) y la irritabilidad (1.20 ± 1.13 puntos). En general, el 90.9% de las mujeres refirió algún síntoma de cualquier gravedad.

La incidencia de malestares articulares y musculares, cansancio físico y mental y depresión, graves o muy graves, fue más alta respecto de la de los síntomas vasomotores (15.6%, 13.8% y 13.7% en comparación con 9.6%, respectivamente). El 77% de las mujeres premenopáusicas de 40 a 44 años refirió al menos un síntoma climatérico de cualquier intensidad.

El 29.7% de las mujeres premenopáusicas de 40 a 44 años, en comparación con el 68.5% de aquellas con posmenopausia temprana refirieron algún síntoma somático. El 12.3% de estas últimas refirió manifestaciones graves o muy graves. El 60.6% de las mujeres, incluso aquellas con posmenopausia de 5 años o más de evolución, presentaron síntomas vasomotores; el 11.5% de ellas tenía síntomas graves o muy graves. Si bien la frecuencia de malestar cardíaco fue más baja

que la de síntomas vasomotores, aumentó en relación con el estadio menopáusico, de modo tal que alcanzó la mayor frecuencia y gravedad en la etapa de posmenopausia tardía (malestar de cualquier intensidad, 50.6% y trastornos graves o muy graves, 6.2%).

Casi el 50% de las mujeres premenopáusicas de 40 a 44 años refirieron padecer trastornos del sueño; la frecuencia aumentó considerablemente en la posmenopausia tardía (trastornos de cualquier gravedad, 75.8%, y trastornos graves o muy graves, 16.2%).

Los puntajes de síntomas psicológicos fueron más altos, respecto de los correspondientes a los síntomas somáticos y urogenitales. Globalmente, la prevalencia de síntomas psicológicos aumentó en relación con el estado posmenopáusico. La irritabilidad y el agotamiento físico y mental fueron las manifestaciones más comunes en cada etapa.

La frecuencia de síntomas urogenitales aumentó en relación con el estadio menopáusico; por ejemplo, la frecuencia de problemas sexuales fue de 31.3% en las mujeres premenopáusicas de 40 a 44 años y de 55.3% en las pacientes con posmenopausia temprana. El mismo patrón se observó para la sequedad vaginal. Por el contrario, los síntomas vesicales fueron más comunes en las mujeres perimenopáusicas (de cualquier tipo, incidencia de 46%, y síntomas graves o muy graves, frecuencia de 11.1%). Ninguna de estas manifestaciones aumentó en forma sustancial después de la menopausia.

Los puntajes globales promedio en la MRS se incrementaron significativamente en relación con el estadio menopáusico. La prevalencia de mujeres con puntaje total de la MRS de más de 16 (compromiso sustancial de la calidad de vida) aumentó en relación con el estadio menopáusico. La probabilidad de tener compromiso de la calidad de vida fue 1.5 veces más alta en las mujeres premenopáusicas de más edad y casi se triplicó en aquellas con posmenopausia temprana y tardía.

Con la finalidad de identificar posibles diferencias relacionadas con el estado hormonal, en los análisis de los efectos de los factores sociodemográficos sobre la calidad de vida, las participantes se dividieron en dos grupos: premenopáusicas, por un lado, y perimenopáusicas y posmenopáusicas, por el otro. Los sofocos fueron los síntomas que más comprometieron la calidad de vida en ambos grupos de pacientes (*odds ratio* [OR] de 12.67 y OR de 9.37, respectivamente). Le siguieron en frecuencia la utilización de fármacos psicotrópicos y las consultas psiquiátricas. La utilización de TRH y de anticonceptivos orales fueron algunos de los factores asociados con menor riesgo de compromiso de la calidad de vida.

Discusión

Si bien se acepta que la declinación del nivel de estrógenos es la principal causa de los síntomas climatéricos, sin duda, su prevalencia y su gravedad están determinadas por una amplia diversidad de factores. En el presente trabajo, los síntomas climatéricos fueron frecuentes (el 90.9% de las participantes refirió al menos una manifestación), surgieron en mujeres jóvenes premenopáusicas y persistieron hasta muchos años después de la menopausia. La prevalencia fue similar a la registrada en un trabajo llevado a cabo en Brasil. Sin embargo, sólo el 24.9% de las participantes presentó síntomas graves o muy graves. Los porcentajes encontrados en estudios de Asia, Europa y Norteamérica y América latina han sido de 9.5%, 24.3%, 22.5% y 22.7%, respectivamente.

A diferencia de lo que se considera clásicamente, los trastornos musculares y articulares fueron las manifestaciones referidas con mayor frecuencia (63% de las mujeres); un porcentaje importante manifestó síntomas graves o muy

graves. En el estudio previo SWAN, la prevalencia de estos síntomas entre las mujeres de 40 a 55 años fue de 54.3%; algo similar se observó en Tailandia. El agotamiento físico y mental fue el segundo trastorno clínico más frecuente; en cambio, los síntomas vasomotores ocuparon el noveno lugar. Cabe destacar que estos últimos son casi los únicos que tienden a desaparecer en el curso del tiempo, los restantes síntomas climatéricos suelen persistir por períodos muy prolongados.

Los factores étnicos y culturales indudablemente intervienen en la percepción de los síntomas climatéricos, y especialmente en los síntomas vasomotores, de modo tal que los hallazgos observados en la presente oportunidad podrían no ser aplicables a mujeres de otros grupos étnicos. Los síntomas climatéricos comprometen significativamente la calidad de vida en todas las edades, motivo por el cual las estrategias terapéuticas posibles deberían ser revaloradas, especialmente para las mujeres premenopáusicas. De hecho, en la práctica, la terapia hormonal de reemplazo suele indicarse exclusivamente una vez que cesan las menstruaciones.

Conclusiones

En el presente estudio con mujeres latinoamericanas de mediana edad, las molestias musculares y articulares y los síntomas psicológicos fueron los síntomas menopáusicos más frecuentes. Estos aparecieron en los primeros años de la premenopausia y aumentaron en relación con el estado menopáusico. Además, se vincularon con un deterioro significativo de la calidad de vida, más de cinco años después de la menopausia. A diferencia de otros estudios, en frecuencia, los síntomas vasomotores ocuparon el noveno lugar. En opinión de los autores, los resultados serán de mucha importancia a la hora de crear recomendaciones para el tratamiento sintomático de las manifestaciones clínicas asociadas con el climaterio.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136766

3 - Papel de las Citoquinas en la Enfermedad Cardiovascular en la Menopausia

Camilleri G, Borg M, Calleja-Agius J y colaboradores

University of Malta, Msida MSD, Malta

[*The Role of Cytokines in Cardiovascular Disease in Menopause*]

Climacteric 15(6):524-530, Dic 2012

Numerosos estudios han sugerido que el aumento de las citoquinas proinflamatorias tendría un papel fisiopatogénico importante en la aparición de aterosclerosis en las mujeres posmenopáusicas.

Diversos estudios sugirieron que el aumento de las concentraciones de las citoquinas proinflamatorias, tales como la interleuquina (IL) 1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) se vincularían con la disfunción ovárica y las complicaciones clínicas características del período posmenopáusico.

La inflamación crónica, señalan los autores, tiene una participación decisiva en la formación y ruptura de las placas de ateroma. La captación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) por las células de la capa subíntima y su posterior oxidación son los primeros trastornos involucrados en la aterosclerosis. La oxidación de las LDL, a su vez,

induce disfunción del endotelio y reclutamiento de células inflamatorias (monocitos y linfocitos T) en la capa íntima de la pared de los vasos. Los monocitos diferenciados en macrófagos captan las LDL oxidadas y se transforman en células espumosas. Los macrófagos sintetizan diversos factores que contribuyen a la apoptosis de las células de músculo liso vascular y de las células endoteliales. La ruptura de las placas de ateroma es consecuencia del aumento de los lípidos en el núcleo central y del adelgazamiento de la capa fibrosa.

Citoquinas e inflamación

Diversos componentes inflamatorios participan en las fases temprana y tardía del proceso aterosclerótico. Los monocitos y los linfocitos T CD4+ y T CD8+ infiltran la capa íntima de la pared vascular y sintetizan una amplia diversidad de citoquinas proinflamatorias. Los macrófagos, por su parte, liberan TNF-alfa, interferón gamma (IFN-gamma) y factores estimulantes de colonias (CSF). Actualmente se sabe que la aterosclerosis surge como consecuencia del desequilibrio entre las citoquinas proinflamatorias (proaterogénicas) y antiinflamatorias (antiaterogénicas). En un estudio se comprobó que la IL-2, IL-12, IFN-gamma, TNF-alfa y el TNF-beta liberados por los linfocitos T CD4+ con fenotipo colaborador Th1 promueven el inicio de la enfermedad aterosclerótica al inducir disfunción endotelial, reclutamiento de monocitos y apoptosis de las células de músculo liso, al atenuar la actividad de la lipoproteína lipasa y al estimular la producción de radicales de oxígeno y nitrógeno. La IL-1 alfa tendría un papel decisivo en la inflamación de la pared vascular. Por su parte, la IL-4 estimula la expresión de la molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1, por sus siglas en inglés), la cual induce la adhesión de las células mononucleares a las células del endotelio vascular.

Por el contrario, las interleuquinas 5, 13 y 10, sintetizadas por los linfocitos T CD4+ con fenotipo Th2, ejercen efectos antiinflamatorios y antiaterogénicos al inducir la producción de anticuerpos que reaccionan con las LDL oxidadas y que bloquean la captación de colesterol.

Citoquinas proinflamatorias, menopausia y obesidad

La declinación de los niveles de estrógenos se asocia con un rápido incremento de la producción de IL-1, IL-6 y TNF-alfa por parte de los monocitos. Los resultados obtenidos en modelos experimentales se confirmaron en un estudio con 15 mujeres ooforectomizadas; 7 días después del procedimiento se comprobó un marcado incremento de los niveles séricos del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF), en tanto que a las dos semanas se registró un aumento considerable de la concentración de IL-1 y TNF-alfa. Los hallazgos experimentales en conjunto sugieren que los estrógenos inhiben la transcripción de las citoquinas proinflamatorias.

La deficiencia de estrógenos que caracteriza la posmenopausia habitualmente se vincula con aumento del peso corporal y con cambios importantes en la distribución del tejido adiposo (mayor obesidad central o visceral). Las células adiposas secretan una amplia variedad de citoquinas y hormonas, por ejemplo TNF-alfa, IL-6, IL-1 beta, leptina, adiponectina y reactantes de fase aguda tales como la proteína C-reactiva (PCR). Estudios recientes confirmaron que el tejido adiposo es la principal fuente de la IL-6 plasmática; en este sentido, el tejido adiposo visceral genera tres veces

más IL-6 en comparación con la grasa subcutánea. Además, la correlación directa entre el peso corporal y los niveles de la IL-6 sólo se observa en la posmenopausia, no así en las mujeres que reciben terapia de reemplazo hormonal (TRH). Sin embargo, la IL-6 estimula la actividad de la aromataasa en las células adiposas, mecanismo por el cual se induce la conversión de andrógenos a estrógeno; de esta forma se evita el incremento excesivo de la concentración de citoquinas proinflamatorias.

En un estudio epidemiológico se observó una relación directa entre los niveles del antagonista del receptor para la IL-1, la IL-6 y el TNF-alfa y los factores de riesgo cardiovascular, tales como la concentración de la PCR, la resistencia a la insulina y la presión arterial sistólica.

Modificaciones de las adipoquinas en la menopausia

En un estudio, las mujeres con obesidad tuvieron niveles más altos de leptina respecto de las posmenopáusicas con peso normal; la concentración no se vinculó con el estado menopáusico. Igualmente, en las mujeres no obesas se observó un aumento de la leptina en el período de transición de la premenopausia a la posmenopausia. En las pacientes perimenopáusicas se encontraron niveles más bajos de adiponectina, en comparación con las enfermas premenopáusicas y posmenopáusicas; la síntesis de adiponectina fue más baja aun en las pacientes obesas. La reducción de los niveles de la adiponectina aumentaría el riesgo de síndrome metabólico, especialmente en las pacientes posmenopáusicas con obesidad, ya que la hormona reduce la concentración de la glucemia, induce lipólisis e inhibe la síntesis de citoquinas proinflamatorias.

La concentración de la resistina también se reduce en la etapa de transición de la premenopausia a la posmenopausia; sin embargo, no se han registrado diferencias importantes en los niveles de resistina entre las mujeres obesas y aquellas sin obesidad; la resistina tampoco se correlaciona con la disminución de la concentración de la hormona estimulante de los folículos (FSH) que tiene lugar en el período perimenopáusico. Existen indicios de que en los seres humanos, los ovarios también sintetizarían resistina. Los niveles de la grelina son más altos en la perimenopausia y en la posmenopausia, en las mujeres obesas y sin obesidad.

Cambios vasculares e hipertensión arterial

En ratas sometidas a ovariectomía, la deficiencia de estrógenos se asoció con niveles más altos de TNF-alfa. Por su parte, los animales tratados con etanercept –un inhibidor del TNF-alfa– presentaron menos vasoconstricción arterial en respuesta a la fenilefrina. Además, el tratamiento con etanercept se asoció con mayor expresión de la sintasa de óxido nítrico endotelial. Los hallazgos sugieren, por lo tanto, una participación crucial del TNF-alfa en la disfunción vascular que caracteriza la etapa posmenopáusica.

