



FASGO CIENCIA - INFORMA
Revista de la Federación Argentina
de Sociedades de Ginecología y Obstetricia

FASGO
ISSN 0329-7500

Indizada en LILACS

REVISTA FASGO

DIRECTOR: Dr. Horacio Crespo

SECRETARIOS DE REDACCIÓN: Dr. Claudio Schiavi
Dra. María Fernanda Vázquez

CONSEJO DIRECTIVO NACIONAL, 2015-2017

PRESIDENTE: Dr. Samuel Serief

VICEPRESIDENTE: Dr. Héctor Bolatti

SECRETARIO GENERAL: Dr. Oscar Moreno

PROSECRETARIO GENERAL: Dr. Enrique Elli

TESORERO: Dr. Pedro Daguerre

PROTESORERO: Dr. René Di Mónaco

SECRETARIO DE ACTAS: Dr. Héctor Scaravonatti

DIRECTOR DE PUBLICACIONES: Dra. Patricia Cingolani

VOCALÉS TITULARES: Dr. Roberto Castaño
Dr. Jesús Daniel Aguirre

VOCALÉS SUPLENTE: Dr. Eduardo Valenti
Dra. Elena Casal
Dr. David Cornejo

COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

TITULARES: Dr. Constantino Mattar
Dr. Eugenio Villarroel
Dra. María Sebastiana Sánchez

SUPLENTE: Dr. Gustavo Vampa
Dr. Fernando Giayetto
Dr. Marcelo Kolar

TRIBUNAL DE HONOR

TITULARES: Dr. René Del Castillo
Dr. Antonio Lorusso
Dr. Roberto Tozzini

SUPLENTE: Dr. Ricardo Cuevas
Dr. Andrés Ellena
Dra. Mercedes Persogiza

CONSEJO ACADÉMICO NACIONAL

PRESIDENTE: Dr. Francisco Gago

VICEPRESIDENTE: Prof. Dr. Roberto Tozzini (U.N. Rosario)

SECRETARIO GENERAL: Prof. Dr. Mario Palermo (UBA)

PROSECRETARIO: Prof. Dr. Alberto Guillan (U.N. La Plata)

SECRETARIO DE ACTAS: Prof. Dr. Enrique Quiroga (U.N. de La Plata)

Vocales: Prof. Dra. Sofía Amenabar (U.N. Tucumán)

Prof. Dr. Carlos López (U. N. Córdoba)

Prof. Dra. Elizalde Cremonte (U. N. Corrientes)

Prof. Dr. Héctor Bollatti (U.N. Córdoba)

Prof. Dr. Orlando Forestieri (U. N. La Plata)

COORDINADOR GENERAL DE EVALUACIONES DE RESIDENCIAS:
Dr. Martín Etchegaray. (UBA)

ESTRUCTURA ORGANIZATIVA FASGO

REPRESENTANTES ANTE EL MINISTERIO DE SALUD

Dr. Raul Winograd

Dr. Leonardo Kwiatkowski

REPRESENTANTES DEL COMITÉ SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

Dra. Eugenia Trumper

Dra. Silvia Oizerovich

REPRESENTANTE COMITÉ ASUNTOS LEGALES

Dr. Julio Firpo

COMITÉ DE EJERCICIO PROFESIONAL

Dra. Elena Casal

REPRESENTANTE COMITÉ DE RESIDENTES

Dr. Martín Etchegaray Larruy

REPRESENTANTE COMITÉ VIOLENCIA DE GÉNERO

Dra. Diana Galimberti

COMITÉ DE MORTALIDAD MATERNA

Coordinador: Dr. Horacio Crespo

Integrantes: Dr. Héctor Bolatti

Dr. Daniel Lipchak

Dr. Leonardo Kwiatkowski

Dr. Carlos Ortega Soler

REPRESENTANTE ANTE FIGO

Dr. Jorge Novelli

EXECUTIVE BOARD FIGO

Dr. Néstor Garelo

REPRESENTANTE FLASOG

Dr. René del Castillo

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EDUCACIÓN A DISTANCIA FASGO XXI

DIRECTORES DE ÁREA:

Ginecología:

Dr. Manuel Nölting

Coordinadora:

Dra. María Belén Pérez Lana

Obstetricia:

Dr. Eduardo Valenti

Coordinador:

Dr. Martín Etchegaray Larruy

Mastología:

Dr. Jorge Bustos

ESCUELA ARGENTINA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR: Dr. Luis Auge

DIRECTOR HONORARIO: Dr. Antonio Lorusso

DIRECTORES DE ÁREA

Ginecología: Dra. Mabel Martino

Obstetricia: Dra. Claudia Travella

COORDINADORES DE ÁREA:

Ginecología: Dr. Juan J. Etchepareborda

Obstetricia: Dra. Ana Martínez

FASGO: Av. Córdoba 1646 5º piso Of. 201 (1055) Buenos Aires, Argentina
Telefax: (54-11) 4812-8800/3656 - E-mail: fasgo@fasgo.org.ar Web: www.fasgo.org.ar
Editorial ASCUNE. Tels: (54-11) 4871-2064 / 4571-2676 - E-mail: info@editorialascune.com
Web: www.editorialascune.com

Contenidos

ISSN 15-4028-5528

VOLUMEN 16 - Nº 1 - MAYO 2017

EDITORIAL	DR. SAMUEL SEIREF	4
CONSENSO DE OBSTETRICIA	Colestasis intrahepática gestacional (CIG) PRESIDENTA: DRA. MARÍA ALEJANDRA FRAILUNA COORDINADOR: DR. MARTÍN ETCHEGARAY LARRUY EXPERTOS: DRA. CECILIA ESTIU DRA. LUCÍA DI BIASE DR. ÁNGEL BETULAR DR. LUIS NAVARRO DRA. MIRIAM SALVO	5
CONSENSO DE GINECOLOGÍA INFANTE JUVENIL	Trastornos del ciclo menstrual. Prevención del embarazo en la adolescencia. Infección por VPH. PRESIDENTA: DRA. LUCÍA KATABIAN COORDINADORA: DRA. SILVIA OIZEROVICH EXPERTAS: DRA. ANDREA DAVICO DRA. MARGARITA FUSTER DRA. MARISA LABOVSKY DRA. CARLOTA LÓPEZ KAUFMAN DRA. GABRIELA RAGOGNA DRA. MARÍA DEL CARMEN TINARI	13 19 27
CONSENSO DE GINECOLOGÍA	Estado actual del tratamiento en climaterio DIRECTOR: DR. NÖLTING, MANUEL SAEGRE COORDINADORA: DRA. ÑAÑEZ, MÓNICA - CÓRDOBA SECRETARIA: DRA. PÉREZ LANA, BELÉN - SOGIBA EXPERTOS: DRA. BELARDO, MARÍA ALEJANDRA – SOGIBA DRA. CAMPOSTRINI, BLANCA - AAPEC DRA. ELIZALDE CREMONTE ALEJANDRA – CORRIENTES DRA. MARTINO, MABEL – ROSARIO DRA. MOGGIA, MARÍA SUSANA – SOGIBA DRA. UGARTECHE, CARINA – SOGM	33

Editorial

“El gran problema de la comunicación es la ilusión de que ha tenido lugar”

George Bernard Shaw



Dr. Samuel Seiref

PRESIDENTE FASGO 2015 - 2017

Asistimos a una época de cambios vertiginosos. El avance del conocimiento alcanza velocidades increíbles y ya nadie puede acceder a todo lo que se conoce sobre un tema ni incorporar tanta información. La interacción con los demás encuentra nuevos caminos, no todos ellos satisfactorios, más rápidos o eficaces o que contribuyan a nuestro bienestar.

Las nuevas formas de enseñar y aprender que se basan en las llamadas Tecnologías de la información y comunicación (TICS) pareciera que desmerecen o hacen irrelevantes a aquellas brindadas en papel. Por ello presentar nuestra Revista en forma clásica, además de electrónica y digital, genera controversias.

Seguimos creyendo que todo lo que favorece nuestro crecimiento humano y profesional es bienvenido. Que el trabajo intelectual realizado por otros, puede beneficiarnos, no solo a nosotros sino también a la Sociedad destinataria de nuestro accionar. Que el arduo trabajo realizado por el Comité Editorial, seleccionando y organizando los temas, tendrá la aceptación de quienes gustan de tener en la mano, en papel, la información que necesitan y, por lo tanto, que nuestra revista aún tiene un lugar de consideración en quienes se dedican a nuestras especialidades.

Esperamos sinceramente que ello reciba vuestra aprobación.



Colestasis intrahepática gestacional (CIG)

DEFINICIÓN

Es la hepatopatía más frecuente del embarazo, que se produce por un trastorno en la homeostasis de los ácidos biliares (AB) a nivel del hepatocito materno, que determina su acumulación y, por lo tanto, su elevación en sangre¹⁻³.

DIAGNÓSTICO

Se caracteriza por un *síndrome clínico*: prurito palmoplantar a predominio nocturno y un *síndrome bioquímico*: caracterizado por elevación del nivel sérico de AB (corte 10 micromoles/l) y/o de las enzimas hepáticas, de la gamaglutamiltranspeptidasa o bilirrubina. Los AB son los marcadores bioquímicos más sensibles y precoces en CIG^{1,4-6}.

Los AB y el hepatograma deben realizarse con un ayuno de por lo menos 8 h.

De aparición en segundo trimestre tardío o tercer trimestre generalmente. Reversible: hay normalización de los parámetros bioquímicos y desaparición de los síntomas finalizado el embarazo (con la normalización de los niveles hormonales). En general, a las 2-8 semanas.

La CIG presenta una recurrencia alta en los próximos embarazos y se relaciona con aumento de morbilidad perinatal dada por el parto pretérmino, sufrimiento fetal, líquido amniótico meconial, muerte intraútero y distrés respiratorio⁷.

PRESIDENTA:

DRA. MARÍA ALEJANDRA FRAILUNA

COORDINADOR:

DR. MARTÍN ETCHEGARAY LARRUY

EXPERTOS:

DRA. CECILIA ESTIU

DRA. LUCÍA DI BIASE

DR. ÁNGEL BETULAR

DR. LUIS NAVARRO

DRA. MIRIAM SALVO

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia varía ampliamente según factores geográficos, étnicos y ambientales. En Europa y Norteamérica es menor al 1%. En el Reino Unido es del 0,7%. En Sudamérica, especialmente en Chile y Bolivia, oscila entre el 5% y el 15%. Es una patología estacional, presenta mayor frecuencia en época invernal. Mayor incidencia en embarazos dobles (20% vs. 1%). Mayor incidencia en tratamientos de fertilización (2,7% vs. 0,7%)⁸.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Siempre se debe hacer diagnóstico diferencial con otras hepatopatías en el embarazo: virales como hepatitis B, hepatitis A, hepatitis C, otras patologías de hígado y vías biliares, por ejemplo, litiasis, esteatosis, barro biliar y con patologías dermatológicas que causan prurito del embarazo como prurito gravídico, erupción atópica del embarazo, erupción polimorfa del embarazo, penfigoide gestacional y prurigo del embarazo.

FISIOPATOLOGÍA

La fisiopatología tiene que ver con el mecanismo de transporte y excreción de los ácidos biliares a nivel del hepatocito, su flujo hepatobiliar y su recirculación enterohepática. En el hígado se producen AB que se excretan a través de los ductos biliares a la bilis (función relevante en la digestión de las grasas en el intestino). Allí por acción de las bacterias anaerobias intestinales, los AB se conjugan. La mayor parte de estos son reabsorbidos en el intestino y recirculados por el circuito enterohepático y el resto eliminado por las heces. Por lo tanto, existen en circulación AB libres y conjugados con glicina y taurina.

El *pool* de ácidos biliares es de 3 a 5 gramos y circulan en la ruta enterohepática unas diez veces por día.

A pH fisiológico las membranas plasmáticas son impermeables a estos aniones endógenos. Para su transporte a través de las células (colangiocitos y hepatocitos) requieren de proteínas transportadoras. Estos sistemas de transporte se ubican en las membranas basolateral (sinusoidal) y apical (canalicular) del hepatocito y del colangiocito^{9,10}.

ETIOLOGÍA

La etiología es multifactorial: se debe a factores hormonales, genéticos y otros (ambientales).

En cuanto a *la etiología hormonal*, sabemos que la elevación de estrógenos (17 β -glucuronido de estradiol), progesterona y sus metabolitos sulfatados (especialmente el PM4

sulfato), interferirían en el transporte y excreción biliar por su capacidad de saturar los sistemas transportadores involucrados. Por lo tanto, adquieren una marcada acción procolestásica. Además, acorde con el pico hormonal, el momento de aparición de la patología es en el segundo trimestre avanzado y tercer trimestre, generalmente. Los valores hormonales son mayores en los embarazos dobles, y en ellos hay mayor incidencia de colestasis (20%). También se observa mayor frecuencia en embarazos por FIV. Apoya esta etiología la recurrencia de la patología ante la toma de anticonceptivos y la normalización de la función hepática y desaparición del prurito en el posparto. Entre las 2 y 8 semanas¹¹⁻¹⁶.

La etiología genética: se ha observado que la mutación de genes que codifican proteínas transportadoras a nivel hepatocelular y colangiocítico estaría involucrada en el transporte de los ácidos biliares y su excreción (ABCB11, ABCB4 y otras). Esto explicaría la mayor incidencia de aparición en algunos grupos étnicos y la tendencia a la recurrencia en sucesivos embarazos. El factor genético determina la susceptibilidad de desarrollar colestasis ante la presencia de un estímulo colestático como son las hormonas sexuales. La reversibilidad del cuadro se da cuando este finaliza, ya que la mutación (al ser heterocigota) no se expresa en ausencia del estímulo colestático (normalización de los niveles de estrógenos y progesterona)¹⁷⁻²².

Otros factores etiológicos

Como el déficit de selenio, endotoxinas bacterianas y hepatitis C. En cuanto al selenio, se sabe que varía con la dieta, hay niveles menores de ingesta en Chile y el selenio es cofactor de la glutatión peroxidasa (rol clave antioxidante). Ante el estímulo estrogénico y el déficit de selenio, hay aumento del estrés oxidativo (típica acción de los AB en la colestasis)²³.

Mecanismo de transporte en el feto

El feto sintetiza AB antes de tener maduro su mecanismo de excreción. Elimina los AB a través de la placenta, que actúa como una

bomba exportadora hacia el torrente circulatorio materno para eliminarlos. La placenta expresa proteínas transportadoras (MPR2, MPR3 y MPR4), que le confieren participación activa en el transporte de los AB. El nivel elevado de estos en suero materno se correlaciona con niveles elevados en LA y sangre fetal. Estos podrían afectar estructural y funcionalmente a la placenta, comprometiendo la capacidad de transporte de los AB fetales a la madre, lo que favorece su acumulación en compartimiento fetal, y el consecuente daño. La colestasis materna produce daño oxidativo a la unidad feto-placentaria, que puede poner en peligro el curso del embarazo. La mayor citotoxicidad se asocia a los ácidos biliares más hidrofóbicos. Sin embargo, ciertos compuestos colefílicos como el UDCA y la bilirrubina en bajas concentraciones tienen efectos antioxidantes directos¹⁷⁻²².