Además del óxido nítrico, un fuerte vasodilatador que interviene en la homeostasis del tono vascular, el sistema renina-angiotensina (SRA) también cumple un papel importante en este sentido. La angiotensina II, recuerdan los autores, induce vasoconstricción adrenérgica mediante la estimulación de los receptores de tipo 1 de la angiotensina II. La angiotensina II comparte algunos efectos con el TNF-alfa; ambos estimulan las proteínas quinasas activadas por mitógenos y el factor nuclear kB. Además, el TNF-alfa induce la síntesis de angiotensinógeno y la expresión del receptor tipo 1 de la angiotensina II. La vasoconstricción inducida por la angiotensina II tendría un papel fundamental en la aparición de hipertensión arterial. La deficiencia de estrógenos, por medio del aumento del TNF-alfa, promovería cambios desfavorables en el SRA e hipertensión arterial. El



Información adicional en www.sicisalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

TNF-alfa también induce la activación de metaloproteinasas que estimulan la producción de endotelina 1, un fuerte vasoconstrictor.

Diabetes

En un estudio epidemiológico con mujeres de 50 a 79 años, el aumento de los niveles de TNF-alfa, IL-6 y PCR se asoció con mayor riesgo de diabetes, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo. El incremento del riesgo también obedecería a las concentraciones más altas de factor de crecimiento hepático (HGF), sintetizado por las células mesenquimáticas. Aunque los mecanismos involucrados en este último caso todavía no se conocen por completo, es posible que en las mujeres posmenopáusicas obesas se genere un estado de resistencia al HGF (similar al de resistencia a la insulina), asociado con trastornos en el metabolismo de la glucosa.

La proteína 4 de unión a los ácidos grasos (FABP-4, por sus siglas en inglés) tiene una función decisiva en la inflamación y el metabolismo. La FABP-4 es producida esencialmente por los macrófagos y las células adiposas; su deficiencia protegería contra la aterosclerosis y la enfermedad cardíaca isquémica. En mujeres afroamericanas se observó una correlación entre ciertos polimorfismos de nucleótido único del gen de la FABP-4 y la concentración de la VCAM-1.

Infarto cerebral

Luego de considerar los factores convencionales de riesgo cerebrovascular, la concentración de la PCR sería el único elemento predictivo de accidente cerebrovascular (ACV) en las mujeres posmenopáusicas. Por su parte, otro grupo demostró una conexión entre el riesgo de ACV isquémico y los niveles de la fosfolipasa A2 asociada con lipoproteínas (Lp-PLA2), no relacionada con la PCR. La Lp-PLA2 es sintetizada por los macrófagos y se localiza fundamentalmente en el centro de las placas de aterosclerosis avanzadas. Por lo tanto, podría ser un marcador útil de la inestabilidad de las placas. El HGF sería otro factor involucrado en el riesgo de ACV ya que induce angiogénesis y neovascularización de las placas de aterosclerosis.

Polimorfismos en los receptores para los estrógenos

Los estrógenos ejercen efectos vasculares protectores mediante su interacción con receptores para los estrógenos (RE) alfa y beta, presentes en las células endoteliales y de músculo liso vascular.

Un estudio en 80 mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria estable reveló una relación entre el polimorfismo IVS1-397T>C y el recuento de monocitos. Las portadoras homocigotas TT tuvieron el recuento más alto de estas células y mayor número de los monocitos proinflamatorios CD14+ cd16+, en comparación con las portadoras del genotipo CT. El polimorfismo mencionado también modifica la síntesis de IL-6 y TNF-alfa, cuyos niveles han sido más bajos en las mujeres con el genotipo CC. Los hallazgos en conjunto sugieren que el alelo T se vincula con la respuesta inflamatoria y con mayor riesgo de complicaciones vasculares, en comparación con el genotipo CC. En otro estudio, las pacientes con expresión del alelo T tuvieron cinco veces más riesgo de internaciones por angina de pecho, independientemente de la presencia de diabetes y obesidad. El genotipo CC, por ende, se vincularía con mayor actividad estrogénica al aumentar la transcripción de los receptores para los estrógenos.

Tratamiento y niveles de las citoquinas

Terapia de reemplazo hormonal

Mediante la aplicación de un modelo murino apoE-KO de aterosclerosis, un grupo demostró que el tratamiento

con estrógenos suprime la síntesis de IL-6 en la pared vascular. Sin embargo, en otro estudio, la TRH se asoció con aumento de la concentración de la PCR, aunque sin cambios en la concentración de la IL-6, el principal estímulo para la producción de PCR. Aun así, estos hallazgos no indican que la TRH, *per se*, promueva la respuesta inflamatoria sistémica.

En una investigación con mujeres de edad avanzada y, por lo tanto, con mayor tiempo de posmenopausia, se observaron niveles más altos de IL-6, PCR, VCAM-1, selectina y trombomodulina y función endotelial más adversa en relación con la TRH. Globalmente, los hallazgos parecen indicar que si bien la TRH reduce la inflamación vascular se asocia con deterioro de la función del endotelio.

Raloxifeno

En un trabajo con 70 mujeres posmenopáusicas de 56 años en promedio, sin antecedentes de enfermedad coronaria, el modulador selectivo de los receptores para estrógenos administrado durante 6 meses indujo una disminución de los niveles de la IL-18 y de la PCR ultrasensible. También se observó una reducción de la concentración del colesterol total y del colesterol asociado a las lipoproteínas de baja densidad. En conjunto, estos hallazgos sugieren que el raloxifeno podría conferir protección contra la aparición de enfermedad cardiovascular. En otros estudios, el raloxifeno se vinculó con disminuciones de la homocisteína y con mejoría del cociente entre el óxido nítrico y la endotelina. No obstante, a diferencia de la TRH, el raloxifeno no se asocia con aumento del colesterol asociado con las lipoproteínas de alta densidad ni con disminución de los niveles de los triglicéridos.

Cambios en los hábitos de vida

Los estudios con ratas sugirieron que la dieta pobre en magnesio se asociaría con inflamación, disfunción del endotelio y aterosclerosis. En un estudio con mujeres posmenopáusicas, la ingesta de 100 mg diarios de magnesio se asoció con disminuciones de los niveles de PCR, IL-6, TNF-alfa y VCAM-1 soluble. Por lo tanto, las dietas ricas en granos enteros, frutas secas y vegetales verdes (alimentos con alto contenido de magnesio) evitarían la inflamación y la enfermedad cardiovascular. En otro estudio, el consumo de nueces redujo la concentración de PCR e IL-6 y el riesgo de mortalidad cardiovascular y diabetes tipo 2. La pérdida de peso se vincula con menor producción de PCR en el tejido adiposo.

En un estudio, el consumo diario de 500 mg de antocianinas durante 12 semanas no afectó los niveles de la PCR, TNF-alfa, IL-6 o RANTES; tampoco modificó la presión arterial ni el perfil de lípidos. Sin embargo, los resultados de otros dos ensayos fueron alentadores; las diferencias en los hallazgos podrían obedecer, en parte, a los distintos períodos de exposición a las antocianinas.

Las isoflavonas del trébol rojo ejercen efectos protectores cardiovasculares, en parte, mediante la activación de los receptores alfa activados por el proliferador de peroxisomas (PPAR- α). *In vitro*, estas isoflavonas se vincularon con menor producción de IL-6 y TNF-alfa por los macrófagos y con mayor síntesis de IL-10, una citoquina antiinflamatoria. También inducirían reducciones de los niveles del colesterol total y asociado a LDL y aumento de la concentración de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. La genisteína y la daidzeína, presentes en el trébol rojo, también ejercen efectos antiaterogénicos en los vasos de las pacientes posmenopáusicas, al suprimir la expresión de VCAM-1 y de la molécula de adhesión intercelular ICAM-1.

En un estudio con mujeres posmenopáusicas sedentarias, el entrenamiento de resistencia dos veces por semana se asoció con reducciones de los niveles de la IL-6, señalan por último los autores.



Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136765

4 - La Circunferencia Abdominal, el Peso Fetal Estimado y el Doppler de la Arteria Uterina en el Tercer Trimestre de la Gestación para la Identificación de Neonatos Pequeños y Grandes para la Edad Gestacional

Di Lorenzo G, Monasta L, D'Ottavio G y colaboradores

University of Trieste, Trieste, Italia

[Third Trimester Abdominal Circumference Estimated Fetal Weight and Uterine Artery Doppler for the Identification of Newborns Small and Large for gestational Age]

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 166(2):133-138, Feb 2013

La valoración del flujo en la arteria uterina mediante Doppler y ciertos parámetros convencionales en la ecografía realizada entre las semanas 30 y 32 y entre las semanas 34 y 36 permiten identificar los fetos pequeños y grandes para la edad gestacional, respectivamente.

La detección de los fetos pequeños y grandes para la edad gestacional (PEG y GEG, respectivamente) antes del nacimiento tiene importancia decisiva, ya que ambas anomalías se asocian con mayor morbilidad y mortalidad perinatal. Además, los fetos PEG tienen más riesgo de presentar sufrimiento y de fallecer. Los trastornos hipertensivos de la gestación sin duda se asocian con fetos PEG; sin embargo, en alrededor de la mitad de los casos, las madres no presentan complicaciones clínicas u obstétricas importantes. Los fetos GEG se vinculan con mayor morbilidad materna y perinatal, con complicaciones neonatales y con incremento de la mortalidad perinatal.

Una revisión sistemática que evaluó la eficacia del ultrasonido en el tercer trimestre de la gestación para la detección de fetos PEG y GEG no reveló diferencias importantes en los índices de intervención, morbilidad y mortalidad perinatal. Por el momento, por lo tanto, los beneficios asociados con este estudio no se conocen con precisión. Aun así, el ultrasonido sigue siendo el mejor procedimiento para conocer el crecimiento fetal y para predecir sus modificaciones. El objetivo de la presente investigación fue determinar si las variables biométricas valoradas en la ecografía son útiles para detectar los trastornos del crecimiento fetal.

Pacientes y métodos

La investigación prospectiva abarcó todas las embarazadas en quienes se realizó rastreo de aneuploidías en el primer trimestre de la gestación, entre 2007 y 2009, en el *Maternal and Child IRCCS Burlo Garofolo*, de Trieste, Italia.

Se incluyeron pacientes con embarazo único, sometidas a ecografía entre las semanas 30 + 0 y 32 + 6 y en quienes los partos se produjeron en las semanas 37 + 0 y 41 + 6.

Se excluyeron las mujeres con fetos con malformaciones congénitas mayores, los partos de fetos muertos y los embarazos que se interrumpieron prematuramente. En el primer trimestre de la gestación, el rastreo se llevó a cabo entre las semanas 11 + 0 y 13 + 6.

La edad gestacional se valoró a partir de la fecha de la última menstruación y de la longitud cefalocaudal. En los estudios Doppler realizados en el segundo y tercer trimestre de la gestación se registró la velocidad de flujo de la arteria uterina (AU), las circunferencias abdominal y del cráneo, el diámetro biparietal, la longitud del fémur y el peso fetal estimado (PFE) con la fórmula de Hadlock. En relación con la velocidad de flujo de la AU (una valoración que no se hace en forma rutinaria) se calcularon los índices de pulsatilidad y de resistencia y la presencia de melladuras bilaterales, tal como lo sugieren las guías de la *Fetal Medicine Foundation*. A partir de la base de datos prenatal se obtuvo información relacionada con las características demográficas, obstétricas y del ultrasonido. Se consideraron aquellas enfermedades maternas que pueden afectar el crecimiento fetal, tales como la diabetes, la hipertensión gestacional y la preeclampsia. Estos dos últimos trastornos se definieron según los criterios del *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, en tanto que para la diabetes gestacional se aplicaron las definiciones de la *Fourth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus*, de 2007.

Para cada neonato se calcularon los percentiles del peso al nacer, con ajuste según el sexo y la edad gestacional mediante las *Italian Neonatal Anthropometric Charts*. De esta forma se identificaron los fetos PEG, GEG y aquellos con tamaño apropiado para la edad gestacional. Los fetos PEG pudieron tener un trastorno moderado (PEGm: peso al nacer entre los percentiles 5 y 10) o grave (PEGg: peso al nacer < percentil 5); lo mismo ocurrió para los fetos GEG (peso al nacer entre los percentiles 90 y 95 y peso al nacer > percentil 95, GEGm y GEGg, respectivamente).

El criterio principal de valoración fue la utilidad de los factores ecográficos biométricos en la predicción de fetos PEG y GEG. Para ello se consideraron cuatro variables evolutivas posibles según el trastorno del peso al nacer: PEGm, PEGg, GEGm y GEGg. Se tuvieron en cuenta los parámetros ecográficos obtenidos en el tercer trimestre de la gestación (PFE, circunferencia abdominal) y los percentiles correspondientes (PFEp y CAp). En los modelos también se incorporaron los antecedentes de diabetes y preeclampsia.

Resultados

Se dispuso de información sobre el peso al nacer para 2 116 neonatos; la muestra final de análisis abarcó 1 868 mujeres. La edad promedio de las madres al momento de la concepción fue de 32.35 años; la media del índice de masa corporal (IMC) fue de 22.45 kg/m², en tanto que la talla promedio fue de 165.84 cm. El 2.62% y 3.96% presentó trastornos hipertensivos asociados con la gestación y diabetes, respectivamente.