COMPLICACIONES

Se demostró que un nivel de AB de 40 o más se relaciona con un riesgo cuatro veces mayor de **parto pretérmino** y presencia de **meconio** (evidencia IIa). El riesgo fetal aumentaría 1-2% por cada micromol que supere este valor. La prevalencia de parto pretérmino se estima en el 30%, se produciría por un incremento en la expresión de receptores de oxitocina miométriales mediada por AB. El meconio se ha encontrado en el 15% de los embarazos de término, pero hasta el 58% en los términos con colestasis y hasta en el 100% de los fetos muertos por colestasis. El riesgo es mayor con niveles de AB que superen 40 micromoles/l. El estrés activa el sistema de neurotransmisores colinérgicos y receptores glucocorticoides en animales. Los AB estimulan la motilidad colónica. La hipoxia es un potente inductor del pasaje de meconio en útero. Los AB actúan como agentes vasoconstrictores en forma aguda a nivel vascular placentario, y este efecto es concentración-dependiente. También se han observado en neonatos con aspiración intrauterina de meconio infartos pulmonares subpleurales por vasoconstricción de arterias preacinares. El **distrés respiratorio** del neona-

to está relacionado con la prematurez tanto espontánea como iatrogénica (manejo activo). En embarazos entre 36 y 37 semanas, con CIG, con test de madurez positivos en LA, se evidenció mayor distrés por daño pulmonar directo por acción de los AB, así como edema y neumonitis. El meconio aumenta la secreción de endotelina 1 (vasoconstrictora) y la resistencia vascular pulmonar. La tasa de **mortalidad fetal** disminuyó del 13-15% al 3% con el manejo activo. Se basa en la evidencia de que la mayoría de estas muertes ocurre en más de 37 semanas. Sin embargo, hay estudios que reportan muertes fetales en embarazos de 31-32 semanas y con niveles bajos o moderados de AB. Por lo poco claro de la correlación entre niveles séricos de AB y la muerte fetal y por su mecanismo súbito de producción, es difícil la elección de la estrategia por seguir. Los AB producen falla cardíaca secundaria a arritmia fetal^{3,24-33}.

Complicaciones maternas a largo plazo^{3,34,35}

- Litiasis biliar.
- Colecistitis.
- Pancreatitis.
- Cirrosis no alcohólicas.

Complicaciones de los niños a largo plazo³⁶

Los niños nacidos de mujeres con colestasis intrahepática del embarazo presentan mayor riesgo de tener IMC elevado y dislipidemia a la edad de 16 años.

CLASIFICACIÓN^{1,2}

De acuerdo con el riesgo perinatal y según los parámetros bioquímicos, se ha clasificado la colestasis intrahepática gestacional en bajo, moderado y alto riesgo (nivel de evidencia IIa):

Bajo riesgo cuando los ácidos biliares se encuentran entre 10 y 19 micromoles/litro con enzimas hepáticas normales.

Moderado riesgo con ácidos biliares de 20 a 39 micromoles/litro y/o enzimas hepáticas aumentadas, pero no más del doble.

Alto riesgo con ácidos biliares mayor de 40 micromoles/litro y/o enzimas hepáticas mayores al doble y/o no respuesta al tratamiento médico.

Las pacientes que presentan antecedentes de colestasis anterior se clasifican como categoría especial.

Conducta por seguir según parámetros bioquímicos y semanas de gestación

Bajo riesgo:

- Tratamiento ambulatorio.
- Control bioquímico semanal hasta normalización y luego c/2 semanas.

Moderado riesgo:

- Menor de 28 semanas:
- Tratamiento ambulatorio.
- Control bioquímico semanal hasta normalización de laboratorio y luego c/2 semanas.
- Mayor de 28 semanas:
- Internación y tratamiento.
- Control bioquímico cada 72 h hasta normalización y luego semanal.

Alto riesgo:

- Internación siempre.
- Tratamiento y seguimiento según edad gestacional.

Nota: se recomienda solicitar a todas las pacientes con diagnóstico de colestasis serologías para hepatitis virales, coagulograma, y ecografía hepatobiliopancreática.

Nota: un grupo de pacientes podrá ser seguida ambulatoriamente. Serán aquellas pacientes cuidadosamente seleccionadas por el médico tratante, que comprenden los alcances de su patología y puedan cumplir con los controles y las indicaciones sin excepción⁴⁷.

Seguimiento de salud fetal

No existe ninguna evidencia que indique alguna relación entre determinado método de evaluación de la salud fetal y muerte fetal. De

cualquier manera, se realizará una adecuada curva clínica y ecográfica de crecimiento fetal y volumen de líquido amniótico. Se controlará con monitoreo fetal o perfil biofísico 1-2 veces por semana acorde con el nivel de riesgo. En caso de asociarse hipertensión o RCIU, se agregará velocimetría Doppler. La medición del intervalo P-R por ecocardiografía fetal no tiene todavía utilidad clínica.

TRATAMIENTO³⁷⁻⁴³

1. Se inicia tratamiento médico con ácido ursodesoxicólico 900 mg/día (dosis máxima 1200 mg/día). Nivel de evidencia 1. Recomendación A.
2. Antihistamínicos de 1ª generación como la dexclorfeniramina: en dosis de 2 comprimidos día o 2ª generación como la loratadina 1 comprimido/día. Categoría B de FDA para embarazadas.
3. Se realiza MPF con corticoides (betametasona 12 mg, i.m., 2 dosis o dexametasona 4 mg c/8 h i.m., 6 dosis), entre las 24 y 34 semanas. Eventualmente se podrá realizar una segunda serie si persiste el riesgo de prematuridad (menos de 34 semanas) siempre y cuando hayan pasado al menos 15 días de la anterior. Entre la semana 34 y 36,5, en caso de interrupción del embarazo y si la paciente no recibió con anterioridad corticoides, se podrá evaluar su administración.
4. Dieta hepatoprotectora.

Ácido ursodesoxicólico y mecanismo de acción:

- Es un ácido biliar terciario.
- Modifica la composición de la bilis, reemplazando los ácidos biliares más hepatotóxicos.
- Inhibe la absorción intestinal de los ácidos biliares más citotóxicos.
- Previene la destrucción de los microfilamentos pericanaliculares.
- Estabiliza la membrana del hepatocito contra las sales biliares tóxicas.
- Influye sobre el sistema inmune específico y no específico inhibiendo la expresión HLA y la liberación de citoquinas.

- Disminuye los ácidos biliares y las transaminasas.
- Revierte el debilitado transporte de ácidos biliares en el trofoblasto del lado fetal, mejorando la función de barrera para AB y metabolitos sulfatados de progesterona a nivel placentario.
- Dosis: 12 a 15 mg/kg/día (dosis promedio: 900 mg/día).
- No produce efectos adversos maternos ni fetales.

Después de iniciado el tratamiento se reevalúa a la paciente con colestasis en los niveles de riesgo, según respuesta o no a este¹.

La respuesta al tratamiento se define como la mejoría clínica y/o bioquímica.

No respuesta al tratamiento se define como:

- No descenso de AB o enzimas hepáticas después de una semana de tratamiento.
- Aumento de AB o enzimas hepáticas superior al 50% de su último valor.
- Intensificación o reaparición de los síntomas clínicos.

Seguimiento y conducta

Alto riesgo: embarazo menor de 34 semanas, si mejora ante el tratamiento, se otorga el alta y seguimiento ambulatorio. Si no mejora, se aumenta la dosis del AUDC (dosis máxima). Si sigue sin mejorar, recomendamos evaluar maduración pulmonar y la interrupción del embarazo. Cuando es mayor de 34 semanas, con mejoría clínica y de laboratorio control, hasta la semana 37. En caso de no mejorar, maduración fetal e interrupción.

Moderado riesgo: menor de 28 semanas, el tratamiento es ambulatorio y el control, semanal. Entre 28 y 34 semanas, internación de la paciente, si responde al tratamiento, se otorga el alta. Si no responde al tratamiento, se aumenta la dosis de AUDC, si sigue sin mejorar, evaluar realizar maduración pulmonar e interrupción del embarazo. Diagnóstico mayor de 34 semanas con buena respuesta al tratamiento: seguir control ambulatorio hasta las 37

semanas. Si no responde al tratamiento, evaluar maduración e interrupción.

Bajo riesgo: tratamiento ambulatorio e internación a las 37-38 semanas.

No hay estudios controlados o consenso acerca del momento más oportuno de interrupción, pero dado que el 90% de muertes fetales ocurre después de las 37 semanas, muchos autores interrumpen a esa edad gestacional^{7, 27, 38, 44-46}.

Interrupción antes de las 37 semanas:

- Antecedente de feto muerto por CIG.
- Alteración de la salud fetal.
- Mala respuesta clínica (prurito incoercible, ictericia).
- Mala respuesta de laboratorio al tratamiento.

Indicaciones de la amniocentesis:

- Para determinar maduración pulmonar, en caso de edad gestacional incierta.
- Permite, ante dudas para la toma de decisión en la interrupción, realizarla para evaluar madurez y presencia o no de meconio.

La amniocentesis permite tomar conducta; cuando el líquido es meconial, se indica finalización del embarazo. También, cuando el líquido es claro y se determina que es maduro, se indica finalización del embarazo. En caso de realizarla, se hará según técnica bajo control ecográfico, teniendo en cuenta factor Rh materno, serología para HIV, con firma de consentimiento informado y control de salud fetal pre y posamniocentesis.

La vía de terminación dependerá de los antecedentes obstétricos de la paciente, condiciones obstétricas, reserva fetal, edad gestacional, nivel de riesgo y la posibilidad o no de contar con monitoreo electrónico fetal. En los de bajo riesgo con Bishop favorable, se podrá indicar inducción. En caso de Bishop desfavorable, se puede indicar inducción con maduración cervical previa.

Si el embarazo es de menos de 32 semanas, además de la maduración pulmonar, se agregará sulfato de magnesio para neuroprotección, según protocolos del Servicio.

PUERPERIO

Antes del alta médica, se solicitará a todas las pacientes un perfil hepático de control a las 48 horas posparto; los niveles bioquímicos deberán descender y la clínica materna ser estable.

Lactancia materna: se realizará de manera habitual.

Visita en consultorio posnatal

1. Comprobar la resolución del prurito y resto de la sintomatología materna.
2. Comprobar la normalización de las enzimas hepáticas y AB, solicitar hepatograma, AB y coagulación.

3. Informar del riesgo de recurrencia en gestaciones posteriores (45-70%), así como durante la toma de anticonceptivos hormonales.

ANTICONCEPCIÓN

La CIG se ha relacionado con los valores elevados de estrógenos y la toma de anticonceptivos orales. Por lo tanto, se deberá sugerir la utilización de métodos no hormonales como método anticonceptivo. Aunque para la OMS es criterio 2 de elegibilidad⁴⁸.

Referencias

1. Guía de Práctica Clínica: "Colestasis Intrahepática Gestacional". HMIR Sardá, actualizada a Mayo de 2011. Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá 2012; 31(3):125-36.
2. Guía clínica de la colestasis intrahepática gestacional. Universidad de Salamanca.
3. Williamson C, Geenes V. Colestasis intrahepática del embarazo. Obstet Gynecol 2014; 124:120-33.
4. Parra V. Prurito y embarazo. Dermatol Argent 2009; 15(3):178-185.
5. Kenyon AP, Piercy CN, Girling J, Williamson C, Tribe RM, Shennan AH. Obstetric cholestasis, outcome with active management: a series of 70 cases. BJOG 2002; 109:282-8.
6. Walker IA, Nelson Piercy C, Williamson C. Role of bile acid measurement in pregnancy. Ann Clin Biochem 2002; 39:105-13.
7. Brouwers L y cols. Intrahepatic Cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. American Journal of Obstetrics and Gynecology 2015 Jan.
8. González MC, Reyes H. Intrahepatic cholestasis of pregnancy in twins. J Hepatology 1989; 9:84-90.
9. Dixon PH, Williamson C. The pathophysiology of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology 2016; 40:141-153.
10. Lorente S y cols. Colestasis gravídica. Gastroenterol Hepatol 2007; 30(9):541-7.
11. Meier Y, Zodan T. Increased susceptibility for intrahepatic cholestasis of pregnancy and contraceptive-induced cholestasis. Polymorphism in the bile salt export Pump. World Gastroenterology 2008; 14:38-45.
12. Reyes H, Sjoval J. Bile acids and progesterone metabolites in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Ann Med 2000; 32:94-106.
13. Stieger B, Madon J. Drugs and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the BSEP. Gastroenterology 2000; 118:422-433.
14. Abu Hayyeh S, Ovadia C y cols. Prognostic and Mechanistic Potential of Progesterone Sulfates in Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy and Pruritus Gravidarum. Hepatology 2016; 63(4).
15. Marin JJ, Macias RI, Briz O, Banales JM, Monte MJ. Bile Acids in Physiology, Pathology and Pharmacology. Curr Drug Metab 2015; 17(1):4-29.
16. Monte MJ, Morales AI, Arevalo M, Alvaro I, Macias RI, Marin JJ. Reversible impairment of neonatal hepatobiliary functions by maternal cholestasis. Hepatology 1996 May; 23(5):1208-17.

17. Wasmuth HE, Glantz A, Keppeler H, Simon E, Bartz C, Rath W, Mattsson LA, Marschall HU, Lammert F. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: the severe form is associated with common variants of the hepatobiliary phospholipid transporter ABCB4 gene. *Gut* 2007; 56:265-270.
18. van der Woerd WL, van Mil SW, Stapelbroek JM, Klomp LW, van de Graaf SF, Houwen RH. Familial cholestasis: pro-gressive familial intrahepatic cholestasis, benign recurrent intrahepatic cholestasis and intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Best practice & Research. Clin Gastroenterol* 2010; 24:541-53.
19. de Vree JM, Jacquemin E, Sturm E, Cresteil D, Bosma PJ, Aten J y cols. Mutations in the MDR3 gene cause progressive familial intrahepatic cholestasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:282-7.
20. Jacquemin E, Cresteil D, Manouvrier S, Boute O, Had-chouel M. Heterozygous non-sense mutation of the MDR3 gene in familial intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Lancet* 1999; 353:210-1.
21. Dixon PH, Weerasekera N, Linton KJ, Donaldson O, Chambers J, Egginton E, et al. Heterozygous MDR3 missense mutation associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy: evidence for a defect in protein trafficking. *Hum Mol Genet* 2000; 9:1209-17.
22. Rosmorduc O, Poupon R. Low phospholipid associated cholelithiasis: association with mutation in the MDR3/ABCB4 gene. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:29.
23. Reyes H, Báez ME. Selenium, zinc and copper levels in plasma in cholestasis gestacional and in healthy individuals in Chile. *Hepatology* 2000; 32:542-545.
24. Glantz A, Marschall HU, Mattson LA. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology* 2004; 40:467-74.
25. Germain AM y cols. Bile acids increase response and expression of human myometrial oxytocin receptor. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:577-82.
26. Zecca E, De Luca D, Baroni S, Vento G, Tiberi E, Romagnoli C. Bile acid-induced lung injury in newborn infants: a bronchoalveolar lavage fluid study. *Pediatrics* 2008; 121:e146-e149.
27. Sentilhes L, Verspyck E, Pia P, Marpeau L. Fetal death in a patient with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006; 107:458-460.
28. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang Ch Ch, Zeymo A, Fernandez M, Smith S, Iqbal SN. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015. pii: S0002-9378(15)00604-3. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.021.
29. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang Ch, Zeymo A, Fernandez M, Smith S, Iqbal SN. Predictores de resultado neonatal adverso en colestasia intrahepática del embarazo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2015; 80(4):348-350.
30. Cimic A, Baergen R. Meconium-Associated Umbilical Vascular Myonecrosis: Correlations with Adverse Outcome. *Pediatr Dev Pathol* 2015 Oct 22. [Epub ahead of print].
31. Ataalla WM, Ziada DH, Gaber R, Ossman A, Bayomy S, Elernary BR. The impact of total bile acid levels on fetal cardiac function in intrahepatic cholestasis of pregnancy using fetal echocardiography: a tissue Doppler imaging study, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2016; 29(9):1445-1450. DOI: 10.3109/14767058.2015.1051020.
32. Grupo de investigación en colestasis intrahepática gestacional. HMIR Sardá. Patrones de severidad en colestasis intrahepática gestacional y su asociación con complicaciones neonatales. XXVII Congreso Argentino de Ginecología y Obstetricia FASGO 2011. Diciembre de 2011. Mar del Plata.
33. Grupo de investigación en colestasis intrahepática gestacional. HMIR Sardá. Colestasis intrahepática gestacional. Presencia de meconio y alteración de la vitalidad fetal. XIV Congreso Internacional de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de la Provincia de Buenos Aires (SOGBA) y XXV Jornadas Internacionales de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Mar del Plata. Diciembre de 2013. Mar del Plata. Argentina.
34. Grupo de investigación en colestasis intrahepática gestacional. HMIR Sardá. Asociación y severidad de Colestasis Intrahepática Gestacional en pacientes con litiasis biliar. XXXII Congreso Internacional de Obstetricia y Ginecología. 6º Encuentro Nacional del Ejercicio Profesional. 1º Jornada de Enfermería Perinatólogica. SOGIBA 2014. Mayo de 2014. Buenos Aires, Argentina.
35. Ropponen A, Sund R, Riikonen S, Ylikorkala O, Aittomäki K. Intrahepatic cholestasis of pregnancy as an indicator of liver and biliary diseases: a population-based study. *Hepatology* 2006 Apr; 43(4):723-8.
36. Papacleovoulou G y cols. Maternal cholestasis during pregnancy programs metabolic disease in offspring. *J Clin Invest* 2013; 123:3172-81.
37. Geenes V y cols. Rifampicin in the treatment of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2015; 189:59-63.
38. Gurung V, Middleton P, Milan S, Hague W, Thornton J. Intervenciones para el tratamiento de la colestasis