La distribución de los pesos al nacer fue de tipo gaussiana, aunque con desviación hacia la derecha (GEG). Los pesos al nacer estuvieron por debajo del percentil 10 y por encima del percentil 90 en el 4.6% y 17.1% de los neonatos, en ese orden. En los modelos de regresión se analizaron las asociaciones entre los parámetros biométricos y las categorías de peso al nacer; en todas ellas, el factor más importante fue el PFEp, en términos de la sensibilidad y especificidad. En los modelos de variables múltiples, el PFEp se consideró una de las variables independientes; las otras variables fueron el flujo de la AU y el antecedente de preeclampsia. En la categoría de PEGg, el PFEp y el índice de pulsatilidad de la AU fueron parámetros predictivos (*odds ratio* [OR] de 0.91 y 0.96;



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

$p = 0.000$ y $p = 0.007$, respectivamente); en la categoría de PEGm, el PFEp, el antecedente de preeclampsia y el índice de pulsatilidad de la AU fueron variables predictivas (OR de 0.92, 10.21 y 4.43; $p = 0.000$, $p = 0.001$ y $p = 0.004$, respectivamente). En los grupos de GEGg y GEGm, el único factor de predicción fue el PFEp (OR de 1.06; $p = 0.000$ y OR de 1.05; $p = 0.000$, en igual orden). Posteriormente se consideró el índice de pulsatilidad de la AU ≤ 0.8 y > 0.8 ; mediante curvas ROC de eficacia diagnóstica se calculó la sensibilidad y especificidad del PFEp en la predicción de PEGm y PEGg.

El estudio Doppler de la AU en las semanas 30 a 32 en combinación con el PFEp se asoció con una especificidad del 84% y una sensibilidad del 71% en la detección de fetos PEG; además, la población con necesidad de rastreo se redujo de 27% a 17%. La ecografía entre las semanas 34 a 36, en combinación con los factores de riesgo maternos, se asoció con el mejor valor predictivo para la identificación de fetos GEG.

Discusión

En el presente estudio, los autores analizaron el valor de las mediciones biométricas para predecir fetos PEG y GEG. Los resultados indicaron que la circunferencia abdominal y el PFE fueron variables asociadas con la evolución; de hecho, el PFEp se asoció con el mayor valor predictivo, en comparación con la circunferencia abdominal, la CAp y los valores absolutos del peso fetal estimado.

En relación con el riesgo de fetos GEG, los autores consideran que la ecografía realizada después de las semanas 30 a 32, especialmente entre las semanas 34 y 37, sería más útil aún. La falta de asociación entre los fetos GEG y la diabetes gestacional posiblemente obedezca a la baja prevalencia de diabetes en esta muestra.

A diferencia del riesgo de fetos GEG, la detección temprana de fetos PEG es fundamental para adoptar las medidas necesarias. En el estudio, el peso fetal estimado, en percentiles, se asoció con una sensibilidad del 75% y una especificidad del 72%. La consideración del índice de pulsatilidad de la arteria uterina y el antecedente de preeclampsia mejoró aun más el poder diagnóstico. Cabe mencionar que los trastornos del flujo placentario, valorados mediante Doppler de la arteria uterina, comprometen el crecimiento normal del feto; la resistencia alta persistente en el tercer trimestre puede indicar restricción del crecimiento intrauterino. La sensibilidad y especificidad diagnósticas aumentaron (84% y 71%) en los modelos que consideran el PFEp y el índice de pulsatilidad de la arteria uterina, en términos de la detección de fetos PEGg. La preeclampsia incrementó el riesgo de fetos PEGm pero no de fetos PEGg, tal vez como consecuencia de la prevalencia baja de preeclampsia en esta ocasión. Las mediciones biométricas podrían, por lo tanto, ser de gran ayuda para distinguir entre la restricción del crecimiento intrauterino y el bajo peso constitucional.

En conclusión, los resultados del presente estudio indican que la valoración ecográfica del flujo en la arteria uterina y los parámetros convencionales en la ecografía realizada entre las semanas 30 y 32 permiten identificar los fetos PEGg. Para la detección de fetos GEG, el ultrasonido de las semanas 34 a 36 y los antecedentes maternos se asocian con el mejor valor predictivo, afirman los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136752

5 - Nuevas Opciones para el Diagnóstico y Tratamiento del Embolismo Pulmonar en la Gestación

Cutts B, Dasgupta D, Hunt B y colaboradores

Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

[New Directions in the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Embolism in Pregnancy]

American Journal of Obstetrics and Gynecology
208(2):102-108, Feb 2013

En el embolismo pulmonar, el mayor avance diagnóstico tuvo que ver con la introducción de la tomografía computarizada por emisión de fotón único y de las modalidades más nuevas de resonancia magnética; sin embargo, se necesita más investigación para determinar la sensibilidad y especificidad de estos procedimientos. En relación con la terapia, aún se debe definir la dosis óptima de las heparinas de bajo peso molecular; los anticoagulantes más nuevos, por ahora, no están recomendados durante el embarazo.

A pesar de la gravedad del tromboembolismo venoso durante la gestación, su diagnóstico y el de embolismo pulmonar sigue siendo complicado; los estudios radiológicos suponen la exposición materna y fetal a la radiación, en tanto que la determinación de los niveles de dímeros-D no es útil porque estos aumentan fisiológicamente en el embarazo. Sin duda los modelos clínicos predictivos podrían ser de gran utilidad diagnóstica ya que reducirían la necesidad de realizar estudios por imágenes; por el momento, sin embargo, ningún modelo es confiable en este contexto.

Nuevas opciones diagnósticas Modelos clínicos de predicción


En la población general, el puntaje de Well es útil para identificar aquellos enfermos en quienes los estudios de imágenes no serían necesarios. En combinación con la ausencia de dímeros-D se asocia con un valor predictivo negativo de 99.5%.

Durante el embarazo hay un incremento importante del riesgo de tromboembolismo venoso como consecuencia de la estasis venosa, el estado protrombótico asociado con el aumento de los factores de la coagulación y la reducción de los niveles de la proteína S y de la actividad fibrinolítica. Por otra parte, la disnea y el dolor torácico son síntomas habituales en las embarazadas sin tromboembolismo venoso.

Un estudio retrospectivo con 125 mujeres con diagnóstico presuntivo de embolismo pulmonar evaluó el valor predictivo del puntaje modificado de Wells en combinación con la angiografía pulmonar por tomografía computarizada (APTC); una puntuación de 6 o mayor se asoció con sensibilidad y especificidad de 100% y de 90%, respectivamente.

Biomarcadores

Los dímeros-D son productos de degradación de la fibrina y, por lo tanto, sugieren la formación reciente de trombos. Los niveles de dímeros-D, sin embargo, aumentan en la gestación y en las enfermedades inflamatorias agudas o malignas, motivo por el cual sólo son útiles en términos del valor predictivo negativo: los niveles normales excluyen el tromboembolismo venoso. La concentración de dímeros-D se eleva durante la gestación, cae rápidamente después del parto y vuelve a los valores normales entre cuatro y seis semanas más tarde. Por ende, el umbral habitualmente considerado de 0.5 $\mu\text{g/ml}$ tiene utilidad limitada en el embarazo. Por ejemplo, en un estudio con 50 embarazadas, ninguna presentó niveles de dímeros-D

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

por debajo de 0.5 µg/ml hacia el tercer trimestre de la gestación. También se ha referido un caso de una enferma con embolismo pulmonar y ausencia de dímeros-D. Actualmente se dispone de cinco ensayos comerciales para la determinación de dímeros-D; los resultados se asocian con especificidad de 61% a 79% y con una sensibilidad de 93% a 100% en el diagnóstico de trombosis venosa profunda. Sin embargo, la utilidad de estas pruebas en las embarazadas no se determinó.

El péptido natriurético cerebral (BNP, por sus siglas en inglés) es liberado por el miocardio ventricular; las troponinas cardíacas I y T son proteínas específicas del corazón y aumentan en el contexto del daño del miocardio y la insuficiencia cardíaca. Los niveles del BNP se duplican durante la gestación y aumentan aun más en las mujeres con enfermedades cardíacas preexistentes. Los niveles inferiores a 100 pg/ml se asocian con un valor predictivo negativo de eventos cardíacos de 100% durante el embarazo.

Estudios por imágenes

El diagnóstico correcto del embolismo pulmonar es fundamental ya que, de lo contrario, la evolución puede ser fatal. Los resultados falsos negativos tienen consecuencias importantes, en términos de la anticoagulación, para el embarazo actual y las gestaciones futuras. El centellograma de ventilación/perfusión (V/Q) y la APTC en combinación con el estudio Doppler con compresión de las extremidades inferiores son los abordajes diagnósticos utilizados con mayor frecuencia. Los estudios de perfusión con dosis bajas de radioisótopos parecen ser igualmente útiles en las embarazadas, en comparación con la APTC. Además, en alrededor de 20% de las mujeres sometidas a APTC se deben realizar otros procedimientos diagnósticos por la imprecisión de los resultados. La APTC permite la visualización directa de los émbolos y establecer diagnósticos alternativos e implica una exposición fetal baja a la radiación. Las principales limitaciones tienen que ver con la escasa opacificación vascular como consecuencia del mayor volumen minuto durante la gestación y con la exposición mamaria a los rayos X. El Doppler con compresión es un procedimiento seguro y accesible; sin embargo, la visualización de trombosis venosa profunda pelviana puede complicarse durante la gestación. Cuando el estudio revela trombosis venosa profunda, los síntomas torácicos deberían adjudicarse a embolismo pulmonar y no se necesitarían estudios adicionales.

La exposición fetal a dosis bajas de radiación (< 30 mSv) no se asocia con complicaciones importantes; sólo se vinculó con un leve incremento del riesgo de heterocromía y de tumores. La exposición fetal, en el contexto del centellograma V/Q y la APTC, es de 1 a 2 mSv. En cambio, durante los estudios de perfusión y la APTC, las mamas son expuestas a 0.28 mSv y 10 a 70 mSv, respectivamente. A largo plazo, la APTC aumenta el riesgo de cáncer de mama en 14%. En este sentido, los protectores de bismuto son importantes.

La resonancia magnética nuclear sin contraste es una alternativa diagnóstica posible; sin embargo, los resultados dependen en gran medida de las características de los trombos. En condiciones de hipoxia, los glóbulos rojos de los coágulos generan metahemoglobina; este fenómeno se asocia con reducción de la intensidad de la señal en T1. Aunque el procedimiento sería útil para el diagnóstico de la trombosis venosa profunda, su eficacia en el embolismo pulmonar no se estableció.

La angiografía por resonancia magnética detecta embolias centrales y segmentarias pero es menos útil para la identificación de trombos subsegmentarios. Además, requiere la inyección de gadolinio, cuya seguridad en el embarazo no ha sido confirmada. Las secuencias rápidas en tiempo real representan una alternativa válida al uso de gadolinio.

El centellograma con tomografía computarizada con emisión de fotón único (V/Q_{SPECT}) representa una nueva modalidad diagnóstica asociada con múltiples ventajas en comparación con la centellografía y la tomografía computarizada convencionales. En dos estudios comparativos, la sensibilidad y especificidad fueron considerablemente más altas con la V/Q_{SPECT} . Además, la dosis de radiación es de 35% a 40% de la que se necesita en la APTC. Por otra parte, la APTC se asocia con resultados inciertos en alrededor del 25% de los enfermos, en tanto que con la V/Q_{SPECT} , el porcentaje es inferior al 1%. Este nuevo estudio también es útil para establecer el diagnóstico de neumonía e insuficiencia cardíaca. Según la *European Association of Nuclear Medicine*, la V/Q_{SPECT} debería considerarse el procedimiento de elección para el embolismo pulmonar en todos los casos.

Nuevas opciones terapéuticas

Agentes anticoagulantes

Los resultados para los anticoagulantes disponibles en la actualidad se obtuvieron en la población general, ya que no se han realizado trabajos específicos en embarazadas. La terapia con vitamina K debería evitarse durante el embarazo porque se vincula con embriopatía (hipoplasia nasal y anomalías esqueléticas). Cuando se la utiliza en los dos últimos trimestres de la gestación se asocia con mayor riesgo de hemorragia intracranial fetal, aborto espontáneo, defectos del tabique interventricular y retraso del crecimiento intrauterino. El riesgo es más alto aun cuando se utilizan dosis superiores a los 5 mg.

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), con actividad contra el factor Xa, representan la terapia de primera línea durante el embarazo. A diferencia de las heparinas no fraccionadas, su perfil farmacocinético es predecible (la dosis se relaciona directamente con la actividad anti-Xa). Las HBPM se eliminan por la orina. Los esquemas de aplicación una o dos veces por día serían igualmente eficaces; la monitorización de los niveles anti-Xa no parece ser necesaria. Sin embargo, no se dispone de pautas específicas en este sentido para las enfermas con peso muy alto o muy bajo y para las pacientes con insuficiencia renal. Los estudios que evaluaron la correlación entre las dosis profilácticas y los niveles anti-Xa mostraron resultados contradictorios. En comparación con las heparinas no fraccionadas, las HBPM se asocian con menos riesgo de trombosis inducida por heparina y con una baja probabilidad de hemorragia. En una revisión sistemática de 64 estudios y 2 777 gestaciones, la frecuencia global de hemorragia fue de 1.98%. Sin embargo, el porcentaje no debe ser subestimado.

El fondaparinux, un derivado sintético relacionado con la heparina, es un inhibidor del factor Xa. Su vida media es de 17 horas, en comparación con las 12 horas de las HBPM. Existe poca información en relación con la seguridad de este agente durante la gestación, de modo tal que sólo se lo usa como una alternativa a otras estrategias más estudiadas. Existen indicios de que el fondaparinux atraviesa la placenta pero no se han comunicado casos de hemorragia o anomalías fetales en 12 mujeres tratadas con 7.5 mg diarios de fondaparinux. El riesgo de hemorragia, no obstante, debe ser tenido en cuenta.