- durante el embarazo. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013 Issue 6. Art. No.: CD000493. DOI: 10.1002/14651858.CD000493.
39. Ovadia C, Williamson C. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Recent advances. *Clinics in Dermatology* 2016; 34:327-334.
 40. Colestasis Obstétrica. Royal College of Obstet Gynaecol. Green Top Guideline nº 43. April 2011.
 41. Clinical practice guideline on the management of obstetric cholestasis. South Australian Perinatal Practice Guidelines. 2016.
 42. Estiú MC, Monte MJ, Rivas L, Moirón M, Gomez Rodriguez L, Rodriguez-Bravo T, Marin JJ, Macias R. Effect of ursodeoxycholic acid treatment on the altered progesterone and bile acid homeostasis in the mother-placenta-foetus trio during cholestasis of pregnancy. *Br J Clin Pharmacol* 2015 Feb; 79(2):316-29. doi: 10.1111/bcp.12480.
 43. Grand'Maison S, Durand M, Mahone M. The effects of ursodeoxycholic acid treatment for intrahepatic cholestasis of pregnancy on maternal and fetal outcomes: a meta-analysis including non-randomized studies. *J Obstet Gynaecol Can* 2014 Jul; 36(7):632-41.
 44. Roncaglia N, Arreghini A, Locatelli A, Bellini P, Andreotti C, Ghidini A. Obstetric cholestasis: outcome with active management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002 Jan 10; 100(2):167-70.
 45. Grupo de investigación en colestasis intrahepática gestacional. HMIRSardá. Amniocentesis en colestasis intrahepática gestacional. Indicaciones y resultados. XLIII Reunión Nacional Anual FASGO 2012. Octubre de 2012. Mendoza, Argentina.
 46. Lo JO y cols. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and timing of delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015; 28(18):2245-58.
 47. Grupo de investigación en colestasis intrahepática gestacional. HMIR Sardá. Colestasis y embarazo. Seguimiento ambulatorio. Mejora de calidad de atención. Jornadas 80º Aniversario del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá. Noviembre de 2014. Buenos Aires.
 48. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. OMS. Cuarta edición, 2009.



Trastornos del ciclo menstrual.

Prevención del embarazo en la adolescencia.

Infección por VPH.

OBJETIVO

El objetivo de esta presentación es mostrar la última evidencia científica en el manejo de tres motivos de consulta en un consultorio de ginecología infanto-juvenil, sobre la base de bibliografía actualizada y consensos de distintas Sociedades científicas.

Nos referiremos a: trastornos del ciclo menstrual, infección por el virus de VPH, prevención de embarazo adolescente.

INTRODUCCIÓN

La adolescencia se refiere a una etapa del desarrollo humano que incluye la transformación del niño/a en adulto, capaz de reproducirse, ser responsable de sí mismo y poder insertarse en la sociedad activamente.

La atención de la adolescente difiere de la atención de la mujer adulta debido a que estamos en presencia de un grupo etario que se encuentra en situación de crecimiento y desarrollo en todas sus áreas: biológica, psicológica y social.

Por este motivo, es fundamental la atención integral, donde la interdisciplina juega un rol importante para su desarrollo.

El profesional que trabaje con adolescentes debe tener una sólida formación y la posibilidad de interactuar con otras disciplinas que permitan la resolución de la problemática de este grupo de pacientes. Muchas veces se encuentra ante problemas no solo de índole médica, sino temas vinculados con la relación familiar, escolar, con sus pares y de educación sexual.

El abordaje de esta modalidad de atención implica considerar a la adolescente como sujeto de derecho y protagonista de su propia vida, ofreciendo las garantías de una atención integral dentro del marco legal vigente.



PRESIDENTA:

DRA. LUCÍA KATABIAN

COORDINADORA:

DRA. SILVIA OIZEROVICH

EXPERTAS:

DRA. ANDREA DAVICO

DRA. MARGARITA FUSTER

DRA. MARISA LABOVSKY

DRA. CARLOTA LÓPEZ KAUFMAN

DRA. GABRIELA RAGOGNA

DRA. MARÍA DEL CARMEN TINARI



TRASTORNOS DEL CICLO MENSTRUAL

La menarca constituye el hito más significativo del desarrollo puberal, es el anuncio de la posible fertilidad futura. En nuestro país la edad promedio es de 12,6 años (10,1-14,9), se presenta dos años después de la aparición de la telarca, en un estadio de Tanner III-IV, que corresponde a una edad ósea de 13,6 años.

Las alteraciones menstruales son uno de los motivos de consulta más frecuentes en la práctica clínica ginecológica (21%).

¿Qué se considera un ciclo normal en la adolescencia?

Duración: entre 2 y 7 días, con un promedio de 4 días.

Intervalo: primer año de EG varía entre 21 a 45 días. Pueden producirse ciclos de <20 días y >45 días. En el tercer año de edad ginecológica, varía entre 21 a 34 días.

Cantidad: el volumen total no >80 ml, con una media de promedio de 30 ml por ciclo, equivaldría al cambio de 3-6 toallitas o tampones diarios.

Se considera hemorragia aguda si el cambio de una toallita o tampones es cada hora o dos, sobre todo si se asocia a un sangrado mayor de siete días.

La Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO), en 2011, publica las recomendaciones de terminologías y las definiciones del sangrado uterino normal y anormal, para unificar los términos.

1) ¿Cuáles son las causas más frecuentes en la adolescencia?

Cualquier trastorno relacionado con la menstruación produce gran ansiedad en la paciente y su familia pues genera dudas con relación a la normalidad de su desarrollo, y a la fertilidad futura. Por ello es importante la actitud del profesional interviniente, para explicar que este trastorno puede ser parte de un proceso madurativo en algunos casos y en otros, el inicio de alguna disfunción. Ante este motivo de consulta que generalmente en la adolescencia podría corresponder a un hecho transitorio debido a la inmadurez del eje, se debe descartar sistemáticamente patología orgánica y embarazo.

Cuadro 1. Homología entre terminología clásica y FIGO

CLASIFICACIÓN CLÁSICA	NUEVA NOMENCLATURA FIGO
Oligomenorrea	Sangrado menstrual infrecuente
Polimenorrea	Sangrado menstrual frecuente
Hipermenorrea	Sangrado menstrual abundante
Hipomenorrea	Sangrado menstrual escaso
Menometrorragia	Sangrado menstrual prolongado
Metrorragia	Sangrado intermenstrual (SIM)

Hipotálamo hipofisaria	Ovárica	Uterinas	Endocrinas	Enf. crónicas o sistémicas	Embarazo
Inmadurez del eje	FOP	Infecciones	Patología tiroidea	Falla renal	Amenaza de aborto
Conflictos emocionales	SOP	Miomas	Hiperandrogenismo	Falla hepática	Aborto incompleto
TCA	Tumores	DIU	Hiperprolactinemia	Diabetes	Embarazo ectópico
Sobrentrenamiento físico	Disgenesia gonadal	Pólipos		Hematológicas Enf. de Von Willebrand, disfunciones plaquetarias, trombocitopenia	Enfermedad del trofoblasto
Tumores		Carcinoma		Uso de fármacos	
Infecciones		Malformaciones		Abuso de drogas	
Lesiones vasculares		Sinequias			

CONCLUSIONES

En la adolescencia las causas más frecuentes son: orgánicas: patología del embarazo, coagulopatías; funcionales: la hemorragia uterina disfuncional (HUD), término genérico que incluye a todas las alteraciones menstruales por exceso en que se ha excluido la causa orgánica.

2) ¿Cómo hacemos el abordaje?

Anamnesis

El interrogatorio con la paciente y su familia es fundamental, debe establecerse un buen vínculo donde ofrezcamos comodidad y seguridad a la paciente. Es fundamental saber cómo dirigirse y cómo lograr ciertas respuestas en función del temor de ser juzgada por el profesional. A continuación se detallan los puntos fundamentales que no se deben obviar:

Motivo de consulta: momento de aparición (coincidente con menstruación, intermenstrual, posterior a atraso menstrual). Alteración primaria o secundaria. Esporádico o iterativo.

Antecedentes personales: hábitos alimentarios y variaciones de peso. Sueño: cantidad de horas. Actividad física y sus características. Actividad social, relaciones o conflicto con pares. Existencia de conflictos familiares. Ren-

dimiento escolar. Hábitos tóxicos (tabaco, drogas, alcohol).

Antecedentes familiares.

Antecedentes tocoginecológicos: edad y características de la menarca. Fecha de la última menstruación. Actitud frente a la menarca y sus menstruaciones. Ritmo menstrual. Telarca, pubarca. Inicio de relaciones sexuales, métodos anticonceptivos. Embarazos. Partos. Abortos. Lactancia.

Examen físico

Se debe evaluar:

Talla, peso, índice de masa corporal (IMC) y cintura. Tensión arterial, frecuencia cardíaca y conjuntivas.

Piel: acantosis *nigricans*, signos de hiperandrogenismo (acné, hirsutismo, virilización, alopecia); petequias, hematomas.

Distribución grasa.

Palpación de glándula tiroides.

Estadio de Tanner.

Examen mamario, derrame por pezón. Semiología abdominal.

Vicios posturales y características de la columna vertebral.

Examen ginecológico: siempre evaluar si es necesario en la primera consulta o puede diferirse para mejor aceptación de la adolescente. La evaluación dependerá de si esta ha iniciado o no relaciones sexuales, si no, con la ecografía ginecológica podremos tener información certera sobre sus genitales internos.

Métodos complementarios

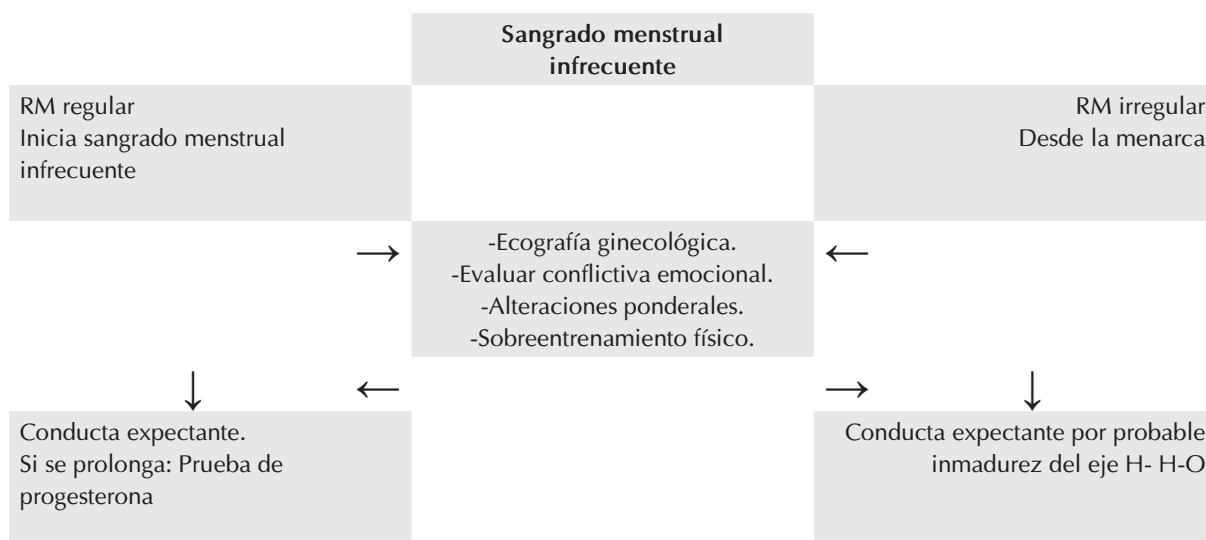
Los estudios por solicitar dependerán del trastorno que presenta la paciente y la impresión diagnóstica inicial. Se valorará la solicitud

de los siguientes estudios:

- Rutina de laboratorio.
- Test de embarazo o β -HCG. Coagulograma.
- Ecografía ginecológica.
- Estudios hormonales: TSH, T4, ATPO, LH, FSH, PRL, andrógenos e insulinemia, recordar realizar los dosajes hormonales según criterios analíticos y posprueba de progesterona si fuera necesario.
- TAC de cerebro o RMN, fondo de ojo, campo y agudeza visual, en el caso de sospechar tumor.

3) ¿Qué conducta adoptamos?

Trastornos del ciclo menstrual como único síntoma



Trastorno del ciclo menstrual frecuente



CONCLUSIONES

Diferenciar a las pacientes en dos grupos, de acuerdo con su edad ginecológica:

- Menos de 3 años de edad ginecológica.
- Más de 3 años de edad ginecológica.

Tener en cuenta que hasta el quinto año de edad ginecológica puede corregirse en forma espontánea la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

Evaluar si es un síntoma único o frecuente. Si es aislado o progresivo. Solo o con síntomas acompañantes. De acuerdo con estos datos, comenzamos el estudio.

4) ¿A qué se denomina sangrado uterino anormal (SUA) o hemorragia uterina disfuncional (HUD)?

Sangrado excesivo, prolongado o frecuente de origen uterino cuya causa no corresponde a enfermedad pelviana demostrable, a una complicación de un embarazo o una enfermedad sistémica. El sangrado uterino anormal agudo se distingue como un episodio de sangrado abundante que es de gravedad suficiente para requerir la intervención inmediata para prevenir una mayor pérdida de sangre, puede ocurrir en el contexto del sangrado uterino anormal crónico o sin un antecedente.

Conclusión: es un episodio agudo cuyo diagnóstico es por exclusión.

5) ¿Qué opciones de tratamiento adoptamos ante un trastorno del ciclo menstrual?

Sin necesidad de anticoncepción

Valerianato de estradiol 2 mg por 11 días + valerianato de estradiol 2 mg asociado a norgestrel 0,25 mg por 10 días por 4 a 6 meses. La administración secuencial y la dosis baja de estradiol nos aseguran que no estaremos inhibiendo el eje, sino facilitando la instalación del *feedback* positivo.

Gestágenos cíclicos.

Con deseos de anticoncepción

Anticonceptivos de bajas dosis con 30-35 g de etinilestradiol o estrógenos naturales. **Conclusiones:** el tratamiento debe ser personalizado. Si la paciente es menor de 3 años de edad ginecológica y el diagnóstico es una inmadurez del eje HHO con ciclos anovulatorios, se podrá adoptar una conducta expectante con controles periódicos y si no, realizar el tratamiento de acuerdo con la etiología.

Ante el SUA

La finalidad es:

Cohibir la hemorragia. Evitar las recidivas. Mejorar el estado general. Restituir el ciclo.