Anticoagulantes orales

Algunos agentes introducidos más recientemente se asocian con una farmacocinética predecible, un fenómeno que evita las monitorizaciones regulares. El rivaroxabán es un inhibidor directo del factor Xa, en tanto que el dabigatrán es un inhibidor directo de la trombina. Ambos fármacos, recuerdan los autores, han sido aprobados para la prevención del tromboembolismo venoso en los enfermos sometidos a cirugía de cadera y de rodilla y podrían ser útiles también en

la prevención del accidente cerebrovascular en los pacientes con fibrilación auricular. Sin embargo, no existe experiencia con el uso de ninguno de ellos durante el embarazo y cabe destacar que en los estudios con animales, los dos fármacos se asociaron con efectos teratogénicos. Por el momento, ninguna de estas nuevas opciones está recomendada durante la gestación.

Terapia trombolítica, compresión de las extremidades y filtros en la vena cava inferior

El 80% de las embarazadas que sufren trombosis venosa profunda presentan síndrome posttrombótico; la compresión graduada de grado II (presión en el tobillo de 30 a 40 mm Hg) durante dos años reduce el riesgo.

Se dispone de muy poca información en relación con el tratamiento trombolítico en el embarazo. Los trombos que aparecen después de la semana 37 de la gestación, especialmente aquellos de la pelvis o de las venas proximales, pueden embolizar durante el trabajo de parto; en este caso, la colocación temporaria de filtros en la vena cava inferior sería un abordaje posible.

Direcciones futuras

Sin duda, se requieren más estudios para poder establecer con precisión cuáles son las mejores estrategias diagnósticas y terapéuticas del tromboembolismo venoso durante la gestación. Los modelos clínicos predictivos deberán ser adecuadamente validados. La introducción de la V/Q^{SPECT} y de las modalidades más recientes de resonancia magnética nuclear sería el avance más importante; en cualquier caso, sin embargo, se requiere más investigación para determinar la sensibilidad y especificidad de dichos procedimientos. En relación con la terapia, aún se debe definir la dosis óptima de las HBPM; los anticoagulantes más nuevos, por ahora, no están recomendados durante la gestación, señalan finalmente los expertos.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136748

6 - La Obesidad Altera la Inmunidad Mediada por Células durante el Segundo Trimestre de Gestación

Sen S, Iyer C, Meydani S y colaboradores

Tufts University, Boston, EE.UU.

[Obesity Impairs Cell-Mediated Immunity during the Second Trimester of Pregnancy]

American Journal of Obstetrics and Gynecology 208(2):139, Feb 2013

La obesidad en el embarazo afecta la inmunidad celular. De allí la importancia de comprender los mecanismos de este proceso para implementar medidas de prevención y tratamiento efectivas.

La obesidad afecta a una de cada tres mujeres en edad reproductiva en los Estados Unidos. Aquellas mujeres que son obesas antes de la concepción tienen, con mayor frecuencia, complicaciones prenatales, perinatales y neonatales. Según un metanálisis reciente, la obesidad en el embarazo se asocia con tasas más altas de complicaciones infecciosas como endometritis, corioamnionitis, rotura prematura de membranas y demora en la cicatrización de heridas posparto, con consecuencias graves a largo plazo tanto para la madre

como para el bebé. Aún no está establecido el mecanismo de desregulación del sistema inmunitario en el contexto de obesidad en el embarazo.

La obesidad y el embarazo se asocian individualmente con efectos inmunomoduladores. Los estudios referidos a los mecanismos que relacionan la obesidad en mujeres adultas no embarazadas con inmunosupresión arrojan resultados contradictorios, pero demuestran algún grado de asociación. El mayor estudio que analizó la asociación entre la obesidad y la función inmunitaria fue de carácter longitudinal e incluyó 322 mujeres no embarazadas con un índice de masa corporal (IMC) medio de 29 kg/m², y señaló, a diferencia de otros trabajos previos, un recuento más alto de linfocitos y mayores cantidades de células T CD4+ y glóbulos blancos con IMC más elevados.

El embarazo de por sí también afecta la función inmune. El feto presenta antígenos paternos al sistema inmunitario materno. Para permitir una implantación y crecimiento adecuados del feto y la placenta, el sistema inmunitario materno, la placenta y el sistema inmune fetal en desarrollo deben colaborar. Esto involucra el direccionamiento de las células *natural killer*, células T reguladoras, células dendríticas y macrófagos desde la periferia a la decidua placentaria para proteger al embrión, lo que altera el equilibrio de las demás células inmunitarias.

Además de los cambios en las poblaciones inmunes, hay cambios en la función de las células inmunitarias que facilitan la supervivencia del feto y un embarazo saludable. La producción de interferón (IFN) gamma y de factor de necrosis tumoral (TNF) alfa por parte de los linfocitos T y de citoquinas Th1 que podrían poner en peligro la supervivencia del feto se suprime. A medida que la gestación avanza, el equilibrio Th1/Th2 se inclina a favor de estas últimas, que producen interleuquina (IL) 4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 y factor de crecimiento tumoral (TGF)-beta. Además, los niveles de progesterona e IL-10, que suprimen funcionalmente las células T, aumentan durante el embarazo, lo que favorece una inmunosupresión global.

Existen datos que señalan que el sistema inmune en embarazos de mujeres obesas está modulado más allá de las contribuciones individuales de la obesidad y del embarazo. Un estudio halló que la población de macrófagos era mayor en la placenta y la sangre periférica de las mujeres obesas en relación con mujeres delgadas. Diversos trabajos confirmaron que la obesidad en el embarazo, en forma similar a lo que sucede en mujeres obesas no embarazadas, se asocia con niveles más altos de citoquinas inflamatorias, tanto sistémicamente como en el tejido adiposo.

En vista de la fuerte asociación entre obesidad materna, infecciones y lesiones fetales, es importante comprender el impacto de estos factores sobre la función inmunitaria materna, el principal mecanismo de defensa. Los autores del siguiente estudio plantearon la hipótesis de que las mujeres obesas embarazadas tienen una respuesta inmune mediada por células alterada respecto de las mujeres delgadas.

Materiales y métodos

El estudio fue transversal, de casos y controles y se diseñó para evaluar el efecto de la obesidad sobre la respuesta inmunitaria materna. Las participantes se reclutaron en la *Tufts Medical Center Obstetric Clinic*, y se encontraban en las semanas 24 a 28 de gestación.

Las pacientes resultaron elegibles en función de su IMC prenatal. Los controles delgados (CD) tenían IMC prenatal entre 20 y 25 kg/m² y las participantes obesas (OB), > 30 kg/m². Se reclutaron 30 mujeres, de las cuales 15 eran obesas antes del embarazo y 15 tenían IMC normal antes del embarazo.

Se excluyeron aquellas con diabetes gestacional, preeclampsia o enfermedades autoinmunes, con complicaciones como rotura prematura de membranas y corioamnionitis u otras infecciones agudas, por ejemplo, urinarias.

Ninguna de las participantes había recibido previamente corticoides. Todas completaron un cuestionario que contempló detalles sobre sus antecedentes médicos y sociales y se sometieron a una prueba de tolerancia a la glucosa.

Se determinaron las subpoblaciones de linfocitos mediante citometría de flujo, los niveles intracelulares de citoquinas, la producción *ex vivo* de citoquinas, y las concentraciones de adipoquinas (leptina, adiponectina), progesterona, proteína C-reactiva (PCR) como marcador de inflamación y glutatión como marcador de estrés oxidativo.

Los resultados se expresan como promedios \pm desviación estándar (DE). Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

El grupo de mujeres obesas tenía un IMC medio de $38.6 \pm 7 \text{ kg/m}^2$ y el de mujeres delgadas, uno de $22.8 \pm 1.5 \text{ kg/m}^2$ ($p < 0.01$). Se excluyó una participante de cada grupo por presentar diabetes gestacional. El promedio de glucemia a la hora de ingerir 50 g de líquido con glucosa no difirió entre ambos grupos ($116 \pm 32 \text{ mg/dl}$ en el grupo de mujeres obesas y $109 \pm 27 \text{ mg/dl}$ en el de mujeres delgadas; $p = 0.5$). Se observó un aumento de peso significativamente mayor en el grupo de mujeres delgadas a las 28 semanas de gestación (21.1 ± 5.1 libras y 12.3 ± 9.7 libras en las obesas; $p < 0.02$). A las 36 semanas no había diferencias significativas entre ambos grupos. El grupo de mujeres obesas tenía menor nivel educativo y mayor proporción de afroamericanas que el de mujeres delgadas. Todas las participantes recibieron suplementos prenatales de vitaminas y hierro.

No se detectaron diferencias significativas en el recuento leucocitario total o de células CD3+ entre ambos grupos. La proporción de células CD8+ (CD3+/CD8+) fue significativamente menor en las mujeres obesas que en las delgadas ($16.4 \pm 5.8\%$ y $23.5 \pm 7.4\%$, respectivamente; $p < 0.05$). Se observó una correlación negativa significativa entre el IMC y las células CD8+ ($r = -0.5$; $p < 0.01$). Las proporciones de células CD8+ de memoria (CD3+/CD8+/CD45RO+) y CD8+ vírgenes (CD3+/CD8+/CD45RA+) no difirieron entre ambos grupos. Las proporciones de células T CD4+ (CD3+/CD4+) tampoco, aunque las mujeres obesas tuvieron niveles significativamente menores de células CD4+RA+ que las delgadas ($35.9 \pm 7.7\%$ y $44.8 \pm 10.8\%$; $p < 0.05$). No se hallaron diferencias en las proporciones de células CD4+RO+. El grupo de mujeres obesas presentó un porcentaje menor de células T *natural killer* (CD3+/CD314+) que el de mujeres delgadas, lo cual correlacionó negativamente con el IMC ($22.9 \pm 6.1\%$ y $27.9 \pm 4.1\%$; $p < 0.05$; $r = -0.4$). El porcentaje de células B (CD19+) fue mayor en las mujeres obesas que en las delgadas, y correlacionó positivamente con el IMC ($21.9 \pm 6.2\%$ y $13.3 \pm 5.3\%$; $p < 0.05$; $r = 0.6$).

No se identificaron diferencias en los niveles intracelulares no estimulados de IFN-gamma y TNF-alfa de las mujeres obesas y delgadas. Sin embargo, una vez estimuladas las células T con PMA y ionomicina, las obesas produjeron niveles menores de las citoquinas intracelulares mencionadas respecto de las delgadas, tanto en las CD4+ como en las CD8+ (TNF-alfa: CD8+: 415 ± 242 y 573 ± 262 , respectivamente; $p < 0.05$; CD4+: 406.8 ± 181.7 y 686 ± 519 ; $p < 0.05$) (IFN-gamma: CD8+: 309 ± 226 y 502 ± 350 ; $p < 0.05$; CD4+: 292 ± 281 y 551 ± 396 ; $p < 0.05$).

No hubo diferencias entre la producción *ex vivo* de TNF-alfa e IFN-gamma determinada en el sobrenadante de células libres. Al estimularlas con Con A, la producción *ex vivo* de IL-2,

una citoquina de Th1, e IL-4, una citoquina de Th2, no difirió entre obesas y delgadas, como tampoco la de IL-6 e IL-10 al estimularlas con lipopolisacáridos.

Las mujeres obesas presentaban una capacidad proliferativa alterada en respuesta a anti-CD3/CD28, tanto en concentraciones de $5 \mu\text{g/ml}$ como de $10 \mu\text{g/ml}$, en comparación con las delgadas ($5 \mu\text{g/ml}$: $22\ 152 \pm 10\ 854$ y $36\ 576 \pm 20\ 676$; $p < 0.05$; $10 \mu\text{g/ml}$: $21\ 665 \pm 9\ 975$ y $38\ 857 \pm 18\ 350$; $p < 0.05$). Se observó una tendencia similar en respuesta a PHA, aunque sin significación estadística. No hubo diferencias en respuesta a la estimulación con Con A.

Los niveles de PCR fueron significativamente más elevados en el grupo de mujeres obesas que en el de las delgadas (19.1 ± 14.6 y 6.7 ± 3.0 , respectivamente; $p < 0.05$), así como el índice de glutatión oxidado-reducido (8.5 ± 0.01 y 7.3 ± 0.01 ; $p < 0.05$). El valor de PCR correlacionó significativamente con el recuento de células T *natural killer* ($r = -0.37$; $p < 0.05$). Los niveles de leptina y adiponectina difirieron entre ambos grupos. Los de leptina fueron más altos en las mujeres obesas que en las participantes delgadas (87.2 ± 57.9 y 32.5 ± 35.2 ; $p < 0.05$) y los de adiponectina más bajos (5.1 ± 2.5 y 9.1 ± 3.7 ; $p < 0.05$). Los valores de leptina correlacionaron significativamente con el recuento de células CD8+ ($r = -0.42$; $p < 0.02$), los de células B ($r = 0.62$; $p < 0.01$) y la producción intracelular de TNF-alfa e IFN-gamma de las células CD8+ (TNF-alfa: $r = -0.39$; $p < 0.05$; e IFN-gamma: $r = -0.42$; $p < 0.02$). Los niveles de adiponectina correlacionaron significativamente con el recuento de células CD8+ ($r = 0.46$; $p < 0.02$), los de células B ($r = -0.54$; $p < 0.01$) y la producción intracelular de IFN-gamma de las células CD8+ ($r = 0.47$; $p < 0.02$). Los niveles de IL-10 y progesterona no difirieron entre ambos grupos.