- **LEVE:** incremento de la pérdida hemática y hemoglobina mayor a 11 g/dl (hematocrito 33-36%). Pueden utilizarse tratamientos no hormonales como los AINE y ácido tranexámico. De reiterarse, pueden utilizarse las combinaciones de estrógenos y progesterona o progestágenos cíclicos por 3 a 6 meses.
- **MODERADO:** sangrado mayor a 10 días de duración, anemia moderada con hemoglobina de 9-11 g/dl. Hematocrito entre 27-33%. Se trata de una hemorragia importante que no compromete la vida de la paciente. Debe iniciarse tratamiento hormonal para controlar la hemorragia. En general se utilizan combinaciones de estrógenos y progesterona o progestágenos en dosis decrecientes hasta controlar la pérdida hemática asociada a feroterapia. Controlado el episodio es conveniente indicar un tratamiento con progestágenos cíclicos o ACO durante 3 a 6 meses para regularizar y permitir recuperación de la anemia.
- **GRAVE:** sangrado importante y valores de hemoglobina menores a 9 g/dl, hematocrito menor a 27%. Paciente con HB menor a 7 g/dl debe internarse. Estas pacientes deben recibir tratamiento hormonal enérgico a fin de interrumpir la hemorragia y considerar transfusión sanguínea de acuerdo con el estado hemodinámico. Mantener ciclos con progestágenos o estrógenos/progestágenos cíclicos o continuos por 3 a 6 meses asociados a feroterapia.

Cuadro 4. Tratamiento de las hemorragias.

Tratamiento de las hemorragias leves ($Hb \geq 12$ g/dl)	
Progestágenos cíclicos: ciclos cortos (día 16-25) Ciclos largos (día 5-21):	AMP (v.o.): 10 mg/día Acetato de norestisterona (v.o.): 10 mg/día Pro-gesterona micronizada (v.o.): 200-300 mg/d en dos tomas
Estrógenos/progestágenos no anticonceptivos Estrógenos progestágenos anti-conceptivos	Valerato de estradiol 2 mg + levonorgestrel 0,25 mg 1 comp./día (21 días) ACO: 1 comprimido/día x 21-28 días
Tratamiento de las hemorragias moderada-grave ($Hb < 10$ g/dl)	
Estrógenos/progesterona no anticonceptivos	Caproato de hidroxiprogesterona 250 mg+benzoato de estradiol 10 mg (i.m.) 1 a 2 dosis con intervalo de 12 h. Luego de 6 a 12 h comenzar con vía oral con: a) 1 comp. de 0,01 mg de EE + 2 mg de acetato de norestisterona c/6 h 2 días, 1 comp. c/8 hs 2 días y 1 comp. c/12 por 7 días. b) ó 1 comprimido c/12 hs por 15-20 días.
Progestágenos	AMP (v.o.): 20 m AMP (v.o.): 20 mg/d por 10 días Acetato de norestisterona (v.o.): 20 mg/d, 2 días; 15 mg/día, 2 días 10 mg/día por 7 días.
Estrógenos/progestágenos anticonceptivos	ACO: 4 comp./día 5-7 días y luego 1 comp./día por 3 semanas.

Otras opciones:

DIU/LNG: produce un endometrio atrófico e insensible a estrógenos, lo que genera hipomenorrea o amenorrea. Ventajas adicionales:

Anticoncepción a largo plazo de alta eficacia.
Disminución de la dismenorrea.

Los cambios producidos por el LNG en el moco cervical agregan el beneficio extra de disminuir el riesgo de enfermedad pelviana inflamatoria (EPI).

Baja tasa de efectos secundarios.

GnRH: lleva por *down regulation* a un hipogonadotrofismo, solo se usa en casos aislados ya que produce un estado climatérico con efectos secundarios propios de la menopausia.

CONCLUSIONES

Los trastornos del ciclo menstrual son un motivo de consulta frecuente en la adolescencia. Cuando la paciente no ha cumplido sus 3 años de edad ginecológica, podría este síntoma

ser solo expresión de un estado madurativo transitorio puberal, pero también podría deberse a otras causas ya instaladas.

Es importante poder discernir lo fisiológico de lo patológico, y dentro de esto observar y tratar la causa. Las causas son múltiples, desde las disfunciones hipotálamo-hipofisarias transitorias o provocadas hasta la presencia de patologías endocrinas o sistémicas. Podemos decir que en esta etapa de la vida es importante ser capaces de reconocer y comprender este trastorno a fin de facilitar el tratamiento y la prevención de secuelas a largo plazo.

No perder la oportunidad de un diagnóstico temprano pero tampoco poner una impronta en una adolescente que padece un síntoma que quizás revierta en forma espontánea. Las modificaciones de los hábitos de vida, como la actividad física regular y no excesiva, la alimentación equilibrada y la promoción de hábitos saludables, deben introducirse desde la primera infancia.

Bibliografía

1. Sociedad Argentina de Endocrinología Ginecológica y reproductiva. Avances en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva, Capítulo 5. Buenos Aires: Editorial Ascune. 2012:179-193.
2. Sociedad Argentina de Ginecología Infanto-Juvenil. Ginecología infantojuvenil, un abordaje interdisciplinario, Capítulo 4. Buenos Aires: Ediciones Journal. 2014: 155-165.
3. Jeffrey PW, Rezan AK. Management of abnormal uterine bleeding in adolescents. J Pediatr Adolesc Gynecol 2010; 23:22-30.
4. Di Noto A, Méndez Ribas JM. Características comparativas de la menarca en un grupo de adolescentes escolarizados. Obst Gin Lat Am 1993; 51:423.
5. American Academy of Pediatrics. American College of Obstetricians and Gynecologists. Menstruation in girls and adolescents: Using the menstrual cycle as a vital sign. Pediatrics 2006; 118(5):2245-50.
6. Del Castillo R, Gorostiaga B. Malformaciones genitales: anomalías estructurales. En: Del Castillo R (ed.). Ginecología en módulos, Tomo I, Cap. 20. Córdoba. 2014:321-326.
7. Lewitan G. Ginecología de niñas y adolescentes. Diagnóstico, tratamiento y prevención (1ª edición), Capítulo 18. Buenos Aires: Ediciones Journal. 2013:149-154.
8. Greydanus D, Sorrel S y cols. Menstrual disorders in the adolescent female. Pediatrics faculty publications. Paper 101. Disponible en: <http://uknowledge.uky.edu/pediatrics-facpub/101>.
9. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, for the FIGO Menstrual Disorders Working Group. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. Fertil Steril 2011; 95(7):2204-2208.
10. Méndez Ribas JM. Enfoque actual de la adolescente por el ginecólogo. Una visión latinoamericana (2ª edición), Capítulo 12. Buenos Aires: Editorial Ascune Hnos. 2005:138-155.
11. Wilkinson JP, Daly JM, Stone EM y cols. Management of abnormal uterine bleeding in adolescents. J Pediatric Adolesc Gynecol 2010; 23:22-30.
12. González A, Artazox S. Hemorragia Uterina Anormal. PROAGO 2016. 19 ciclo, 2:9-45.
13. Emans SJ, Laufer MR, Goldstein DP. Ginecología en la infancia y la adolescencia, Capítulo 9. (FALTA LA CIUDAD): Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins. 2013:144-146.
14. Escobar ME, Pipman V, Arcari A y cols. Comité Nacional de Endocrinología. Trastornos del ciclo menstrual en la adolescencia. Arch Argentinos de Pediatría 2010; 108(4):363-66.



INFECCIÓN POR VPH EN LA ADOLESCENCIA

INTRODUCCIÓN

La infección por papiloma virus humano (PVH) es considerada hoy la infección de transmisión sexual (ITS) más común a escala mundial y es un motivo frecuente de consulta en los adolescentes.

Existe relación causal entre la infección persistente por diferentes genotipos mucosales oncogénicos del virus del PVH y el desarrollo de cáncer cervicouterino en la mujer, y del área anogenital y en la cavidad oral y faringe en ambos sexos. Otros genotipos mucosales no oncogénicos son responsables de las verrugas genitales, las cuales son benignas, de gran

prevalencia, afectan a ambos sexos, recurrentes y de tratamiento complejo¹.

En adolescentes el mayor riesgo de infección por VPH se produce tras el inicio de la actividad sexual, de allí que la mayor prevalencia de infección es menores de 25 años. El inicio precoz de las relaciones sexuales y el número de parejas son los dos factores asociados a mayor riesgo de infección, de gran trascendencia en la adolescencia, ya que es la etapa en la que en su mayoría inician su actividad sexual².

La detección de las lesiones precursoras es el verdadero desafío de los ginecólogos infantojuveniles y de todos los que asisten adolescentes. Detectar la infección transitoria que se observa a través de las citologías anormales es muy importante, siendo la observación y la

conducta expectante –salvo en casos especiales– la conducta por adoptar³.

Ante el abanico de enfermedad por VPH en ambos sexos, el papel como transmisor de la infección, tanto del hombre como de la mujer, la eficacia de las vacunas y el impacto demostrado en la reducción de la incidencia de infección reciente y persistente en personas, es pertinente considerar además la vacunación frente a VPH del varón¹.

Epidemiología de la infección por VPH y cáncer

El riesgo estimado de contagio tras una relación sexual sin protección con una persona infectada oscila entre el 40 y el 80%¹. La prevalencia del VPH ADN + es del 71% en mujeres de 18 a 22 años, mucho más alta que en mujeres mayores de 29 años, que es del 31%, mientras que el ASCUS es del 77% en menores de 19 años y del 58% en las mayores de 25 años. Por ello es tan frecuente la infección transitoria, el LSIL y las lesiones ASCUS³.

La edad precoz en el inicio de las relaciones sexuales se asocia a mayor riesgo de prevalencia. El número de compañeros sexuales es el factor correlacionado con un mayor riesgo de infección, estimándose un incremento del 3-5% para la infección por VPH 16 y 18 por cada compañero sexual. Un incremento del número de contactos sexuales de la pareja masculina de una mujer aumenta su riesgo de infección¹.

La historia natural de citologías anormales es diferente en adolescentes que en adultas. Las infecciones por VPH, ASCUS, LSIL son comunes a partir del inicio de la actividad sexual (Paul, 2015). El cáncer de cuello uterino es raro en adolescentes y jóvenes y puede no ser prevenido por el tamizaje⁴.

Características del virus del PVH

El VPH es una familia de virus que presenta ADN de doble cadena circular y está envuelto por una cubierta proteica compuesta por dos moléculas, L1 y L2, que forman parte de la estructura del virus¹.

Existen alrededor de 100 tipos de VPH, de los cuales 40 afectan la zona genital y/o anal y se dividen en 2 grandes grupos:

- Los VPH de “*bajo riesgo oncogénico*”, que generalmente se asocian a las lesiones benignas, como las verrugas y las lesiones de bajo grado.
- Los VPH de “*alto riesgo oncogénico*”. Son alrededor de 15 y los más comunes son el 16 y el 18. Estos tipos de VPH también pueden producir verrugas, pero se asocian a las lesiones precancerosas, que son las lesiones que pueden evolucionar lentamente a un cáncer.

Las variedades más frecuentes de PVH detectados en adolescentes en la Argentina fueron el 42 (20,7%), 16 (20,5%), 52 (20,2%), 56 (15,2%), 51 (14%), 58 (14%), 31 (12%), 39 (11,8%), 53 (11,8%), 6 (11,6%), 18 (10,8), 66 (10,4%), entre otros⁵.

Formas de transmisión

Tanto la mujer como el hombre pueden ser portadores asintomáticos y vehículos de la infección por VPH. La infección genital es transmitida por vía sexual, a través del contacto entre las superficies mucosas y cutáneas con personas previamente infectadas. Se estima que 4 de cada 5 personas (es decir, el 80%) van a contraer uno o varios de los tipos de VPH en algún momento de sus vidas.

Formas de transmisión del VPH

- Transmisión sexual por contacto directo del virus VPH sobre los tejidos mucosos o la piel.
- Juguetes sexuales.
- Por elementos contaminados en lugares públicos, compartir ropa íntima, toallas, baños, etc.
- Madre a hijo en el parto vaginal.

Fuente:1, 6

Todos los genotipos mucosales de VPH, oncogénicos o no, se transmiten por contacto persona-persona mediante las relaciones sexuales. Afortunadamente, la mayoría de personas que se infectan son capaces de eliminar el virus espontáneamente tras un período de varios meses a 1-2 años y, aunque generalmente no desarrollan enfermedad, pueden transmitir la infección durante este período^{1,2}.

Manifestaciones clínicas del VPH

En la mayoría de los casos, las infecciones por los VPH son asintomáticas.

Manifestaciones clínicas del VPH
• Verrugas genitales o anales • Papilomatosis laríngea recurrente • Lesiones neoplásicas de cérvix • Cáncer invasor de cérvix • Lesiones neoplásicas y Ca. anogenitales • Cáncer invasor de cérvix
Fuente:1

Existen genotipos cutáneos que son los causantes de las verrugas comunes, a nivel cutáneo y plantar, verrugas planas y, excepcionalmente, la epidermodisplasia verruciforme.

Los genotipos mucosales producen infecciones en el área anogenital y orofaríngea, existiendo tipos de alto riesgo (oncogénicos) y de bajo riesgo (no oncogénicos), que en función del genotipo, la localización y de la capacidad de la persona infectada de eliminar el virus, pueden producir las siguientes manifestaciones^{1,2,7}.

1. ¿Cuándo hacer el tamizaje en adolescentes?

En las adolescentes existe regresión espontánea de las lesiones, lo que lleva a una conducta expectante en aquellas con adherencia al tratamiento³.

En la mayoría de los casos, la infección es transitoria y se resuelve espontáneamente, en-

tre los 12 y 24 meses en mujeres y entre los 6 y 12 meses en los varones. En el 3-15% de las mujeres infectadas por los VPH de alto riesgo, la infección se vuelve persistente y constituyen el grupo de riesgo de desarrollo de neoplasias. La infección persistente en varones es menos frecuente que en las mujeres, con tasas por debajo del 5% (1-4)¹.

Las lesiones en el cuello del útero se pueden detectar a través del Papanicolaou. Se recomienda que se realicen una citología todas las mujeres *a partir de los 25 años*. Si durante dos años seguidos el resultado dio negativo, se recomienda hacer una citología cada tres años. Si el resultado es anormal o con alteraciones, significa que hay algún tipo de lesión que hay que controlar y en caso que sea necesario, tratar.

Inicio del tamizaje (Guías 2015)⁸

Se recomienda comenzar el tamizaje **a los 3 años del inicio de las relaciones sexuales** (B I). Se podría considerar realizarlo antes de los 3 años en aquellas pacientes que, de acuerdo con el interrogatorio y los antecedentes, el médico lo considere apropiado (C III). Mujeres menores de 20 años el tamizaje no impactaría en futuros casos CIN 2,3. Se podrían producir daños y manejos agresivos del CIN por lo que se invita al *screening* no antes de los 25 años.

FIGO recomienda a partir de los 25 en mujeres de riesgo³.

Tamizaje en la Argentina: comenzar el tamizaje con citología a partir de los 25 años.

Test de VPH a los 30 años⁹.

Modalidades de tamizaje

1. Solo citología

2. Citología y evaluación colposcópica en el mismo momento. La evaluación colposcópica incluye todo el estudio del TGI: cuello, vagina, vulva, perineo y periano.

3. Solo con test de VPH.

4. Cotest: test de VPH + citología.

2. ¿Cómo hacer el seguimiento?

Intervalos de tamizaje

- Hasta los 29 años inclusive, citología anual.
- En razón de la alta prevalencia la **prueba de VPH (A I) NO DEBERÍA REALIZARSE EN MENORES DE 30 AÑOS**, ya que tendría como consecuencia un sobrediagnóstico que conllevaría a sobretratamiento³.

Estrategias del tamizaje, VPH transitorio/persistente³.

Edad promedio CIN 3 entre los 27-30 años (CCU 10 años después). Riesgo de infección es acumulativo (3% mensual, 15 a 19 años acumula 40%). Menores de 30 VPH transitorio puede regresar dentro de 6-18 meses. Mayores de 30, VPH persistente.