Comentario

Los resultados presentados demuestran que la obesidad en el embarazo se asocia con una menor proporción de células T CD8+ y *natural killer*, una menor producción intracelular de citoquinas en respuesta a mitógenos y una proliferación linfocitaria alterada. Estos hallazgos aportan mecanismos potenciales de las tasas más elevadas de infecciones que se observan en las embarazadas obesas.

Además de las menores proporciones de células T CD8+ y *natural killer*, se vio que la proporción de células B aumentaba en forma lineal a medida que lo hacía el IMC. Esto podría incrementar la producción de anticuerpos contra patógenos previamente reconocidos (es decir, células B de memoria). Si bien una mayor cantidad de células B podría aumentar la producción de anticuerpos contra patógenos nuevos, se requiere una comunicación entre las células B y T para optimizar la producción de anticuerpos y destruir las células infectadas.

Las células B y T provienen de las células madre hematopoyéticas que migran a la médula ósea como células B o al timo como células T. Se identificaron reguladores de este proceso de diferenciación que pueden alterar el equilibrio entre ambas poblaciones. El factor relacionado con la leucemia (FRL)/POKemon (POK) inclina la diferenciación de las células madre hematopoyéticas hacia las células B y suprime la diferenciación a las células T. Recientemente se informó que ciertos agentes antiinflamatorios podrían reprimir la transcripción de la familia FRL/POK, tal vez mediante la transcripción del factor nuclear kappaB.

Una posible explicación de los hallazgos presentados es que la mayor inflamación sistémica y estrés oxidativo en las personas obesas aumentaría la transcripción de POK/FRL, y así la diferenciación de las células hematopoyéticas hacia células B. Además hay pruebas de que los cambios en la producción de hormonas esteroideas durante el embarazo se asocian con

una menor producción de células B a partir de los precursores de la médula ósea. Las diferencias en las concentraciones tisulares de hormonas esteroideas entre obesos y delgados aportarían otra explicación de los hallazgos.

Las células CD8+ y *natural killer* tienen varias funciones en el control de las infecciones. Una de ellas es la endocitosis y apoptosis dirigida de las células infectadas. Las células T CD8+ son necesarias para combatir las infecciones virales e intracelulares. Los hallazgos presentados podrían explicar el aumento de la gravedad y mortalidad de las infecciones en las embarazadas obesas, con respecto a lo observado en las mujeres delgadas durante la epidemia de gripe H1N1 en 2009-2010. Sobre la base de lo expuesto, los autores sugieren que la vacunación antigripal sería especialmente beneficiosa para las embarazadas obesas. Hay datos de que las personas obesas tienen una respuesta inmunitaria atenuada a la vacunación con respecto a las delgadas; aún deben investigarse las dosis ideales de la vacuna en esta población.

Las células CD8+ también se necesitan para enfrentar citomegalovirus, herpes simple y *Toxoplasma gondii*. Se sugiere que en las mujeres obesas se investigue el estado de la inmunidad contra estos agentes, para implementar estrategias preventivas en caso de ser necesario. Una menor cantidad de células T *natural killer* aumenta la susceptibilidad a micobacterias, plasmodios y listeria, todos microorganismos involucrados en infecciones congénitas.

Si bien la producción de TNF-alfa e IFN-gamma está alterada en las personas obesas, los niveles de estas citoquinas en el sobrenadante no difirieron entre los grupos de participantes analizadas, lo cual se explica porque dicha determinación se efectúa después de la estimulación de diversos tipos celulares que las secretan. La susceptibilidad a las infecciones depende de la capacidad alterada de un determinado tipo celular para producir una citoquina en particular. Los datos sugieren que aunque hay un estado de inflamación exacerbada en las embarazadas obesas, su capacidad para generar una respuesta de citoquinas es menor.

Los interferones constituyen la primera línea de defensa contra las infecciones virales; son secretados por macrófagos activados, linfocitos T y otras células inmunitarias en respuesta a diversos estímulos. Los efectos del TNF-alfa comprenden acciones antitumorales y antivirales y la mediación de la respuesta inmune a diferentes infecciones, como las debidas a *Mycobacterium tuberculosis* y otros agentes intracelulares. Es por ello que la alteración de la capacidad de generar una respuesta inmunitaria adecuada mediada por citoquinas favorece la predisposición a las infecciones, con consecuencias tanto para la madre como para el feto.

Las células inmunes se encuentran activas a lo largo del embarazo en la interfaz materno-fetal. En un embarazo normal, la decidua contiene grandes cantidades de macrófagos, células NK y células T reguladoras. En las primeras etapas del primer trimestre la ausencia de cualquiera de estos tipos celulares puede evitar la vascularización endometrial e incluso provocar abortos. Los hallazgos presentados sugieren que la obesidad podría asociarse con trastornos en las células inmunitarias necesarias para la placentación temprana. Estudios recientes señalan que a medida que avanza la gestación, los trofoblastos placentarios reconocen y responden a los patógenos, lo que implica que la placenta es un órgano inmunológicamente activo. Los hallazgos de una función inmunitaria alterada en las embarazadas obesas podrían implicar alteraciones en la interfaz materno-fetal.

El tejido adiposo es un órgano endocrino activo que secreta diversas quimioquinas, adipoquinas y citoquinas. Los niveles más altos de IL-10 y progesterona, que permiten

la supervivencia del feto, también afectan la capacidad del receptor de las células T de responder a la estimulación. Si bien no hubo diferencias en los niveles de IL-10, la progesterona se concentra en el tejido adiposo y los niveles tisulares podrían ser más altos en las personas obesas. Tal vez estos niveles de la hormona inmunosupresora participen en la aparición de los trastornos de las células T. Los niveles de leptina fueron más altos y los de adiponectina más bajos en las mujeres obesas, lo cual ya se señaló en estudios previos. La expresión de estas adipoquinas correlaciona con el IMC y sus niveles circulantes se corresponden con el grado de adiposidad. Ambas poseen efectos inmunomoduladores.

En las participantes del estudio presentado, la obesidad se asoció con menor nivel educativo materno, menores ingresos y ascendencia afroamericana. No se halló una correlación entre estas variables y los niveles de marcadores de la función inmune. Si bien los valores de glucemia fueron similares tanto en las mujeres obesas como en las delgadas, existe la posibilidad de que el grupo con obesidad tuviese resistencia a la insulina. Además, este grupo mostró mayores aumentos ponderales a las 28 semanas de gestación, momento en que se determinaron los marcadores. Si tanto el peso prenatal como el adquirido durante el embarazo afectan la respuesta inmunitaria, esto reforzaría el valor de los hallazgos. Los autores señalan que la muestra fue muy pequeña y los resultados deben replicarse en estudios más amplios.

Los resultados aportan información sobre los componentes específicos de la respuesta inmune que se ven afectados por la obesidad en el embarazo y favorecen la aparición de infecciones tanto en la madre como en el bebé. La importancia de estos hallazgos radica en que más de la mitad de las mujeres en edad reproductiva en los Estados Unidos tienen sobrepeso u obesidad. Las infecciones perinatales pueden ser graves y con consecuencias serias en el largo plazo. Debe implementarse una mayor vigilancia, prevención y tratamiento de determinadas infecciones en el embarazo de las mujeres obesas.



Información adicional en
www.sicisalud.com/dato/resiic.php/136749

7 - Riesgo de Fracturas a los 10 Años en la Valoración de la Eficacia del Tratamiento para la Osteoporosis en Mujeres Posmenopáusicas: Estudio Piloto

Pluskiewicz W, Drozdowska B, Adamczyk P

Medical University of Silesia, Katowice, Polonia

[Ten-Year Fracture Risk in the Assessment of Osteoporosis Management Efficacy in Postmenopausal Women: A Pilot Study]

Climacteric 16(1):117-126, Feb 2013

En general, el riesgo estimado de fracturas a los 10 años aumenta progresivamente en el curso del tiempo, independientemente de la estrategia terapéutica adoptada. La disminución del riesgo sólo sucedería en las mujeres en quienes mejora la salud ósea. Sin embargo, se requieren más estudios que incluyan la incidencia real de fracturas para comprender mejor la utilidad predictiva de los modelos actualmente disponibles.

Las fracturas asociadas con la osteoporosis (OP), una de las enfermedades crónicas más frecuentes, se asocian con consecuencias clínicas muy desfavorables ya que comprometen la funcionalidad y la calidad de vida. En los

últimos años numerosos trabajos confirmaron la eficacia de diversos fármacos, por ejemplo los bisfosfonatos, la terapia hormonal, los moduladores selectivos de los receptores para estrógenos, la teriparatida, el ranelato de estroncio, la calcitonina y el denosumab, en términos de la prevención de fracturas por OP. En cualquier caso, el tratamiento precoz se asocia con los mayores beneficios. En este contexto, cada vez son más utilizadas las distintas escalas que permiten estimar el riesgo de fracturas a los 10 años. Por ejemplo, el algoritmo creado por expertos de la Organización Mundial de la Salud (FRAX) y los nomogramas de Garvan, creados por especialistas australianos, son aplicados cada vez con mayor frecuencia en la práctica y en el contexto de los estudios clínicos. Según algunos grupos, el tratamiento para la OP debería iniciarse cuando el riesgo de fractura de cadera es superior al 3% y cuando la probabilidad de cualquier tipo de fractura supera el 20%. Si bien estos modelos se crearon originalmente para estimar el riesgo de fracturas en los pacientes no tratados, podrían ser útiles para la evaluación longitudinal de la eficacia. Más aún, cuando la probabilidad de fracturas se incrementa a pesar del tratamiento debería considerarse su modificación; esta estrategia, sin embargo, sólo es posible si se dispone y se aplican escalas sensibles de valoración. En este contexto es necesario primero determinar la utilidad predictiva de las herramientas actualmente disponibles, en los enfermos que están siendo tratados. Sólo así podría conocerse si la terapia farmacológica modifica dicho riesgo. Con estas consideraciones en mente, el presente trabajo, realizado en Polonia, tuvo por finalidad determinar los cambios en el riesgo de fracturas a los 10 años en relación con el tratamiento para la OP. En teoría, la terapia debería asociarse con una reducción del riesgo de fracturas y, por ende, de la incidencia de eventos esqueléticos.

Pacientes y métodos

Fueron reclutadas 191 mujeres posmenopáusicas con OP. Las pacientes se clasificaron en 3 grupos; en el grupo 1 se incluyeron aquellas mujeres con riesgo bajo de fracturas y sin tratamiento para la OP ($n = 41$); el grupo 2 abarcó 46 pacientes tratadas solamente con calcio más vitamina D, en tanto que en el último grupo se incluyeron 104 enfermas que recibían bisfosfonatos (esencialmente alendronato semanal) en combinación con calcio y vitamina D. Debido a que antes del tratamiento no se estimó la probabilidad de fracturas a los 10 años, la indicación de la terapia no estuvo influida por este parámetro. Sin embargo, destacan los autores, se acepta que las pacientes con riesgo intermedio sólo son medicadas con calcio y vitamina D, mientras que aquellas con riesgo alto reciben bisfosfonatos.

Se analizaron detalladamente todos los factores que pueden afectar el metabolismo óseo; en todas las pacientes se realizó densitometría de la cadera. En la consideración diagnóstica se tuvieron en cuenta los datos clínicos y de las densitometrías efectuadas durante el seguimiento.

El riesgo de fracturas a los 10 años se estimó con el modelo FRAX y con los nomogramas de Garvan, creados por Nguyen y colaboradores. El primero incluye la edad, el índice de masa corporal (IMC), los antecedentes personales de fracturas en general, la historia familiar de fracturas de cadera, la utilización de corticoides, la presencia de artritis reumatoidea, el consumo excesivo de alcohol, la OP secundaria y los puntajes T de densidad mineral ósea (DMO) del cuello femoral. Los valores de referencia se obtuvieron a partir de los datos para la población alemana, similar a la polaca en términos geográficos y culturales.

El algoritmo de Garvan considera la edad, el número de fracturas pasadas, la cantidad de caídas en los 12 meses

previos y el puntaje T de la DMO del cuello femoral. La sumatoria de los 4 factores refleja la probabilidad de fracturas. El riesgo de fracturas se valoró al inicio y en el transcurso del seguimiento. Las comparaciones entre los subgrupos de enfermas se realizaron con pruebas de la t o de la U de Mann-Whitney, en tanto que las diferencias entre los registros basales y los obtenidos durante el seguimiento se analizaron con pruebas de la t o de Wilcoxon. Se aplicaron correlaciones de Spearman para conocer las asociaciones entre los cambios de los puntajes T en el curso del tiempo y el riesgo de fracturas.

Resultados

La muestra de análisis estuvo integrada por 97 mujeres; 9, 20, 56, 11 y 11 tenían antecedentes de fracturas ilíacas, vertebrales, de antebrazo, de húmero y de costillas, respectivamente. Con excepción del número de caídas, la cantidad de factores de riesgo no se modificó en el curso del período de observación. Treinta y tres y 28 mujeres refirieron caídas al inicio y en el seguimiento, respectivamente. En 29 pacientes, el número de caídas se redujo en el curso del período de observación en tanto que en las enfermas restantes, la cantidad no se modificó o aumentó. Debido a que no se dispuso de estudios radiológicos de columna para todas las enfermas, sólo se consideraron las fracturas vertebrales sintomáticas.