Daños por tamizaje y sobretratamiento

- Ansiedad por VPH+/estigma de una ITS.
- Dolor/sangrado por los procedimientos.
- Tratamiento innecesario con LEEP de pequeñas lesiones que regresarán espontáneamente.
- El número de colposcopías es un indicador de daño ASCCP 2012.
- 50% DE CIN 2,3 en mujeres de 20-24 años regresaron antes de los 25 sin tratamiento.

Fuente: Paul, 2015³.

Tamizaje a partir de los 25 años

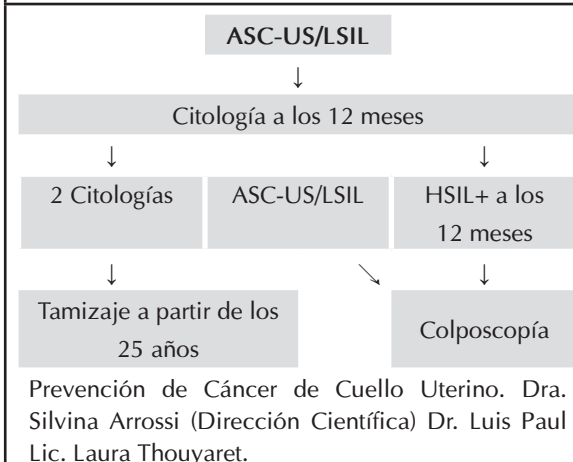
Biomarcadores de progresión CIN 2³

Metaplasia escamosa inmadura epitelio reparación o regenerativos. Cambios pavimentosos inmaduros. El 20% Bp por CIN 2, biomarcadores positivos para p 16 y k 67 VPH 16/18 triaje para el manejo de CIN 2,3 en adolescentes. Estudio Atenas en EE.UU. en menores de 30 años. COBAS 4800 genotipificación 16 y 18.

3. Manejo de LSIL- ASCUS – HSIL

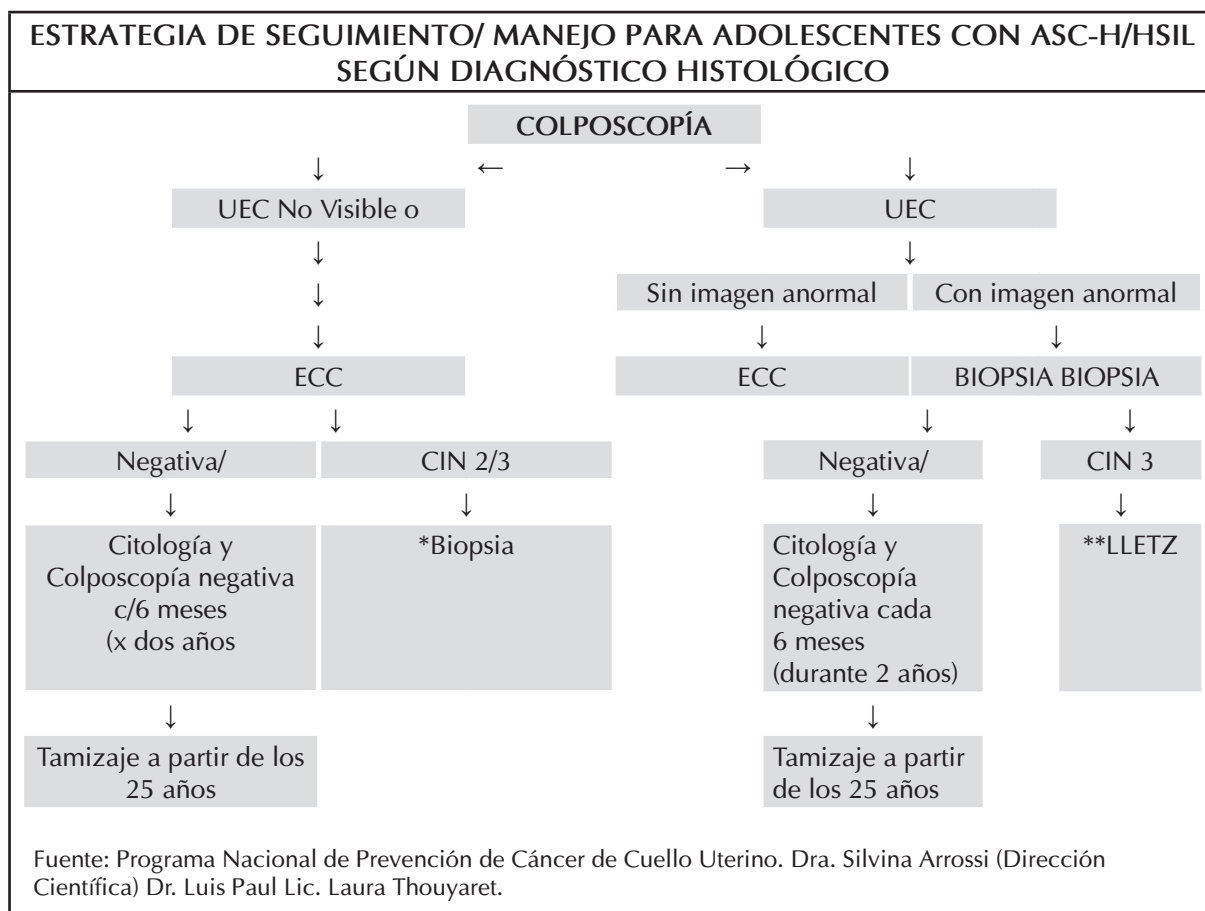
¿Cuál considera es la conducta de manejo más apropiada para una lesión intraepitelial de bajo grado?

ESTRATEGIA DE SEGUIMIENTO/ MANEJO PARA ADOLESCENTES CON ASC-US/ L- SIL



- La conducta más apropiada para el manejo de las *LIE de bajo grado* es el *seguimiento* dada su tasa de regresión elevada espontánea (90% a los 3 años en mujeres jóvenes y 60% en edad reproductiva).
- No requiere tratamiento, mujeres jóvenes especialmente en mujeres <30 años.
- Su diagnóstico en muestra endocervical citológica o histológica no modifica la conducta cuando existe correlación colpocito-histológica (CCH).
- **ASCUS/LSIL:** seguimiento citocolposcópico anual, sin colposcopia ni test de VPH. Colposcopia insatisfactoria repetir cada 6 meses. ASCUS + a los 24 meses: colposcopia. HSIL + a los 12 meses: colposcopia.
- **CIN I:** seguimiento citocolposcópico cada 6 meses por dos años. **Persistencia:** seguimiento, tratamiento.
- Dos citologías negativas vuelve a control rutina anual.
- **NO REALIZAR TEST VPH** (Guías de Manejo de citologías anormales y CIN en adolescentes SAPTGI y SOGIBA 2015³).

¿Cuáles considera la/s conductas de manejo ante lesiones intraepiteliales de alto grado?



UEC: unión escamocolumnar. ECC: estudio del canal cervical. CIN 1/CIN 2 negativa/CIN 1/CIN 2. *Biopsia ampliada= procedimiento escisional por radiofrecuencia (LEEP) o conización a bisturí. **LLETZ= escisión de la zona de transformación con lupa.

- En mujeres jóvenes <25 años, ante neoplasia intraepitelial cervical grado II (CIN II) y unión escamocolumnar visible en función de su alta tasa de regresión, superiores al 60% en dos años, el seguimiento citocolposcópico semestral por 2 años es una conducta recomendable.
- En CIN III y/o unión escamocolumnar no visible completamente es recomendable el tratamiento.

4. ¿Cuáles son las medidas de prevención?

La **utilización del preservativo** reduce el riesgo de contagio del VPH, aunque solo lo evita en el 60-70% de los casos, debido al contacto de zonas genitales no cubiertas por este o a su uso inadecuado. La **circuncisión** reduce la prevalencia de infección en el varón, acorta el tiempo de aclaramiento viral y paralelamente puede disminuir el riesgo de contagio en la mujer¹.

La **citología** mediante la técnica de **Papanicolaou** ha sido y es la estrategia fundamental para la detección precoz de lesiones pre-neoplásicas de cuello uterino. Ha contribuido de forma determinante en la reducción, en

más del 75%, de la morbilidad y mortalidad por cáncer de cérvix en las poblaciones en las que se realiza de forma sistemática y continuada.

La incorporación reciente de técnicas de **detección de ADN viral de VPH oncogénicos por PCR mediante frotis vaginal** permite optimizar las estrategias de cribado y mejorar la eficiencia, pero no se recomiendan en el grupo de adolescentes. No existen técnicas de cribado para la detección precoz del resto de cánceres anogenitales u orofaríngeos debidos a VPH.

La **vacunación profiláctica** frente a la infección por papilomavirus, con eficacia y efectividad demostrada para evitar la infección persistente por determinados genotipos de VPH y el desarrollo de lesiones preneoplásicas debidas a estos, se convierte en la estrategia preventiva prioritaria¹.

Las vacunas disponibles frente al VPH han demostrado ampliamente su eficacia protectora para las lesiones preneoplásicas producidas por los genotipos que contienen y, tras su utilización extensa en la población, se ha corroborado su adecuado perfil de seguridad.

Todas las vacunas actualmente disponibles frente a VPH utilizan como antígeno la proteína estructural L1 de la cápside externa de los VPH obtenida por recombinación genética. Son vacunas inactivadas y al no contener genoma viral, no pueden causar infección ni tie-

nen potencialidad para lesiones neoplásicas¹.

Las vacunas (bivalente y cuadrivalente) demostraron ser inmunogénicas y altamente eficaces en prevención de lesiones precursoras de CCU (cáncer de cuello uterino) (CIN3/AIS). Con relación a la protección cruzada, VPH4 eficacia contra VPH31, VPH2 eficacia contra VPH 31/33 y 45. Poca eficacia de ambas vacunas contra VPH 52 y 58. Con respecto a la prevención de verrugas genitales, VPH4 es efectiva en prevenir verrugas genitales. Efecto rebaño en hombres heterosexuales. Con relación a la seguridad, no existe riesgo aumentado de enfermedades autoinmunes, ni síntomas sistémicos asociados al aluminio. Ambas vacunas demostraron ser seguras³.

La vacuna contra VPH se introdujo al Calendario Nacional en el año 2011 con el objetivo de disminuir la incidencia y mortalidad por cáncer cervical. Destinada para todas las niñas de 11 años nacidas a partir del año 2000.

El objetivo primario de la vacunación contra el VPH continúa siendo la prevención del cáncer cervicouterino (CCU) en la Argentina. Las dos vacunas disponibles cumplen con este objetivo. La vacuna cuadrivalente otorga el beneficio adicional de prevenir las verrugas genitales³.

A continuación se detallan las pautas de administración de las vacunas contra el VPH:

Pauta de administración de vacunas contra VPH		
Vacuna bivalente (Cervarix)	Vacuna tetravalente (Gardasil)	Vacuna nonavalente* (Gardasil 9) (No disponible)
Previene la infección por los 2 tipos de VPH (el 16 y el 18). Dosis de proteína L1 20/20g. Tecnología para expresión de VLP L1: línea celular de insecto <i>Trichoplusia ni</i> (Hi-5) infectadas con baculovirus recombinante. Adyuvante 500g aluminum hydroxide, 50g 3-odeacylated-4'-monophosphoryl lipid A (ASO4). Registro mujeres (Katz 2015) ¹⁰ .	Previene la infección por los virus 16 y 18, y también los VPH 6 y 11, que causan verrugas genitales. Dosis de proteína L120/40/40/20g. Tecnología para expresión de VLP L1: levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> recombinante. Adyuvante 225g aluminum hydroxyphosphate sulfate. Registro varones y mujeres (Katz 2015) ¹⁰ .	Julio de 2015, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha autorizado vacuna nonavalente. Proteína L1 de VPH VPH6 (30 ug), VPH11 (40 ug), VPH16 (60 ug), VPH18 (40 ug), VPH31 (20 ug), VPH 33 (20 ug), VPH45 (20 ug), VPH 52 (20 ug) VPH58 (20 ug). Protección cruzada no aplicable. VLP L1: levadura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> . Adyuvante: 500 g aluminum hydroxyphosphate sulfate

Niñas de 11 a 14 años de edad (ambos inclusive) deben recibir dos dosis de 0,5 ml por vía intramuscular a los 0 y 6 meses.	Niñas y niños de 11 a 14 años de edad (ambos inclusive) deben recibir dos dosis de 0,5 ml por vía intramuscular a los 0 y 6 meses.	Niños, adolescentes y adultos de ambos sexos a partir de los 9 años de edad: 3 dosis de 0,5 ml administradas a los 0, 2 y 6 meses.
El intervalo mínimo entre dosis es de 5 meses. Si se administrara la 2ª dosis antes de este intervalo, deberá administrarse una 3ª dosis, con un intervalo mínimo de 3 meses tras la segunda.	El intervalo mínimo entre dosis es de 6 meses. Si se administrara la 2ª dosis antes de este intervalo, deberá administrarse una 3ª dosis, con un intervalo mínimo de 3 meses tras la segunda.	El intervalo mínimo entre la primera y la segunda dosis es de 1 mes, y entre la primera y la tercera dosis debe ser de 5 meses, y, al menos, 3 meses después de la segunda dosis.
A partir de los 15 años de edad, 3 dosis de 0,5 ml administradas a los 0, 1 y 6 meses. El intervalo mínimo entre la primera y la tercera dosis debe ser de 5 meses y, al menos, 3 meses después de la segunda dosis. Es recomendable que las tres dosis se administren dentro del período de un año.	A partir de los 14 años de edad, 3 dosis de 0,5 ml administradas a los 0, 2 y 6 meses. El intervalo mínimo entre la 1ª y la 2ª dosis es de 1 mes, y entre la 1ª y la 3ª dosis debe ser de 5 meses, y, al menos, 3 meses después de la segunda dosis. Es recomendable que las tres dosis se administren dentro del período de un año.	Es recomendable que las tres dosis se administren dentro del período de un año.
Las personas vacunadas con vacuna tetravalente pueden recibir una pauta de 3 dosis de vacuna noavalente para ampliar la protección a los genotipos que esta incorpora.		
Se debe completar la pauta de vacunación con el mismo preparado comercial. Sin embargo, si se desconoce o no está disponible el preparado comercial de la vacuna frente a VPH administrado con anterioridad, se puede utilizar para continuar o completar la serie cualquiera de las vacunas disponibles para asegurar, al menos, la protección frente contra VPH16 y VPH18. No hay estudios que hayan evaluado la intercambiabilidad de las vacunas frente a VPH.		
No se ha establecido hasta la actualidad la necesidad de administrar dosis de refuerzo para ninguna vacuna.		
Las vacunas han demostrado también su eficacia en la prevención de otras lesiones preneoplásicas del tracto genital femenino, y la vacuna tetravalente, de las verrugas genitales y del cáncer de ano en ambos sexos. Además, es muy probable que estas vacunas tengan un efecto protector frente al resto de lesiones neoplásicas asociadas a VPH.		
Se recomienda posponer la administración de la vacuna en caso de: enfermedad aguda moderada o grave, con fiebre o sin ella, o fiebre alta (más de 38,5 °C axilar o 39 °C rectal).		
Fuente: ^{1,3,11} (Marès Bermúdez 2015).		
*Vacuna noavalente todavía no disponible para su uso.		

Referencias

- American Academy of Pediatrics. Human Papillomaviruses. En: Kimberlin DW (ed.) Red Book: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases (30ª edición). Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. 2015:576-83. Disponible en: <http://red-book.solutions.aap.org/book.aspx?bookid=1484>.
- Arrosí S. Coordinadora Científica del Programa de Prevención de Cáncer Cervicouterino del Instituto Nacional del Cáncer (INC). 2016. Disponible en: <http://www.telam.com.ar/notas/201603/140823-muerte-cancer-cuello-utero-argentina.html> (Consultado 4/9/16).
- Asociación Española de Pediatría. Comité Asesor de Vacunas. Manual de Vacunas en línea de la AEP. Capítulo 42: Virus del Papiloma Humano. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42> (Consultado 1/9/16).
- Castle PE. Screening: HPV testing for cervical cancer: the good, the bad, and the ugly. Nat Rev Clin Oncol 2010 Jul; 7(7):364-5. doi:10.1038/nrclinonc.2010.96. PMID: 20592711 DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.96. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20592711> (Consultado 16/8/16).
- Correa RM. Virus de HPV: Infección Extragenital. Jornadas de Actualización sobre HPV en la Adolescencia 2016. Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil. 2016.
- Giuliano AR, Anic G, Nyitray AG. Epidemiology and pathology of HPV disease in males. Gynecol Oncol 2010; 117(Suppl 2):S15-9.17.
- Herrero R, González P, Markowitz LE. Present status of human papillomavirus vaccine development and implementation. Lancet Oncol 2015 May; 16(5):e206-16. doi:10.1016/S1470-2045(14)70481-4. Review. PMID:25943065.
- Katz N. Vacunación contra el VPH en Argentina, resultados y nuevo esquema. VII Seminario Internacional Programa Nacional de Prevención del Cáncer Cervico-uterino 25 de Noviembre de 2015. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/cancer-cervico-uterino/images/stories/4-seminarios/pdf/Seminario2015/dia-1/4_vacunacion-contra-el-vph-en-argentina_n_katz.pdf (Consultado 20/8/16).
- Marès Bermúdez J. Vacunación frente al Virus del Papiloma Humano y Adolescencia. Pediatr Integral 2015; XIX (10):693.e1-693.e11. Disponible en: <http://www.pediatrintegral.es/publicacion-2015-12/vacunacion-frente-al-virus-del-papiloma-humano-adolescencia/> (Consultado 23/8/16).
- Marès J, Barrio F. Virus del papiloma humano. En: Álvarez F, Arístegui J, Moreno D (eds.). Vacunas en Pediatría. Manual de la AEP 2012. Madrid: Exlibris Ediciones SL. 2012:524-43. Actualización julio 2015 disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-42#1>.
- Markowitz, Lauri E y cols. Prevalence of HPV After Introduction of the Vaccination Program in the United States. Advertising Disclaimer. Pediatrics February 2016. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/content/early/2016/02/19/peds.2015-1968> (Consultado 1/9/16).

Otra bibliografía consultada

- Paul LO. ¿Cuándo y cómo realizar el Screening en la adolescencia? Jornadas de Actualización sobre HPV en la Adolescencia 2016. Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil. 2016.
- Picconi MA, Gonzalez JV, Deluca GD y cols. Grupo de estudio vigilancia VPH Malbran. Prevalencia basal de genotipos de VPH en mujeres adolescentes: Un primer paso hacia la vigilancia de la infección en la argentina. 30th International Papillomavirus Conference & Clinical Workshop 17-21 septiembre 2015, Lisboa, Portugal. (Manuscrito en preparación). Disponible en: http://www.msal.gob.ar/cancer-cervico-uterino/images/stories/4-seminarios/pdf/Seminario2015/dia-1/3_implementacion-de-la-vacunacion-contra-el-vph-en-el-mundo-a_picconi.pdf (Consultado 23/8/16).
- Picconi MA. Implementación de la vacunación contra HPV en el mundo: primeras mediciones del impacto. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/cancer-cervico-uterino/images/stories/4-seminarios/pdf/Seminario2015/dia-1/3_implementacion-de-la-vacunacion-contra-el-vph-en-el-mundo-a_picconi.pdf (Consultado 22/8/16).
- Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino. Ministerio de Salud de la Nación. Prevención del Cáncer Cervicouterino. Recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres en el marco de programas de tamizaje basados

- en el Test de VPH. Actualización 2015. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/inc/images/stories/downloads/publicaciones/equipo_medico/Cancer_Cervico_Uterino/Recomendaciones_para_el_tamizaje.pdf (Consultado 15/8/16).
- Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino. Ministerio de Salud de la Nación. Guía Programática Abreviada para el tamizaje de cáncer cervicouterino. Disponible en: http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000433cnt-Guia_Programatica_Abreviada_BAJA.pdf (Consultado 24/8/16).
 - Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009; 339:b2968. Disponible en: <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b2968> (Consultado 20/8/16).
 - Schiller JT, Lowy DR, Markowitz LE. Human Papillomavirus vaccines. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (eds.). *Vaccines* (6ª edición). Philadelphia: Elsevier. 2013:235-56.
 - Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires. Guías de manejo 2015. Citología anormal y lesiones intraepiteliales cervicales. Disponible en: <http://www.fasgo.org.ar/images/Guias-de-manejo-TGI-2015.pdf> (Consultado 20/08/16).
 - Villagómez Ortiz y cols. Prevalence of human papillomavirus infection in squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx and larynx. *Cirugía y Cirujanos* (English Edition). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000974111600013X> (Consultado 2/9/16).



PREVENCIÓN DEL EMBARAZO EN LA ADOLESCENCIA

INTRODUCCIÓN

La salud sexual y reproductiva es un estado general de bienestar físico mental y social en todos los aspectos relacionados con el sistema reproductivo y sus funciones y procesos. Implica la capacidad de disfrutar de una vida sexual satisfactoria y sin riesgos en la procreación, además de la libertad para decidir hacerlo o no hacerlo, cuándo y con qué frecuencia. La salud sexual y reproductiva es un derecho humano.

Los Derechos Sexuales y Reproductivos abarcan tanto las libertades como las facultades correspondientes a los derechos civiles, políticos, económicos, sociales y culturales. Estos derechos son parte del marco de los derechos humanos reconocidos en los documentos y tratados internacionales aprobados por consenso y en el corpus legislativo argentino. Los derechos reproductivos se basan en el reconocimiento del derecho de toda persona a decidir libremente si tener o no hijos, cuántos hijos tener y el espaciamiento entre nacimien-

tos, y a disponer de la información y de los medios para alcanzar el más elevado estado de salud sexual y reproductiva sin sufrir discriminación, coacción ni violencia¹.

De acuerdo con esta necesidad del ejercicio pleno de la sexualidad es que continuamente se está en búsqueda de métodos más efectivos y con mínimos efectos adversos. Queda claro por las estadísticas internacionales que pese a la gran disponibilidad de métodos y la alta efectividad de estos, siguen produciéndose una gran cantidad de embarazos no buscados (muchos no deseados).

El embarazo no planificado es un problema global de la salud pública. Se estima que alrededor del 30% de los embarazos no son planificados.

Las adolescentes están entre el grupo de riesgo más alto de embarazos no planificados.

El embarazo muchas veces no planificado, no deseado o inoportuno tiene un impacto negativo sobre la condición física, emocional y económica de la joven, además de condicionar su estilo de vida por lo que constituye un grave problema en los aspectos biopsicosociales. Sus consecuencias afectan muy seria-

mente el presente y el futuro al convertirlas en madres-niñas.

Hoy en día, pueden elegir el método anticonceptivo que más se adapte a sus necesidades y estilo de vida, ya que a través de los años se ha observado la evolución de la anticoncepción aumentando su disponibilidad. No obstante, las tasas de embarazos no planificados siguen siendo altas.

OBJETIVO

La opinión de expertos menciona que:

- Los métodos anticonceptivos reversibles de larga duración (LARC) juegan un rol importante en la anticoncepción y el incremento en el uso podría ayudar en la reducción del embarazo no planificado y/o interrupción del embarazo en forma repetida.
- Evaluar la eficacia, costo-efectividad, continuidad y satisfacción en el uso, efectos adversos y beneficios.
- La recomendación, poco frecuente, del uso de los LARC sugiere que los profesionales de la salud necesitan una guía y entrenamiento para que la usuaria adopte una decisión informada en la elección del método anticonceptivo.

La anticoncepción, sobre todo en una adolescente, requiere de:

- Deseo de utilizar un método.
- Lograr una alta protección anticonceptiva.
- Elección del método (el más adecuado para cada paciente en particular).
- La habilidad para usarlo (cumplimiento).
- Fácil accesibilidad al método (disminuir los costos).
- Evitar efectos adversos.

¿Qué son los LARC?

Son métodos anticonceptivos que tienen una duración prolongada, mayor a 3 años (aunque, en oportunidades, se incluye al acetato de medroxiprogesterona de depósito cuya duración es trimestral), altamente eficaces, y

tienen un rápido retorno de la fertilidad cuando son suspendidos.

Dentro de este grupo se incluyen el dispositivo intrauterino con cobre (DIU-Cu), el sistema de liberación intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) y el implante subdérmico, cuyas duraciones son 5 a 10 años, 5 años y 3 años, respectivamente.

Preguntas para la discusión y posterior confección final del consenso

1. ¿Cuál es la efectividad de los LARC, y si esa efectividad ayudaría en la prevención del embarazo en la adolescencia?

RESPUESTA

Los adolescentes usan métodos, que si bien son efectivos, tienen una alta tasa de falla en el uso típico. Los mitos o conceptos erróneos ejercen una influencia negativa perpetuándose en el tiempo.

Los LARC son los métodos de mayor efectividad, independientemente del cumplimiento o el uso consistente por parte de la usuaria y su pareja, brindando una efectiva anticoncepción por un período extendido del tiempo, y que una vez adoptado dicho método no requiere ninguna acción por parte de la usuaria.

Riesgo de embarazo en 1 año cada 100 mujeres²:

- DIU-Cu: uso típico: 0,8 – uso perfecto: 0,6.
- SIU-LNG: uso típico: 0,2 – uso perfecto: 0,2.
- Implante: uso típico: 0,05 – uso perfecto: 0,05.

Conclusión: no cabe duda de que al día de hoy estos métodos juegan un importante rol en la provisión anticonceptiva, y su incremento en el uso en la población adolescente ayudaría a reducir los embarazos no planificados.

2. ¿Cuáles son las barreras que se encuentran para el uso de LARC en la adolescencia?

RESPUESTA

Las barreras más frecuentemente encontradas para el uso de estos métodos en adolescentes son el alto costo, dificultad para el acceso, la provisión de estos por parte del sistema de salud y los mitos respecto a su seguridad en adolescentes.

Costo-efectividad

Analizando el costo promedio anual de los LARC, partiendo de la literatura que sugería que los LARC eran métodos con aumento del costo-efectividad por su duración prolongada, se concluyó que si no son utilizados durante todo su período de eficacia continúan siendo costo-efectivos al compararlos con los SARC (anticonceptivos orales e inyectables, parches, anillos vaginales y condones). El costo de los LARC se iguala al de los SARC con 2,1 años de uso de los LARC y a los 3 años de uso son más costo-efectivos que los SARC³.

Dificultad para el acceso

Este punto se relaciona con varios aspectos: la consejería (promoción de los LARC), la elección informada del método, y su accesibilidad respecto al costo (recién lo tratamos) y su entrega por parte del sistema de salud (lo veremos en otro apartado).

El proyecto CHOICE **tuvo como objetivo** promover los LARC y reducir los embarazos no planificados. Previa *consejería* sobre los métodos anticonceptivos (MAC), el 75% de las mujeres enroladas eligió un LARC (DIU, implante), proporcionándoles el método de su elección durante 3 años sin costo. El 65% de las adolescentes entre 14 a 17 años eligieron el uso de implante (40%) y de DIU-Cu (25%). Las adolescentes entre 18 a 20 años eligieron DIU-Cu (40%) e implante (16%)^{4,5}.

Aproximadamente la mitad de los embarazos no planificados son el resultado de una

falla anticonceptiva, por uso incorrecto o inconsistente, o al no uso de los métodos⁶.

Si bien los LARC son los más efectivos, y la tasa de falla no varía con la edad se observa que aquellas participantes menores de 21 años que usan píldoras, parche y anillo tienen un riesgo mayor de embarazo no planificado que las >21 años.

Los LARC fueron asociados a una baja probabilidad de tener un aborto reiterado, independientemente de la edad, en comparación con los anticonceptivos orales⁷.

CONCLUSIÓN

- Cuando las mujeres son bien informadas sobre las diferentes opciones anticonceptivas, y no existe una barrera económica, la mayoría elige un LARC, lo que, por lo tanto, disminuye las tasas de embarazos no planificados y abortos.
- Es muy importante el entrenamiento que deben tener los profesionales de la salud para una elección informada de los diferentes MAC, pues los LARC son una potencial solución a este problema.

Mitos y conceptos erróneos⁸⁻¹⁰

Las barreras más frecuentes que dificultan que los médicos ofrezcan anticoncepción intrauterina son:

- Nuliparidad.
- Riesgo de enfermedad pelviana inflamatoria (EPI).
- Dificultad en su inserción.
- Dolor en la inserción.
- Riesgo de embarazo ectópico.

Conclusión: un asesoramiento adecuado elimina las barreras que limitan el uso de los LARC.

Provisión por parte del sistema de salud

El Programa Nacional de Salud Sexual y Procreación Responsable distribuye DIU-Cu y DMPA desde 2012. Desde 2014 y en 2015

los implantes se incorporaron a la canasta de insumos el SIU-LNG.

Conclusión: la adquisición y distribución de insumos anticonceptivos es una condición fundamental para la ejecución del Programa y uno de sus logros significativos.

3. ¿Existen recomendaciones internacionales respecto al uso de LARC en adolescentes?

RESPUESTA

En 2012 la ACOG y en octubre de 2014 la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomiendan que los LARC sean usados como métodos anticonceptivos de primera elección, ya que las adolescentes están expuestas a un alto riesgo de embarazo no planificado y pueden beneficiarse incrementando el acceso a estos métodos^{11,12}. Según los Criterios de Elegibilidad de la OMS (2015) no hay restricción para el uso de LARC respecto a la edad, paridad, lactancia, posparto y posaborto (categoría 1 y 2)¹³.

La categoría 4 se limita para el DIU-Cu y SIU-LNG en los casos de sepsis puerperal y posaborto séptico.

4. ¿Son una solución para la prevención del embarazo en la adolescencia?

RESPUESTA

El número de embarazos no planificados y sus consecuencias hablan por sí solo, por lo tanto, los LARC serían una solución en la prevención del embarazo en la adolescente.

Lo justifican los siguientes puntos:

- Edad no es una restricción.
- Adecuado para nulíparas.
- Independiente de la motivación/adherencia de la usuaria.
- Reversibles.
- Alta eficacia, continuidad y satisfacción.
- No alteran la lactancia.
- Beneficios adicionales no anticonceptivos.
- Bajo riesgo de efectos adversos.

CONCLUSIONES

- Consejería
 - Mejorar el conocimiento de los métodos anticonceptivos.
 - Informar sobre el uso de métodos altamente eficaces.
 - Desterrar mitos o conceptos erróneos.
- Implementar estrategias para mejorar la adherencia (cumplimiento, uso correcto y consistente, continuidad).
- Entrega gratuita y accesible.

Referencias

1. http://www.unfpaargentina.com.ar/sitio/index.php?option=com_content&view=article&id=48&Itemid=62
2. Trussell J. Contraceptive efficacy. En: Hatcher R, Trussell J y cols. Contraceptive technology 20th rev.ed. 2011.
3. Trussell J, Hassan F, Lowin J, Law A, Filonenko A. Achieving cost-neutrality with long acting reversible contraceptive methods. *Contraception* 2015; 91:49-56.
4. Secura GM y cols. The contraceptive CHOICE project: reducing barriers to LARC. *Am J Obstet Gynecol* 2010. Disponible en: www.choiceproject.wustl.edu
5. Peipert JF, Madden T, Secura GM. Preventing unintended pregnancies by providing no cost contraception. *Obstet Gynecol* 2012; 120(6):1291-7.
6. Winner B y cols. Effectiveness of Long-Acting Reversible Contraception *N Engl J Med* 2012;366:1998-2007
7. Cameron ST y cols. Effect of contraception provided at termination of pregnancy and incidence of subsequent termination of pregnancy. *BJOG* 2012 Aug; 119(9):1074-80.
8. Black K, Kühling KJ, Marions L, Peers T, Zite N. A global online survey exploring healthcare providers' knowledge, attitudes and beliefs regarding the use of intrauterine contraception in nulliparous women. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012; 17(S1):105-6.
9. Kumar N, Brown JD. Access Barriers to Long-Acting Reversible Contraceptives for Adolescents. *Journal of Adolescent Health* 2016; 59:248-e253.
10. Lira PJ, Bahamondes L, Bahamondes MV, Fugarolas JM, Kosoy G, Magalhaes J, Paez Fonseca B, Perfumo PR. Anticoncepción intrauterina en mujeres nulíparas como estrategia para disminuir los embarazos no planeados en América Latina. *Ginecol Obstet Mex* 2014; 82:111-122.
11. Committee on Adolescent Health Care Long-Acting Reversible Contraception Working Group, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Adolescents and long-acting reversible contraception: Implants and intrauterine devices. Committee opinion no. 539. *Obstet Gynecol* 2012; 120:983-e8.
12. Committee on Adolescence. Contraception for adolescents. *Pediatrics* 2014; 134:e1244e56.
13. World Health Organization. Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition 2015.