El riesgo basal más bajo de fracturas se comprobó en el primer grupo de enfermas en tanto que el riesgo más alto se observó en las mujeres tratadas con bisfosfonatos; la única excepción en general fueron los valores levemente más bajos de riesgo de cualquier fractura, valorado con el FRAX en el grupo 3 respecto del grupo 2.

En la totalidad de la cohorte, la probabilidad promedio de fracturas aumentó en el transcurso del período de observación. La probabilidad de fracturas aumentó en forma significativa para cada comparación, con ambos algoritmos y tanto al considerar las fracturas en general como las fracturas de cadera en particular. En el grupo 1 se comprobó un incremento significativo del riesgo de cualquier tipo de fracturas, al aplicar el FRAX; en el grupo 2 se constataron aumentos importantes del riesgo para todas las comparaciones, con excepción de la probabilidad de fracturas de cadera, valorados con el algoritmo de Garvan, y en el grupo 3, el riesgo aumentó cuando se utilizó el FRAX pero no se modificó cuando se aplicó el modelo de Garvan.

El mayor incremento del riesgo se comprobó en las pacientes tratadas con vitamina D más calcio, mientras que el aumento más bajo se verificó en las enfermas que recibían bisfosfonatos. Se encontró un menor incremento del riesgo de fracturas, estimado con el modelo de Garvan, entre las mujeres del segundo grupo y las participantes de los otros dos grupos. La probabilidad de fracturas de cadera según el FRAX fue ligeramente más baja en el grupo 3, en comparación con el grupo 2 ($p = 0.06$). Si bien en la mayoría de las participantes la probabilidad de fracturas aumentó en el transcurso del tiempo, se observó una reducción del riesgo de 26.2% y 31.9% de las mujeres al aplicar el FRAX para cualquier fractura y el FRAX para el riesgo de fracturas de cadera, respectivamente. Los puntajes T por lo general permanecieron estables; con excepción del riesgo de caídas, los restantes parámetros considerados tendieron a mantenerse sin cambios.

Con los dos métodos de estimación del riesgo, la probabilidad de fracturas en general y de cadera en particular se redujo en la medida que los puntajes T aumentaron. En los modelos de regresión, los cambios en los puntajes T afectaron significativamente la estimación del riesgo de fracturas. La edad avanzada y

los cambios en el riesgo de caídas también influyeron en la probabilidad de fracturas. En un paso posterior, las mujeres se clasificaron en función de los cambios de los puntajes T (aumento o disminución). Los puntajes T basales fueron significativamente más bajos en las pacientes que presentaron mejoría en el curso del seguimiento. Las enfermas que presentaron mejoría de la DMO tuvieron una reducción del riesgo de fracturas, estimado con ambos abordajes. La probabilidad basal de fracturas fue más alta en las mujeres que presentaron mejoría posterior.

En las mujeres con reducción del número de caídas, la probabilidad de fracturas disminuyó en forma no significativa; en las pacientes en quienes la cantidad de caídas se mantuvo estable, el riesgo de fracturas aumentó.

Discusión

El presente estudio analizó por primera vez los cambios en la probabilidad de fracturas y, en especial, las modificaciones atribuibles al tratamiento. Globalmente, el riesgo de fracturas no se modificó durante el seguimiento; más aún, la salud ósea fue el único parámetro que afectó sustancialmente la probabilidad de eventos esqueléticos.

En el ámbito del trabajo, tal como suele darse en la práctica clínica diaria, señalan los autores, la decisión de indicar tratamiento para la OP se basó en los criterios convencionales (síntomas y DMO) debido a que los algoritmos de predicción no estaban disponibles al momento del estudio. Por lo tanto, la evolución terapéutica no dependió de los valores basales del FRAX y, de hecho, estos fueron semejantes en los tres grupos de enfermas. Cuando no se aplican modelos de predicción se corre el riesgo de indicar tratamiento en pacientes que no lo requieren y de no tratar a enfermas en quienes la terapia está recomendada.


Sin embargo, los algoritmos evaluados en la presente ocasión deben ser validados antes de que sean útiles en el ámbito de la asistencia rutinaria; más aún, ambos son particularmente útiles para identificar aquellas enfermas con probabilidades más altas de fracturas y, por lo tanto, las que tienen mayores posibilidades de beneficiarse con el tratamiento. De hecho, estudios previos mostraron que el mayor beneficio asociado con la terapia con bisfosfonatos se observa en las enfermas con probabilidades más altas de presentar fracturas.

Otros trabajos, sin embargo, no confirmaron estas observaciones. Sin duda se requieren más estudios longitudinales para comprender mejor las asociaciones entre la estimación del riesgo, los cambios vinculados con la terapia y la incidencia "real" de fracturas, principal objetivo de cualquier tipo de tratamiento. La naturaleza retrospectiva de la investigación, el seguimiento breve, de sólo unos 2 años, y la muestra pequeña son las principales limitaciones del presente estudio. Además, sólo se tuvieron en cuenta tres modalidades farmacológicas contra la OP. A pesar de estos factores, los hallazgos sugieren que el riesgo de fracturas a los 10 años en general aumenta, independientemente del tratamiento; la disminución sólo se observó en aquellas mujeres en quienes el estado de salud ósea mejoró. No obstante, este hecho no significa que la terapia sea ineficaz ya que las herramientas aplicadas no han sido creadas con el propósito específico de valorar la evolución asociada con el tratamiento farmacológico.

Por su parte, las nuevas densitometrías tampoco serían útiles en este sentido ya que los cambios densitométricos predicen mal la eficacia antifracturas del tratamiento. Además, la mayoría de los parámetros incluidos en los dos modelos de predicción no son modificables con las medidas farmacológicas y no farmacológicas; estas limitaciones deberán ser consideradas en el futuro y muy especialmente tenidas en

cuenta a la hora de crear nuevos modelos de estimación del riesgo de fracturas en el contexto de la terapia, concluyen los expertos.

 + Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136763

 + Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

8 - Definen la Participación de Algunos Cofactores en la Progresión del Cáncer de Cuello Uterino

Luhn P, Walker J, Wentzensen N y colaboradores

Gynecologic Oncology 128(2):265-270, Feb 2013


La carcinogénesis en el cuello uterino es un proceso en el cual la infección persistente por cepas oncogénicas del virus del papiloma humano (HPV) provoca lesiones preneoplásicas, que pueden evolucionar al carcinoma cuando no se recibe tratamiento. En análisis combinados de estudios epidemiológicos se ha señalado, entre otros cofactores del cáncer de cuello uterino, el uso de anticonceptivos orales por períodos prolongados, el tabaquismo, el antecedente de partos múltiples y la ausencia de pesquisa mediante citología, aunque se admite que los mecanismos subyacentes no han sido definidos. Para establecer las potenciales asociaciones de estas variables con la carcinogénesis, se reconoce la necesidad de una definición precisa de las lesiones preneoplásicas, que incluyen las neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN, por sus siglas en inglés) tipo 2 y tipo 3. Mientras que el CIN3 es un indudable precursor del cáncer de cuello uterino, el CIN2 puede ser clasificado de forma errónea y se asocia con escasa reproducibilidad.

En el presente modelo, se llevó a cabo un análisis de diseño transversal de los datos de mujeres con diagnóstico de CIN o con citología cervical anormal que participaron de los ensayos *Study to Understand Cervical Cancer Early Endpoints and Determinants* (SUCCEED) y *Biopsy Trial*. Se excluyeron las menores de 18 años, las embarazadas y las mujeres que habían recibido en forma previa radioterapia o quimioterapia por otra neoplasia. En ambos protocolos se habían aplicado sendos cuestionarios para definir datos epidemiológicos, la exposición al HPV y la presencia de otros cofactores relevantes. Asimismo, se reunió información acerca de la colposcopia y de los resultados histológicos. Todas las pacientes con confirmación de CIN3 y la mayor parte de las mujeres con CIN2 recibieron tratamiento electroquirúrgico de la zona de transformación.

En el análisis final combinado se incluyeron los datos de 2 783 participantes, con diagnóstico ya sea de CIN2 (n = 577), CIN3 o adenocarcinoma *in situ* (n = 476), cáncer (adenocarcinoma o carcinoma escamoso; n = 277) o CIN de menor grado (n = 1 453). En comparación directa con las pacientes con CIN2, las enfermas con CIN3 presentaron una asociación positiva con el uso prolongado de anticonceptivos orales, el antecedente de múltiples partos, el hábito de fumar y la menor frecuencia de controles de pesquisa mediante citología cervical. Una mayor edad de comienzo de las relaciones sexuales se correlacionó con un menor riesgo de CIN3, en comparación con el CIN2. Del mismo modo, tanto la utilización de anticonceptivos por períodos prolongados, como la cantidad de partos y el hábito de fumar se correlacionaron con una mayor probabilidad de lesiones CIN3 cuando se comparó a estas pacientes con aquellas con CIN con un grado menor de 2. En cambio, estas asociaciones no alcanzaron niveles de significación estadística cuando se contrastaron los datos de las mujeres con cáncer con la información de las participantes con CIN3.

En función de los resultados obtenidos, los investigadores postulan que, en comparación con CIN2, la definición de CIN3 parece más específica respecto de su condición de lesión preneoplásica. Por otra parte, se concluye que la mayor

parte de los cofactores vinculados con el cáncer de cuello uterino modulan la transición de la infección por HPV hacia las lesiones precancerosas, con especial énfasis en la acción del tabaquismo y en los factores hormonales.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/136770

9 - Importancia del Suplemento con Vitamina D durante el Embarazo

Wagnér C, McNeil R, Hollis B y colaboradores

American Journal of Obstetrics and Gynecology 208(2):1-13, Feb 2013

Con los cambios de hábitos que implican una menor exposición solar y mayor uso de protectores y pantallas, mucha gente no satisface sus necesidades de vitamina D. Según un estudio de 2002 de los *Centers for Disease Control and Prevention* y los autores, el 42% de las mujeres afroamericanas en edad reproductiva presentan deficiencia de vitamina D (hipovitaminosis D). Datos más recientes indican que las cifras podrían ser mayores.

Hasta hace poco no había una cantidad diaria recomendada de vitamina D, sólo recomendaciones acerca de una ingesta adecuada, de 200 UI/d. Una revisión del *Institute of Medicine* (IOM) de 2010 resultó en una recomendación de 600 UI/d. La definición de deficiencia de vitamina D del IOM corresponde a un nivel < 20 ng/ml (50 nmol/l). Dos estudios recientes indicaron que durante el embarazo, las mujeres afroamericanas tenían ocho veces más posibilidades que las de origen hispano y 20 veces más que las caucásicas de presentar deficiencia de vitamina D. Sin embargo, hay poca información sobre sus requerimientos durante la gestación.

El estudio aleatorizado y controlado del *Eunice Kennedy Shriver* auspiciado por el *National Institute of Child Health and Human Development* (NICHD), que comparó el suplemento de vitamina D en dosis de 400, 2 000 y 4 000 UI/d, demostró que sólo las embarazadas que recibieron la última dosis mencionada lograron niveles adecuados, ≥ 40 ng/ml (100 nmol/l) de 25-hidroxi-vitamina D [25(OH)D], independientemente de su origen étnico. El estudio planteó que dosis de 2 000 y 4 000 UI/d durante el embarazo eran seguras y efectivas y mejorarían los resultados maternos y neonatales, y que la dosis más alta lograría los mejores resultados. Se evaluaron los cambios en los niveles circulantes de 25(OH)D desde el inicio hasta el fin de la gestación en la madre y en el neonato.

El siguiente estudio se efectuó en dos centros; fue aleatorizado y a doble ciego. Se consideraron elegibles mujeres con menos de 16 semanas de gestación.

El estudio se llevó a cabo entre el 21 de noviembre de 2006 y el 30 de junio de 2010 en el *Eau Claire Cooperative Health Center*, de Columbia, y en el *Northwoods Community Health Center*, de North Charleston, ambas ciudades de Carolina del Sur. Al menos el 60% de los pacientes de estos centros pertenecen a minorías étnicas o raciales, como mujeres afroamericanas e hispanas. La mayoría de las mujeres que concurren están muy por debajo del nivel de pobreza.

Los criterios de inclusión fueron edad materna de 16 años en adelante; embarazo simple de menos de 16 semanas;

intención de recibir cuidados prenatales en el centro comunitario de reclutamiento.

Se excluyeron aquellas mujeres con antecedentes de enfermedades relacionadas con el calcio o las paratiroides, o en tratamiento crónico con diuréticos u otros medicamentos cardiológicos (como bloqueantes de los canales de calcio), o con enfermedades tiroideas activas (enfermedad de Graves, de Hashimoto), aunque se incluyeron si recibían sustitución con hormona tiroidea y los parámetros séricos eran normales.

Se evaluaron los niveles iniciales de 25(OH)D y parathormona (PTH). Se distribuyó aleatoriamente a las participantes a recibir suplementos de 2 000 o 4 000 UI/d de vitamina D. La adhesión al tratamiento se evaluó mediante el recuento de comprimidos devueltos en cada visita de control. Si una mujer faltaba a un control prenatal, se le enviaba la cantidad de comprimidos para el mes siguiente por correo. Si faltaba a más de dos visitas o no tomaba por lo menos el 50% de las dosis correspondientes se la excluía del estudio.

La edad gestacional se calculó sobre la base de la fecha de la última menstruación; si ésta no estaba definida, se utilizó una estimación obstétrica. Luego se confirmó con ecografía en la semana 20.

Se tomaron muestras de sangre y orina en la visita inicial (10 a 16 semanas de gestación) y en cada una de las de control. El suplemento se comenzó a indicar a partir de la semana 12.