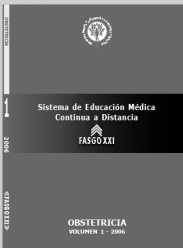
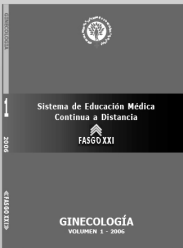
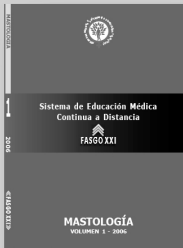
FASGO XXI

AHORA TAMBIÉN
EN SU
**VERSIÓN
DIGITAL**

CURSOS A DISTANCIA | ABIERTA LA INSCRIPCIÓN

►► ACTUALÍCESE DESDE SU CASA ◀◀

Curso dividido en tres áreas que se pueden realizar en forma independiente

► Obstetricia	► Ginecología	► Mastología
		



Material impreso de dos módulos por área

Dirigido a: Ginecólogos, Obstetras, Mastólogos, Obstétricas.

El curso está dividido en tres áreas: Ginecología, Obstetricia y Mastología, ud. puede optar la especialidad que desee.

Son 2 libros por cada área y consta de un examen final on-line, sistema múltiple choice con 20 preguntas sobre el temario anual del curso.

Por cada especialidad FASGO (Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia) le otorgará 250 horas cátedra en su certificado. El curso es a distancia, sin clases presenciales.

Ud. puede realizar cursos de años anteriores y certificar para el año en curso y así acumular más cantidad de horas.

**FASGO XXI**


FEDERACIÓN ARGENTINA DE SOCIEDADES
DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

**VISITE NUESTRO STAND
Y CONOZCA LA PROMOCIÓN EXCLUSIVA PARA EL CONGRESO**

EDITORIAL
AscUNE
Hnos.



Estado actual del tratamiento en climaterio

**DIRECTOR:**

DR. NÖLTING, MANUEL SAEGRE

COORDINADORA:

DRA. ÑAÑEZ, MÓNICA - CÓRDOBA

SECRETARIA:

DRA. PÉREZ LANA, BELÉN - SOGIBA

EXPERTOS:

DRA. BELARDO, María Alejandra – SOGIBA

DRA. CAMPOSTRINI, BLANCA - AAPEC

**DRA. ELIZALDE CREMONTE Alejandra –
CORRIENTES**

DRA. MARTINO, MABEL – ROSARIO

DRA. MOGGIA, MARÍA SUSANA – SOGIBA

DRA. UGARTECHE, CARINA – SOGM



INTRODUCCIÓN

La terapia hormonal (TH) es un tratamiento aprobado para los síntomas menopáusicos. Estos síntomas, causados por las bajas concentraciones de estrógenos, incluyen los síntomas vasomotores y la atrofia vulvovaginal. La TH también ha sido aprobada para la prevención de la osteoporosis. Puede mejorar otras molestias relacionadas con la menopausia tales como dolores articulares y musculares, cambios del ánimo, depresión, trastornos del sueño y disfunción sexual (incluyendo disminución de la libido). Varios estudios prospectivos han demostrado que la TH aumenta la esperanza y mejora la calidad de vida, se ha estudiado que el riesgo de mortalidad por diversas causas en usuarias de TH se reduce en el 20 al 50% en comparación con aquellas que no la reciben. Es la primera intervención humana que modifica favorablemente el proceso fisiológico del envejecimiento.

Estadios de menopausia natural:

- Perimenopausia o transición a la menopausia: es el tiempo entre el inicio de los síntomas y 1 año luego del último período menstrual.
- Menopausia: confirmada 12 meses luego del último período menstrual.
- Posmenopausia: son todos los años que continúan a la menopausia.

TIPOS DE TRATAMIENTOS

Hay 2 tipos básicos de TH:

- Terapia estrogénica sola.
- Terapia con estrógeno-progesterona: el progestágeno se agrega para proteger al útero del efecto estrogénico.

Hay 2 vías de administración principales:

- Sistémica: los productos circulan en sangre por todos los órganos.
- Local.

Indicaciones

- El tratamiento de los síntomas vasomotores moderados o severos es la indicación primaria de la TH. Los beneficios superan los riesgos en la mayoría de las mujeres saludables, menores de 60 años y antes de los 10 años de menopausia.
- Hay que usar TH combinada (estrógeno + progesterona - E+P), en mujeres con útero.
- Hay que usar TH combinada en mujeres histerectomizadas con endometriosis, carcinoma de endometrio E1 G1 operado, cistoadenoma endometrioide operado, hipertrigliceridemia, osteoporosis severa y terapia con anticonvulsivantes.
- Se deberían administrar estrógenos transdérmicos en litiasis biliar, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial (HTA) no estabilizada, inmovilidad relativa, posoperatorio, cefalea migrañosa, síndrome de malabsorción y disfunción hepática crónica.
- La terapia hormonal no debe indicarse para la prevención de enfermedades crónicas (Nivel I).
- Los niveles de andrógenos declinan con la edad pero no hay cambios durante de la transición a la menopausia.
- Hay evidencia que indica que el uso de testosterona puede ser útil para mujeres con desorden de interés sexual y sin otra causa demostrable (Nivel I).
- Cuando se usa testosterona hay que controlar efectos adversos como acné, cambios en el pelo, lípidos y función hepática (Nivel II).
- Los riesgos a largo plazo, cardiovascular y sobre la mama, de la terapia con andrógenos son desconocidos.
- No hay evidencia que respalde el uso de dehidroepiandrosterona (DHEA) sistémica (Nivel I).

El balance entre los beneficios y riesgos de cada tipo de tratamiento hace que su elección sea individualizada, utilizando la menor dosis efectiva y por el menor tiempo posible.

BENEFICIOS Y RIESGOS DEL TRATAMIENTO HORMONAL

Beneficios en síntomas vasomotores (SVM)

Todos los tipos de TH son efectivos para reducir los SVM, con una efectividad del 70-90%. Todas las dosis, convencional, baja y ultrabaja dosis, vías de administración oral o transdérmica y los esquemas de tratamiento presentan este beneficio. La acción de la tibolona sobre la sintomatología es efectiva en dosis habituales (2,5 mg/d), como así también en bajas dosis (1,25 mg/d).

Beneficios en osteoporosis

Todos los tratamientos hormonales recuperan la densidad mineral ósea (DMO), aun los de bajas dosis hormonales.

Beneficios y riesgos en oncología

a) Mama y TH

El cáncer de mama aumenta su incidencia en la mujer en la etapa de su menopausia y es el más frecuente en mujeres mayores de 60 años. En la progresión entre el tejido mamario normal y neoplásico intervienen factores genéticos, químicos, virus oncogénicos, hormonas con capacidad mitogénica y factores ambientales como las radiaciones ionizantes.

Estudios de TH y cáncer de mama:

Metaanálisis: los estudios varían según tipo, dosis y duración del tratamiento. El riesgo aumenta solo en aquellos estudios donde las mujeres usaron estrógenos más de 10-12 años.

Aumento del riesgo (R) de cáncer de mama con TH (RR: 1,14). Así, por cada mil mujeres que inician la TH a los 50 años y la mantienen

durante 10 a 15 años, hay 6 casos más de cáncer de mama sin modificaciones notorias en la sobrevivencia global.

Schainer y cols., en un estudio de cohortes de 46.355 mujeres posmenopáusicas, demostraron un riesgo mayor de cáncer de mama en las usuarias de terapia combinada (RR: 1,4) con respecto a las usuarias de estrógenos solos (RR: 1,2). El RR se incrementó en el 8% por cada año de TH combinada *versus* el 1% por cada año de estrógenos.

Mortalidad:

- Usuaris: RR: 0,63.
- 10 años: RR: 0,80.
- Exusuarias: RR: 0,78.

Con respecto al uso de progestágenos, la mayoría de los estudios se realizaron con acetato de medroxiprogesterona. La incidencia del cáncer de mama no aumentó en usuarias de estrógenos + progesterona natural micronizada con RR: 1,00 (IC95%: 0,83-1,22), mientras que en las mujeres que usaron estrógenos + otros tipos de progestágenos el R aumentó: RR: 1,69 (IC95%: 1,50-1,91).

Densidad mamográfica y riesgo de cáncer de mama

Los datos de los estudios son controvertidos, pero muestran un aumento de la densidad mamográfica cuando el progestágeno se asocia a estrógenos, según el tipo de progestágeno o régimen utilizado. Este aumento de densidad revierte a las dos semanas del cese de la TH.

- Las progesteronas de mejor perfil de R de cáncer de mama serían la progesterona natural micronizada y la dihidrogestona, sobre las sintéticas. No hay estudios concluyentes.
- El R disminuye rápidamente luego del cese de la TH; luego de 5 años el R sería el mismo que el de las mujeres que nunca tomaron hormonas.

b) TH y cáncer de ovario

Es un cáncer frecuente en mujeres entre 50-65 años. En la población general el RR es 1,6.

Los *estudios observacionales* reportaron aumento de R con TH de E solos: RR de 1,6 (CI95%: 1,2-2,0) con el 7% de incremento con año de uso y con más de 20 años de uso 3,2 (CI95%: 1,7-5,7) o asociados a P: RR de 1,1 (CI95%: 0,64-1,7).

Metaanálisis: concluyen que las mujeres que realizan menos de 5 años de TH no incrementaron significativamente el R: RR: 1,04 (CI95%: 0,91-1,20) comparadas con las de más de 5 años de uso, con RR: 1,47 (CI95%: 1,12-1,92). El R es mayor para los E solos.

- La TH está contraindicada en mujeres con mutaciones BRCA1 o BRCA2.
- Mujeres con antecedente de cáncer de ovario estadios I y II solo pueden recibirla luego de 2 años de su tratamiento oncológico.

c) TH y cáncer colorrectal

Se observó disminución sustancial en la probabilidad de presentar cáncer de colon. Los datos globales de los estudios observacionales indican una reducción aproximada del 30% en el R de cáncer de colon y de pólipos colorrectales entre las mujeres tratadas con TH. La protección es mayor con el uso de E solos.

Metaanálisis: han reportado una disminución en el riesgo de cáncer colorrectal con el uso de TH, con un beneficio que persiste durante 4 años después de la interrupción de la terapia. RR: 0,80 (IC95%: 0,74-0,86) para usuarias anteriores y RR: 0,66 (IC95%: 0,59-0,74) para usuarias actuales.

La TH reduce la incidencia de cáncer de colon pero no de recto y reduce la aparición de pólipos en el 20-50%. No hay datos sobre el efecto de la TH no oral sobre el riesgo de cáncer colorrectal.

La TH no debe utilizarse con el único propósito de prevención del cáncer colorrectal.

d) TH y cáncer pulmonar

Estudios *observacionales* han reportado un efecto protector de la anticoncepción hormonal y de la TH posmenopáusica sobre el riesgo de cáncer pulmonar.

e) TH y endometrio

La terapia con estrógenos solos se asocia a un aumento del riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial dependiente de la duración y dosis del tratamiento, este aumento de R persiste durante muchos años después del cese de la terapia. Estudios observacionales hallaron un RR de 2,3 de cáncer de endometrio en TH con E solos.

El uso de TH combinada E+P se asocia con efecto protector y reduce considerablemente el riesgo de hiperplasia y cáncer endometrial.

Los esquemas cíclicos son igualmente eficaces que aquellos con dosis bajas en forma continua. El R de Ca de endometrio en 10 años es 10 veces mayor en las que reciben E que en las no usuarias; este se reduce en aquellas a las que se les agrega P al menos por 14 días al mes.

El estudio PEPI no mostró aumento del riesgo de hiperplasia ni cáncer de endometrio en los esquemas combinados continuos (CC). Hubo un leve aumento del R de hiperplasia con el esquema secuencial y aumento de hiperplasias con estrógenos conjugados equinos (ECE) solos.

En el estudio WHI, se observó un RR de 0,83 (IC95%: 1,00-1,59) en la rama de TH combinada. Los datos de estudios con tibolona sobre el endometrio sugieren similar protección a la de los esquemas CC.

Con el uso de *bajas dosis*, también se observó protección del endometrio.

En los estudios realizados con *ultrabajas dosis* de estrógenos y progesterona como el CHOICE, se demostró una buena protección endometrial con alta tasa de amenorrea. En el ULTRA con estrógenos solos durante 2 años no hubo aumento de R de hiperplasia.

TH y riesgo cardiovascular (RCV)

Los E tienen mejores efectos sobre los vasos de mujeres jóvenes (50-59 años) que sobre los

vasos de mujeres alejadas de su menopausia, lo que explica la importancia del inicio temprano de la TH.

Los efectos beneficiosos vasculares de los E solo se manifiestan cuando el endotelio vascular está indemne; pero cuando ya existe daño endotelial, los E no manifiestan sus efectos vasodilatadores, favorecen la inestabilidad de las placas ateroscleróticas y son protrombóticos.

La respuesta vascular al E difiere dependiendo de la edad, tiempo desde la menopausia y estado de la arteria.

Los efectos de los progestágenos sobre los factores de riesgo CV dependen del tipo y la dosis.

Sobre lípidos:

Los 19-norderivados (levonorgestrel, acetato de norestisterona (NETA)) tienen efectos adversos lipasa hepática, HDL y LDL; pero tienen efectos beneficiosos TGR y LPA.

Los 21-esteroides (acetato de medroxiprogesterona, progesterona natural micronizada, dehidrogestona, acetato de ciproterona) no ejercen efectos antiestrogénicos y no modifican los efectos antioxidantes del E.

Sobre metabolismo hidrocarbonado:

- 19-norderivados: tienen efecto negativo.
- P no androgénicos: tienen efecto neutro.

La vía oral tiene efecto negativo y la vía transdérmica tiene poco o ningún efecto.

La tibolona oral tiene un efecto beneficioso sobre los lípidos, CT, LDL, TGR, pero también HDL. Tiene efectos potencialmente favorables: fibrinógeno, PAI-I, factor VII y efectos desfavorables: antitrombina y productos de degradación fibrina.

- Riesgo de eventos coronarios mayores:
- RR: 0,66; IC95%: 0,54-0,80 (TH iniciada antes de 10 años de menopausia).
- RR: 0,87; IC95%: 0,60-1,10 (TH iniciada luego de 10 años de menopausia).
- R ACV isquémico.
- RR: 1,45; IC95%: 1,10-1,92 en con E y P.

- RR en con ECE solos.
- **RCV en con inicio de TH temprana en la menopausia.**
- **Efecto no significativo con inicio luego de 10 años de menopausia.**
- **El RCV con > IMC.**

El aumento del R de ECV ocurre principalmente en mujeres que comenzaron el tratamiento hormonal muchos años luego del cese menstrual. No se registraron incrementos del R entre mujeres de 50-59 años o con menos de 10 años de menopausia, sino un efecto cardioprotector (RR: 0,56 (IC95%: 0,30-1,03); es la llamada “ventana terapéutica de la TH”. Es la hipótesis del tiempo de iniciación. Los efectos de la TH son influenciados por el tiempo desde la menopausia al inicio de la terapia.