Se programaron visitas de control mensuales hasta el parto, que coincidieron con los controles obstétricos, y una más con la madre y el bebé a las dos semanas posparto.

Las participantes completaron cuestionarios con datos sociodemográficos (edad, origen étnico, nivel educativo, ocupación y cobertura de salud), estado de salud y antecedentes médicos. En la segunda visita completaron el *Block Food Frequency Questionnaire*, dirigido a evaluar la ingesta de calcio y vitamina D. En cada visita de control se completaron cuestionarios sobre la salud materna y se registraron eventos adversos, tipo y frecuencia de enfermedades agudas (respiratorias, gastrointestinales, virales, bacterianas) y revisión de medicamentos. Después del parto se recabaron datos acerca del recién nacido (tipo de parto, peso al nacer y edad gestacional).

Antes de su inclusión, las participantes completaron un cuestionario dirigido a evaluar el uso de medicamentos y preparados de venta libre que podrían haber influido sobre el metabolismo de la vitamina D y el calcio, así como los antecedentes de tabaquismo, alcoholismo y estado de salud general.

Se obtuvieron muestras de sangre del cordón umbilical al momento del parto; en caso de no poder hacerlo, se tomaron muestras de sangre a las dos semanas.

A todas las participantes se les indicaron suplementos vitamínicos prenatales. Se registraron las características de las madres y las complicaciones durante el embarazo y el parto y la aparición de enfermedades agudas; en casos de internaciones, se tuvieron en cuenta los datos de la historia clínica.

Se definió la estación en que se extrajeron las muestras de sangre (primavera, verano, otoño e invierno). En la primera visita de control se determinó el IMC; en las visitas siguientes se registró solamente el peso. En la visita posparto se determinaron el peso (gramos), circunferencia cefálica y longitud (cm) del recién nacido.

La deficiencia de vitamina D se definió con niveles de 25(OH)D < 20 ng/ml (50 nmol/l); la insuficiencia, con niveles ≥ 20 -32 ng/ml (≥ 50 -80 nmol/l), y la suficiencia, con niveles ≥ 32 ng/ml (≥ 80 nmol/l). Las concentraciones séricas maternas de calcio, creatinina y fósforo inorgánico se determinaron cada dos meses y en la sangre del cordón umbilical al momento del parto. La calciuria y la creatininuria maternas se determinaron mensualmente y se expresaron como un índice (calcio urinario [mg/dl]: creatinina [mg/dl]). Se consideraron normales niveles de PTH intacta (PTH_i) entre 1.3 y 5.4 pmol/l; en general, los niveles más altos de vitamina D se asociaron con niveles más bajos de PTH_i.

Todos los meses se investigaron signos de hipervitaminosis D. El primero es la hipercalcemia; el indicador más sensible de ésta es un índice calciuria/creatininuria (mg/dl) ≥ 0.8 . Si el índice calciuria/creatininuria superaba 1.0 o si los niveles circulantes de 25(OH)D superaban los 100 ng/ml se interrumpía el suplemento con vitamina D₃.

El análisis primario se dirigió a detectar cambios en las concentraciones de 25(OH)D con las dos dosis utilizadas de vitamina D. El análisis secundario analizó los cambios mensuales de las concentraciones de 25(OH)D entre ambos grupos; la asociación longitudinal entre 25(OH)D y calcio, PTH_i, fósforo, calciuria, creatinina y calciuria/creatininuria. También se comparó la acumulación de complicaciones del embarazo en ambos grupos. Se consideraron significativos valores de $p < 0.05$.

En total, se incluyeron 257 participantes, de las cuales 161 (63%) aportaron todos los datos requeridos en relación con el análisis primario.

Los niveles maternos medios iniciales de 25(OH)D fueron de 22.7 ng/ml (DE 9.7), sin diferencias significativas entre ambos grupos. Los niveles medios iniciales de PTH_i fueron de 16.4 pg/ml (DE 6.9) y los de calcio de 9.3 mg/dl (DE 0.3). Las diferencias en relación con la PTH_i y el calcio entre ambos grupos fueron mínimas.

Se observaron diferencias significativas en los niveles iniciales de 25(OH)D en relación con el origen étnico: las participantes afroamericanas tenían los valores más bajos, con una media de 18.5 ng/ml (DE 8.4); las hispanas tenían 23.1 ng/ml (DE 7.5), y las de raza blanca, 29.5 ng/ml (DE 14.4) (valores de p para las comparaciones globales = 0.001). En el caso de los niveles de PTH_i y calcio, las diferencias por raza no fueron significativas.

Los cambios globales en las concentraciones de 25(OH)D fueron de +14.1 ng/ml (DE 12.7) ($p < 0.001$). El cambio promedio desde el inicio en el grupo con 2 000 UI/d fue de +12.9 ng/ml (DE 12.8) y en el grupo con 4 000 UI/d fue de +15.4 ng/ml (DE 12.6) ($p = 0.23$; p ajustada por raza y centro = 0.40). En la última visita previa al parto los niveles de 25(OH)D en promedio fueron de 36.2 ng/ml (DE 15) en quienes recibieron suplemento con 2 000 UI/d y de 37.9 ng/ml (DE 13.5) en quienes recibieron suplemento con 4 000 UI/d (diferencia no significativa). En total, 31 de las 83 (37.4%) participantes del grupo con 2 000 UI/d y 36 de las 78 (46.2%) participantes del grupo con 4 000 UI/d lograron niveles de 25(OH)D de 40 ng/ml ($p = 0.27$), en los cuales la conversión de 25(OH)D a 1,25(OH)₂ es óptima durante el embarazo.

Los niveles medios de 25(OH)D en sangre del cordón umbilical determinados en 144 recién nacidos fueron 0.7 (DE 0.3) veces los presentados por la madre antes del parto. En general, los niveles medios en sangre del cordón fueron de 24.5 ng/ml (DE 12.0); en el grupo con 2 000 UI/d fueron de 22.1 ng/ml (DE 10.3) y en el grupo con 4 000 UI/d de 27.0 ng/ml (DE 13.3) ($p = 0.024$). La correlación entre los niveles maternos y del recién nacido se estimó en $r = 0.68$ ($p < 0.001$).



Los valores de calcio previos al parto no difirieron entre ambos grupos. Si hubo diferencias significativas en los niveles de PTHi preparto, con valores de 17.5 pg/ml (DE 8.2) en el grupo con 2 000 UI/d y de 15.2 pg/ml (DE 9.3) en el grupo con 4 000 UI/d ($p = 0.023$). Por otro lado, las participantes tratadas con 2 000 UI/d tuvieron un aumento en los niveles de PTHi de 0.9 pg/ml (DE 8.0) y las tratadas con 4 000 UI/d uno de 1.1 pg/ml (DE 9.0) ($p = 0.034$); este hallazgo resultó ligeramente significativo después de efectuar ajustes por etnia y centro ($p = 0.054$).

La complicación más frecuente entre las 161 participantes que aportaron datos completos para el análisis primario fueron las infecciones, que se detectaron en 74 mujeres (46%). Otras complicaciones ocurridas en más del 10% de los casos fueron trabajo de parto prematuro (37/161, 23%), diabetes gestacional (18/161, 11.2%), y parto prematuro (19/161, 11.8%). En total, 50 mujeres tuvieron trabajo de parto o parto prematuro (31.1%). Las demás complicaciones se presentaron en menos del 3% de las participantes. La frecuencia de complicaciones no difirió significativamente entre ambos grupos, salvo para el trabajo de parto prematuro ($p = 0.091$; $p = 0.060$ después de los ajustes por etnia). La cantidad total de complicaciones también difirió entre ambos grupos ($p = 0.044$; $p = 0.061$ después). Se observó una asociación entre los percentiles de peso neonatal y la dosis de vitamina D recibida por la madre ($p = 0.018$), pero no con la circunferencia cefálica ($p = 0.79$). Específicamente, el grupo tratado con dosis de 4 000 UI/d tuvo 2.4 veces más posibilidades de tener un bebé en el percentil 50, respecto del tratado con 2 000 UI/d.

Ninguna participante presentó hipercalcemia o hipercalcemia. Se observaron asociaciones significativas entre la calciuria y la creatinuria después de los ajustes por origen étnico y centro. Se estimó que la calciuria descendió 3.5 mg/dl por cada 10 ng/ml de aumento de 25(OH)D ($p = 0.02$). Los niveles de 25(OH)D aumentaron más lentamente en el grupo que recibió 2 000 UI/d que en el que recibió 4 000 UI/d.

En un modelo extendido, el origen étnico resultó ser un factor predictivo de los niveles iniciales de 25(OH)D y de la magnitud de su cambio con el suplemento en el tiempo. Los niveles iniciales no influyeron sobre la velocidad de respuesta a los suplementos. En el modelo longitudinal final, en el grupo que recibió 2 000 UI/d las concentraciones de 25(OH)D fueron de 19.2 ng/ml en las participantes afroamericanas, de 26.8 ng/ml en las hispanas y de 30.1 ng/ml en las de raza blanca; en el grupo que recibió 4 000 UI/d resultaron ser 0.11 ng/ml menores ($p = 0.94$).

Los niveles iniciales de 25(OH)D no predijeron las tasas de complicaciones, una vez efectuados los ajustes por raza y centro. En cambio, los niveles previos al parto resultaron predictivos de parto prematuro ($p = 0.004$) y la combinación de éste y trabajo de parto prematuro ($p = 0.015$). A partir de la tercera visita se observó una asociación negativa entre los niveles de 25(OH)D con el parto prematuro y las infecciones.

En este estudio aleatorizado sobre suplemento de vitamina D en embarazadas en dos centros de salud, quienes recibieron 2 000 o 4 000 UI/d, se observó que los niveles previos al parto no difirieron entre ambos grupos, pero las mujeres tratadas con 4 000 UI/d lograron alcanzar niveles adecuados de 25(OH)D con mayor eficacia que las que recibieron 2 000 UI/d. En los análisis secundarios se observó un efecto dependiente de la dosis en términos de trabajo de parto prematuro y parto prematuro y también de infecciones.

Si bien se esperaban aumentos similares en los niveles de 25(OH)D, existía una preocupación sobre el riesgo de hipervitaminosis D con la dosis más alta, pero esto no se constató.

De acuerdo con datos recientes, la deficiencia de vitamina D es un problema de salud de importancia creciente, especialmente entre las personas de piel más pigmentada, como las afroamericanas y las hispanas. La importancia de este tema en las embarazadas está dada por el hecho de que durante la gestación, cuando se forman los patrones de señalización celular que afectan la salud posterior. Por otro lado, últimamente se describieron relaciones entre la deficiencia de vitamina D e infecciones agudas y crónicas, enfermedades autoinmunitarias (artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo 1, esclerosis múltiple) y determinados tipos de cáncer. En las embarazadas esta deficiencia se asocia con mayor riesgo de complicaciones hipertensivas, como la preeclampsia, y parto prematuro. En los análisis secundarios del estudio presentado se identificaron asociaciones entre los niveles de 25(OH)D y parto prematuro, trabajo de parto prematuro e infecciones, aunque se destaca que el estudio no tenía el poder estadístico para identificar cambios en las tasa de complicaciones del embarazo.

Como limitaciones del estudio, los autores reconocen la falta de adhesión al tratamiento. De hecho, la disminución de los niveles de 25(O)D en el último trimestre podría reflejar la acumulación de abandonos.

Junto con los resultados de otros estudios, los hallazgos sugieren que se necesitan dosis mayores de 1 000 UI/d (2 000 a 10 000 UI/d) de vitamina D para adquirir niveles adecuados de 25(OH)D.

El estado nutricional del neonato en términos de vitamina D depende exclusivamente de los depósitos maternos. La deficiencia aguda de vitamina D se asocia con el raquitismo en niños en fase de crecimiento acelerado, y con osteopenia u osteoporosis en la madre. Esto se ve especialmente en personas de piel más pigmentada.

Los autores consideran que la cantidad diaria de vitamina D actualmente recomendada es inadecuada, especialmente para las embarazadas con mayor pigmentación.

Los hallazgos pueden resultar clínicamente relevantes para otros centros de salud y reflejan la necesidad de llevar adelante más estudios para investigar la prevalencia de la deficiencia de vitamina D durante el embarazo y delinear estrategias efectivas para su tratamiento.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/136757

10 - Correlacionan los Síntomas y Signos de Disfunción Pelviana con la Avulsión de los Músculos Pelvianos

Lammers K, Futterer J, Kluivers K y colaboradores

American Journal of Obstetrics and Gynecology 208(2):1-7, Feb 2013

Dentro del grupo de afecciones comprendidas entre las disfunciones del piso de la pelvis, se destaca el prolapso de los órganos pelvianos. Las avulsiones de los músculos puboviscerales se atribuyen a los partos vaginales, dado que, durante la segunda etapa del trabajo de parto, esos planos musculares se desprenden parcialmente de su inserción pubiana en hasta el 36% de las pacientes. La ecografía y la resonancia magnética permiten visualizar estas avulsiones musculares, las cuales incluyen tanto formas leves (despegamiento parcial con pérdida de masa muscular) como lesiones graves (despegamiento completo o lesión significativa bilateral). Las avulsiones de mayor

magnitud se asocian con un mayor riesgo de prolapso de órganos pélvicos y de recidiva de estas lesiones después de la corrección quirúrgica. Se destacan las dificultades en el enfoque de las pacientes con prolapso recurrente o con discrepancias entre los signos y síntomas de disfunción del piso de la pelvis.

En este análisis retrospectivo se incluyeron los datos de 189 mujeres con diagnóstico de prolapso recurrente de órganos pélvicos o con discordancia entre los síntomas y los signos clínicos de disfunción del piso pélvico. Se reunió información acerca de las imágenes por resonancia magnética ponderadas en T₂, con clasificación de las lesiones en avulsiones leves o graves. Por otra parte, se obtuvieron datos relacionados con los antecedentes clínicos y quirúrgicos y se aplicaron los cuestionarios validados *Urogenital Distress Inventory*, *Incontinence Impact Questionnaire*, *Defecatory Distress Inventory* y *POP-Quantification* (POP-Q) de la *International Continence Society*.

De acuerdo con los investigadores, el 44% de las participantes presentaban lesiones graves por avulsión de la musculatura pubovisceral, mientras que la prevalencia de lesiones leves se estimó en 26%; en el 30% de las mujeres no se reconoció avulsión muscular mediante resonancia magnética. El 73% de las participantes con avulsiones graves se presentaron con lesiones bilaterales. Se advirtió que aquellas mujeres que habían requerido una episiotomía o una cirugía de reconstrucción de la pared anterior de la vagina se caracterizaban por una mayor probabilidad de presentar lesiones musculares más graves. Por otra parte, se reconocieron otros factores correlacionados con un mayor riesgo de detección de avulsión grave de la musculatura pélvica, entre los que se señalan una puntuación "C" en la escala POP-Q y la presencia de síntomas de prolapso genital. Como contrapartida, las manifestaciones clínicas de defecación obstructiva se vincularon con una mayor probabilidad de ausencia de alteraciones musculares en la resonancia magnética.

Por consiguiente, se destaca que la presencia y la magnitud de las avulsiones musculares puboviscerales se correlacionaban con los signos y síntomas de las disfunciones del piso de la pelvis. Los antecedentes de episiotomía y de reconstrucción de la pared anterior de la vagina, por un lado, y las manifestaciones de prolapso vaginal definidos por el cuestionario POP-Q, por el otro, constituyeron variables asociadas con estas lesiones estructurales. Por lo tanto, se admite que la identificación de estos parámetros podría permitir a los profesionales de la salud el reconocimiento de aquellas pacientes con un mayor riesgo de avulsión grave de la musculatura del piso de la pelvis.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/136758

11 - Diferencias Sociales y Culturales en la Accesibilidad al Tratamiento de las Pacientes con Cáncer de Cuello Uterino

Ashing-Giwa K, Rosales M

Gynecologic Oncology 128(2):160-165, Feb 2013

El cáncer de cuello uterino (CCU) es una de las neoplasias asociadas con mayor mortalidad. Si bien el CCU es una afección tratable y curable cuando se diagnostica en estadios tempranos, se advierten disparidades en la incidencia, la estadificación y la supervivencia en función del nivel socioeconómico y de la pertenencia a minorías étnicas. La

demora en el tratamiento del cáncer se asocia con peor pronóstico, por lo cual la identificación de los impedimentos para el acceso a un diagnóstico y tratamiento adecuados constituye un recurso relevante para mejorar la terapia y la supervivencia.

Entre los factores personales que pueden relacionarse con demoras en el enfoque del CCU se destacan las variables sociales y culturales, así como las barreras psicológicas (temor, ansiedad, inquietud acerca de la fertilidad) se vinculan con menores índices de adhesión al seguimiento. Se reconoce que otros parámetros socioecológicos, como el grupo étnico, el ingreso económico y la educación, también generan repercusiones sobre el control oncológico. Se agrega que el costo de los servicios de salud y la comunicación entre el médico y la paciente constituyen variables de relevancia en la atención de estas pacientes.

En este estudio, se describen los resultados de un análisis retrospectivo de una base de datos de entrevistas psicoeducativas efectuadas a pacientes de al menos 18 años con antecedentes de un CCU. Se obtuvo información acerca de parámetros estructurales (demográficos y socioeconómicos) e intermedios (variables ambientales y relacionadas con el sistema de salud). Participaron 291 mujeres, de las cuales 132 (45%) se definieron como de origen étnico europeo, 50 (17%) eran latinoamericanas que hablaban inglés con fluidez y las 109 restantes (64%) eran también de origen latinoamericano, pero con limitados conocimientos de idioma inglés. Se observó que las pacientes de origen latino no angloparlantes presentaban una probabilidad significativamente mayor de padecer diabetes y de contar con menores ingresos económicos. Este subgrupo de mujeres se caracterizó por un mayor riesgo de demora en el tratamiento, en comparación con los otros dos grupos de participantes. Asimismo, el bajo ingreso económico y el menor nivel educativo se correlacionaron en forma significativa con un retraso en el inicio de la terapia. En un modelo de análisis multivariado, se verificó que la demora en el tratamiento del CCU se correlacionó significativamente con retraso por parte del profesional médico, motivos financieros y la presencia de hipertensión arterial o limitaciones físicas. Por el contrario, esta demora se correlacionó de modo inverso y significativo con el nivel educativo y económico. Por otra parte, el retraso de los profesionales para iniciar el tratamiento se asoció con dificultades financieras, retrasos atribuibles al sistema de salud y los antecedentes de diabetes.

En concordancia con estudios previos, se hace énfasis en que tanto el menor nivel económico y educativo como la falta de pertenencia a los seguros de salud se correlacionaron con retrasos en el tratamiento del CCU. Asimismo, las mujeres de origen latino no angloparlantes se caracterizaron por una mayor prevalencia de comorbilidades. Se postula que muchas de estas pacientes podrían experimentar discriminación en función de las deficiencias en la comunicación, la aplicación de estereotipos y la presencia de sesgos en el tratamiento. Este subgrupo de mujeres accede en forma tardía al tratamiento del CCU, como consecuencia de factores originados tanto en el sistema de salud como en los profesionales médicos.

Se propone entonces un abordaje multivariado para intentar optimizar la situación de estas enfermas, mediante el enfoque de factores de las pacientes (educación, idioma, participación de trabajadores sociales o enfermeras) y propios del sistema (costos, accesibilidad, educación de los profesionales de la salud, disminución de los sesgos y mejoría de la capacitación, entre otros aspectos).



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insiic.php/136767

12 - Comparan los Sistemas de Estadificación del Leiomioma Uterino

Lim D

Gynecologic Oncology 128(2):322-326, Feb 2013


Los leiomiomas representan el 60% de los sarcomas uterinos, si bien la incidencia global de estas neoplasias es reducida. El sistema de estadificación de los leiomiomas del útero ha sido elaborado por la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) en 1998 para los tumores del cuerpo uterino. Sin embargo, a diferencia de los adenocarcinomas de endometrio que se diseminan por vía linfática y se asocian con pronóstico favorable en estadios tempranos, los leiomiomas tienden a la diseminación hematológica, al tiempo que se vinculan con elevadas tasas de recurrencia local y a distancia. Por consiguiente, en 2009 se ha propuesto un nuevo sistema de estadificación para los sarcomas uterinos, incluidos los leiomiomas. En esta modificación recomendada por la FIGO, no se contempla el compromiso cervical o de la serosa uterina como criterios para definir un mayor estadio tumoral. En cambio, el tamaño de la lesión y la extensión local o regional forman parte de la estadificación tumoral. En el sistema antiguo, se definía como estadio I a la limitación del tumor al cuerpo uterino, mientras que los estadios II, III y IV correspondían al compromiso del cuello uterino, la extensión extrauterina o la invasión vesical, intestinal o a otros órganos, en ese orden. En el sistema reciente, el estadio I define los tumores limitados al útero; el estadio II involucra la extensión pelviana; el estadio III incluye el compromiso de tejidos abdominales, mientras que el estadio IV define los tumores con invasión rectal, vesical o presencia de metástasis.


En este estudio, se llevó a cabo una revisión retrospectiva de las historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de leiomioma que habían sido tratadas en dos hospitales durante un período de 16 años. Se aplicaron los sistemas de estadificación sugeridos por la FIGO en 1998 y 2009, con el objetivo de comparar la capacidad de ambos protocolos para estimar la supervivencia. Asimismo, se incluyeron en el análisis datos demográficos, quirúrgicos y de la terapia adyuvante. Se excluyeron aquellas enfermas con datos insuficientes para completar el procedimiento de estadificación.

Se reconocieron 86 pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, con una mediana de seguimiento de 23.5 meses y una mediana de supervivencia global de 114 meses. En esta cohorte, una mayor proporción de participantes correspondían a los estadios I y III del nuevo sistema, en comparación con la estadificación previa. Por el contrario, la cantidad de mujeres con leiomioma en estadio II era superior para el sistema antiguo. Se verificó que, en forma independiente del sistema de clasificación, las pacientes con tumores en estadio I se caracterizaban por mayores tasas de supervivencia que las mujeres con estadios más graves. Sin embargo, en la estadificación de acuerdo con el sistema antiguo, las participantes con leiomiomas en estadio II, III o IV no se diferenciaban en relación con la media de supervivencia global. Mediante la aplicación del nuevo protocolo de estadificación, se observó en las mujeres con leiomioma en estadio III un promedio de supervivencia global más elevado en comparación con aquellas enfermas con un estadio II o IV, aunque estas diferencias no alcanzaban niveles de significación estadística.

Se destaca que el leiomioma uterino se asocia con un comportamiento tumoral que difiere del carcinoma de endometrio. Por consiguiente, se advierte que el sistema de estadificación de los carcinomas resulta inapropiado para estas neoplasias. Si bien el protocolo actualizado de la FIGO ha

incorporado nuevos parámetros para definir el estadio tumoral de los leiomiomas, los expertos admiten que tanto el sistema antiguo como el más reciente no parecen útiles para definir cuatro estadios tumorales diferenciados en función de la supervivencia global. Se recomienda la potencial aplicación de otros modelos de estadificación o la incorporación de otros indicadores del pronóstico, con el fin de mejorar la estratificación clínica de las pacientes y, de ese modo, definir los distintos esquemas de tratamiento.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insiic.php/136774

 Información adicional en 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	¿Cuál es el marcador de recambio óseo que se modifica tempranamente, en el contexto del tratamiento vaginal con estrógenos conjugados equinos?	A) El telopéptido C terminal del colágeno tipo 1. B) El propéptido N terminal del colágeno tipo 1. C) La osteocalcina. D) Todos se modifican rápidamente.
2	¿Cuáles son los síntomas climatéricos más frecuentes en las mujeres latinoamericanas de mediana edad?	A) Los trastornos musculares y articulares. B) Los síntomas psicológicos. C) A y B son correctas. D) Los sofocos y la sudoración.
3	¿Cuáles son las citoquinas más importantes en términos del riesgo de enfermedad cardiovascular en las mujeres posmenopáusicas?	A) La interleuquina 1. B) La interleuquina 6. C) El factor de necrosis tumoral alfa. D) Todas ellas.
4	¿Cuál de los siguientes parámetros mejora considerablemente el poder de predicción de las valoraciones ecográficas convencionales, en los fetos pequeños para la edad gestacional?	A) El índice de pulsatilidad de la arteria uterina en el estudio Doppler. B) La circunferencia del cráneo. C) La longitud del fémur. D) El diámetro biparietal.
5	¿Cuál es la terapia de elección para el tratamiento del tromboembolismo venoso en el embarazo?	A) La warfarina. B) Las heparinas no fraccionadas. C) Las heparinas de bajo peso molecular. D) El fondaparinux.
6	¿Cuál de los siguientes parámetros se altera durante la gestación en las mujeres obesas?	A) El recuento de células T CD8+. B) El recuento de células T <i>natural killer</i> . C) La proliferación de los linfocitos. D) Todas son correctas.
7	¿Cuál de los siguientes algoritmos para la estimación del riesgo de fracturas a los 10 años es especialmente útil para conocer la eficacia del tratamiento para la osteoporosis?	A) El modelo FRAX. B) Los nomogramas de Garvan. C) Ambos se asocian con una eficacia limitada. D) Los dos son muy eficaces.

Respuestas correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento	Opción
1	A	Luego de 12 semanas de aplicación diaria, los niveles de este marcador disminuyen significativamente. Las modificaciones de los otros dos marcadores tienen lugar más tarde. Después de otras 12 semanas de terapia intermitente (dos veces por semana).	A
2	C	En un estudio reciente con mujeres latinoamericanas de mediana edad, las molestias articulares y musculares y los síntomas psicológicos fueron las manifestaciones clínicas más frecuentes. Estos aparecieron en la premenopausia y persistieron hasta cinco años más tarde.	C
3	D	Numerosos estudios han sugerido que el aumento de las citoquinas proinflamatorias tendrá un papel fisiopatológico importante en la aparición de aterosclerosis en las mujeres posmenopáusicas.	D
4	A	El índice de pulsatilidad de la arteria uterina en el estudio Doppler. La valoración del flujo en la arteria uterina mediante Doppler en combinación con los parámetros convencionales en la ecografía realizada entre las semanas 30 y 32 permite identificar con los fetos pequeños para la edad gestacional.	A
5	C	Las heparinas de bajo peso molecular. Las heparinas de bajo peso molecular siguen siendo la terapia de elección en estas enfermas.	C
6	D	Todas son correctas. En mujeres obesas, todos los parámetros mencionados se alteran durante la gestación.	D
7	C	Ambos se asocian con una eficacia limitada. Debido a que la mayoría de los parámetros que se consideran en ambos algoritmos no son modificables con la terapia, ninguno identifica bien los efectos asociados con el tratamiento.	C