La TH no debería utilizarse para prevención primaria o secundaria de ECV.

La TH no aumenta el R de ECV en mujeres sanas posmenopáusicas recientes.

Considerar la hipótesis del tiempo.

TH y tromboembolismo venoso (TEV)

Todos los estudios mostraron un aumento del R de TEV con el uso de TH, que va desde RR: 2 hasta RR: 6, según el tiempo y dosis de la TH y factores de riesgo (FR) de trombosis. Está incrementado por la obesidad y la edad. El R es mayor en los primeros tiempos de administrada la TH y luego de discontinuada, el R desaparece, aproximadamente a los 2,5 años.

TH oral RR: 4,2 (IC95%: 1,5-11,6) de TEV.

TH transdérmica RR: 0,9 (IC95%: 0,4-2,1) de TEV.

No hubo asociación entre TEV y progesterona natural micronizada RR: 0,7 (IC95%: 0,3-1,9) ni con los derivados pregnanos RR: 0,9 (IC95%: 0,4-2,3) pero sí con los norpregnanos RR: 3,9 (IC95%: 1,5-10).

Las recomendaciones vigentes establecen evitar el uso de TH en mujeres con antecedente de eventos tromboembólicos y uso cauteloso

en aquellas con más R de presentar enfermedad tromboembólica.

Diabetes y TH

La TH en las mujeres posmenopáusicas diabéticas es controvertida.

La TH en bajas dosis es más indicada que la TH convencional para con alto RCV como DBT II.

De acuerdo con los resultados de estudios, la TH incidencia de DBT II, mejora el control glucémico y mejora el perfil lipídico, el resultado varía de acuerdo con el tipo, la dosis y la vía de administración. El tratamiento cardioprotector adjunto (estatinas, AAS) podría aconsejarse en mujeres diabéticas con FR CV que requieran TH por su sintomatología VM severa.

La Sociedad Internacional de Menopausia (IMS) reporta que existe inadecuada evidencia para recomendar la TH como indicador primario en la prevención de DBT peri o posmenopáusica.

TH y humor, memoria, cognición, enfermedad de Alzheimer

La depresión es un síntoma muy común en las mujeres que entran a la etapa de la menopausia, se atribuye a fluctuaciones hormonales de la menopausia y ligada al período llamado “ventana de vulnerabilidad”. Estudios epimedológicos documentaron la declinación cognitiva en mujeres durante la transición a la menopausia. La TH puede ser un efectivo tratamiento para los desórdenes depresivos en mujeres perimenopáusicas. También pueden usarse para mejorar el humor y estado de ánimo en mujeres depresivas, el efecto parece ser mayor en la peri que en la posmenopausia. Habitualmente no se recomienda para reducir el riesgo de demencia en la posmenopausia ni para retardar la progresión de enfermedad de Alzheimer diagnosticada. Los datos que sugieren beneficios con el uso de la TH para disminuir el riesgo de demencia tardía son limitados.

En conclusión, no hay suficiente evidencia de que la TH pueda reducir el R de demencia o preservar la función cognitiva.

TH en situaciones especiales

Miomas: no se aconseja el uso de TH cuando hay miomas sintomáticos, complicados, en crecimiento, múltiples, submucosos, miomas tratados con agonistas de la GnRh o imposibilidad de seguimiento.

Endometriosis: no es contraindicación de TH, es deseable que el esquema sea combinado aun en la mujer histerectomizada, con E en baja dosis y P en dosis habitual. También se puede usar tibolona.

Enfermedades reumáticas y autoinmunes: artritis reumatoidea (AR), túnel carpiano, fibromialgias y lupus eritematoso sistémico (LES).

AR: la TH no está contraindicada en la AR y la asociación con la terapia para AR potencia la mejoría de los síntomas. La TH protege de la osteoporosis inducida por corticoides.

Túnel carpiano: es 5 veces más frecuente en la mujer, se asocia con embarazo y menopausia y mejora con la TH.

Fibromialgia: se inicia en la transición menopáusica y se relaciona con hipoestrogenismo, la TH mejora los síntomas.

LES: los estrógenos agravan la evolución del LES interactuando con citoquinas y factores de crecimiento. El uso prolongado de E aumenta el riesgo de LES. La TH está contraindicada en mujeres con LES si hay antecedentes de TEV, anticuerpos antifosfolípidos (+), compromiso del estado general. Si los síntomas VM son severos, usar TH bajas dosis y por corto tiempo (no más de 12 meses).

Glaucoma: la TH puede usarse en mujeres con glaucoma de ángulo abierto y es esperable un efecto neutro o beneficioso en la presión intraocular. Se recomienda progestágeno en baja dosis.

Cefaleas: la TH agrava la cefalea cuando hay historia personal de migraña o baja adaptación al estrés. Es preferible usar vías dérmicas,

esquemas continuos y bajas dosis; P naturales, administración nocturna preferentemente.

Las mujeres **epilépticas** usuarias de TH presentan aumento de las crisis del 30%. Usar siempre esquemas combinados aun en mujeres histerectomizadas, con bajas dosis de E por ser estos estimulantes del SNC. En epilepsia utilizar cualquier E asociado siempre a P natural.

Asma bronquial: los desniveles bruscos de E y P pueden desencadenar crisis asmática (asma catamenial). Las usuarias de TH registran un incremento de las crisis del 50% en relación directa a la dosis y tiempo de uso. La mujer con asma bronquial puede hacer TH en esquema continuo, en bajas dosis, por vía dérmica y bajo vigilancia.

Complicaciones durante el tratamiento: manejo del sangrado en la usuaria de TH

El **manejo del sangrado** en la mujer con TH depende del esquema de tratamiento.

E solos o con oposición de P cada 2, 3 ó 6 meses: evaluar con ecografía transvaginal (ETV) antes de iniciar la terapia y anualmente. Si la mujer tiene sangrado en cualquier día del tratamiento, hay que realizar ETV, con endometrio de espesor <4-5 mm y homogéneo, solo controlar o cambiar el esquema. Si tiene más de 5 mm o es heterogéneo, hacer biopsia. *Esquemas combinados continuos:* si la paciente sangra, esperar 30-60 días y si este persiste, evaluar con ETV, con endometrio <5 mm y homogéneo, cambiar de esquema o ajustar dosis y si continúa el sangrado, tomar la misma actitud que si el endometrio tiene más de 5 mm o es heterogéneo; hacer biopsia (ambulatoria, legrado o por histeroscopia).

Esquemas cíclicos: si el sangrado se presenta antes del día 11 del P, es poco probable que tenga patología; darle tiempo para que regularice el sangrado esperado. Si no lo hace, proceder a cambiar dosis y/o esquemas y si no remite, hacer biopsia.

No es necesario realizar una evaluación endometrial previa a la TH, a no ser que la paciente tenga factores de riesgo (FR) para cáncer de endometrio, trofismo vaginal aumentado,

células endometriales en el PAP, TH sin oposición previa o con prostaglandina (Pg) cada 3 meses o prueba de P positiva.

Las pacientes con engrosamiento endometrial asintomático y FR para cáncer de endometrio (menarca temprana, nuliparidad, síndrome de ovario poliquístico (SOP), menopausia tardía, obesidad, uso de estrógenos sin oposición) deben ser evaluadas. La sonohisterografía es de utilidad ante la sospecha de pólipos o miomas submucosos en pacientes con sangrados irregulares. La histeroscopia diagnóstica y operativa es el *gold standard* para la metrorragia de la posmenopausia, pero el diagnóstico de certeza es el anatomopatológico. Las dosis adecuadas de E y P en los primeros años de menopausia llevan a un R mínimo de hiperplasia y cáncer de endometrio.

ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

- El tipo de TH para la menopausia (THM), que se elegirá en cada paciente, deberá ser **coherente con los objetivos del tratamiento**.
- Se podrán considerar las preferencias de la paciente, pero siempre **evaluando las cuestiones de seguridad y la individualización terapéutica**.
- El foco está en las **necesidades de cada paciente**.
- La THM incluye una amplia gama de productos y vías de administración hormonales.
- Tener en cuenta que **la evidencia respecto a las diferencias en los riesgos/beneficios entre los diferentes productos es limitada**.
- Si la THM estuviera contraindicada (o no se deseara), **considerar: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina e inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina-norepinefrina: paroxetina, fluoxetina, escitalopram, venlafaxina y desvenlafaxina, ídem: gabapentina**. Venlafaxina, desvenlafaxina, gabapentina y pregabalina pueden indicarse en usuarias de tamoxifeno.

- La THM para **prevención de fracturas iniciada después de los 60 años** se considera *“terapia de segunda línea”* y requiere calcular individualmente R/B, en comparación con otros fármacos aprobados.
- **Estrógenos locales en dosis bajas**, se prefieren para mujeres cuyos síntomas se limitan a sequedad vaginal o molestias asociadas con las relaciones sexuales o para prevención de infecciones recurrentes del tracto urinario.
- **Vía transdérmica: parece tener menor riesgo de TEV**. Sin embargo, existe la necesidad de evaluar estrógenos transdérmicos en ensayos clínicos aleatorizados.
- Riesgo de TEV es *menos probable en mujeres tratadas con estrógenos solos* que con preparados de E+P.
- **Estrógenos transdérmicos**: no aumentarían la síntesis de globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG).

En algunas mujeres, la **terapia estrogénica (TE) oral** ocasiona niveles muy elevados de SHBG, lo que conduciría a disminución de la hormona esteroidea “no libre” con lo que habría una *pérdida del estrógeno administrado o deficiencia iatrogénica de testosterona*.

ATROFIA UROGENITAL (AUG)

Aunque es probable que los sofocos disminuyan con el tiempo, independientemente del uso o no de tratamiento estrogénico, los síntomas de la atrofia urogenital son progresivos y no tienden a resolverse sin tratamiento. El 50% aproximadamente tendrá síntomas relacionadas con la AUG, que pueden interferir con sus actividades cotidianas, eventos sociales y repercutir también en la esfera psicosexual.

Trastornos urinarios: urgencia miccional, alteración en la frecuencia miccional, disuria, infecciones urinarias a repetición, incontinencia urinaria.

Trastornos genitales: sequedad vaginal, dispareunia, disminución de la libido, prurito vulvovaginal.

A todas las mujeres se les debe pedir información completa sobre los síntomas vulvovaginales y urinarios en cada visita (Nivel II).

Conducta en atrofia urogenital

- Interrogatorio minucioso.
- Examen genital.
- Reconocimiento precoz de la atrofia.
- Tratamiento preventivo **obligatorio**.
- Hidratantes: primera línea de tratamiento, evidencia IA.
- TH local (a pesar del TH sistémico) en falta de respuesta a primera línea y en síntomas moderados a intensos, evidencia IA.
- Recomendar LUBRICANTES.

El tracto urogenital es muy sensible a bajas concentraciones estrogénicas.

Es posible TRATAR LA ATROFIA UROGENITAL mientras se minimiza el riesgo de proliferación endometrial.

Tratamiento hormonal local ideal debe:

- Proveer estrógenos.
- Revertir atrofia urogenital.
- Aliviar síntomas.
- Evadir efectos sistémicos.

Estrógenos locales:

- 1) Estrógenos conjugados: crema vaginal.
- 2) Estriol: crema vaginal – óvulos.
- 3) Promestriene: crema vaginal – cápsulas vaginales.

En la atrofia severa, lo ideal es: aplicar crema y óvulos diariamente 3 semanas y posteriormente 2 veces por semana por el tiempo que sea necesario, siempre y cuando no existan efectos adversos, los cuales son prácticamente inexistentes con las dosis adecuadas.

- Estriol 50 g.
- Estrógenos conjugados: [0,625 mg de ingrediente activo/g] o 0,3 mg.

- Promestriene: (análogo del E2) cápsulas blandas: 10 mg, crema: 1 g/100 g.

Anillo vaginal liberador de estrógenos: es un anillo de silicona flexible que contiene 2 mg de hemihidrato de estradiol. Liberación de 6,5 a 9,5 g/día durante al menos 90 días. Es efectivo. Tiene los mismos efectos secundarios que otros tipos de estrógenos locales. Facilidad de su uso. Aprobado para infección urinaria y disuria. No existe en la Argentina.

Ospemifeno

Modulador selectivo del receptor estrogénico (vía oral), la dosis es de 60 mg/día. La indicación aprobada en Europa es para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal moderada a severa en posmenopáusicas no candidatas para la TE local.

Estrógenos locales y cáncer de mama u otros cánceres hormonodependientes

Si bien la terapia con estrógenos es altamente eficaz para tratar la AUG, el manejo es sumamente difícil en pacientes con patología oncológica hormonodependiente. La seguridad de la THL se relaciona con el grado de absorción y repercusión sistémica.

Diferentes estudios han demostrado que los estrógenos conjugados en forma de crema vaginal tienen absorción sistémica, pero el estriol y el promestriene, no.

El síndrome genitourinario de la menopausia (GSM) se ha convertido en un problema principal en pacientes sobrevivientes de cáncer de mama.

Las cremas hidratantes o lubricantes vaginales no hormonales son la primera opción pero solo tienen eficacia limitada a corto plazo.

No se han realizado grandes estudios controlados aleatorizados prospectivos que midan la seguridad de la TE vaginal.

Conclusiones y recomendaciones de la Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS)

El tratamiento debería comenzarse tempranamente y previo a los cambios atróficos irrevocables.

- El tratamiento debe ser continuado para mantener los beneficios.
- Todos los preparados estrogénicos locales son eficaces y la preferencia de la paciente generalmente determina el tipo de tratamiento por utilizar.
- No se requiere indicar una progestina adicional al uso de estrógenos locales en dosis baja, aunque no existen datos sobre tratamientos de largo plazo (más de 1 año).

- Si los estrógenos son inefectivos o no se desea usarlos, los lubricantes e hidratantes vaginales pueden aliviar los síntomas causados por sequedad.

ANTICONCEPCIÓN

- A pesar de la declinación de la función ovárica con la edad, estas mujeres requieren anticoncepción efectiva hasta 1 año después del último período menstrual.
- Métodos de larga duración proveen mayor efectividad y altas tasas de continuación.
- Este grupo de mujeres puede tener condiciones médicas que incrementan el riesgo de ciertos métodos.
- Hay beneficios adicionales de anticonceptivos con estrógenos + progestágenos para mujeres perimenopáusicas, incluyendo el manejo de los síntomas vasomotores y el sangrado uterino anormal.
- Según el NIH, los estrógenos deben utilizarse cuidadosamente en este grupo si la paciente presenta concomitantemente el hábito de fumar, obesidad o si tiene otros factores de riesgo cardiovascular. En estos casos, los métodos con progestágenos solos son efectivos y son alternativas seguras (Nivel II).
- El SIU puede utilizarse como primera línea de tratamiento para el sangrado uterino anormal abundante y es una alternativa reversible *versus* la ablación endometrial y la histerectomía (Nivel I).
- Los anticonceptivos hormonales combi-

nados proveen importantes beneficios no anticonceptivos que incluyen tratamiento del sangrado uterino irregular, reducción de síntomas vasomotores, disminución del riesgo de cáncer de ovario y de endometrio y mantenimiento de la densidad mineral ósea (Nivel II).

FALLA OVÁRICA PREMATURA

Se diagnostica en mujeres menores de 40 años. Presencia de síntomas menopáusicos, incluida la amenorrea secundaria, y el dosaje de 2 determinaciones de FSH mayores a 40 UI/l.

Todas estas pacientes deben recibir terapia hormonal sustitutiva o un anticonceptivo y continuar el tratamiento hasta la edad de menopausia natural.

La dosis de TH debe ser la fisiológica para la edad.

Los riesgos de la TH en mujeres posmenopáusicas no se han observado en mujeres con falla ovárica prematura.

MANEJO DE LA OSTEOPOROSIS EN LA POSMENOPAUSIA

El manejo de la osteoporosis posmenopáusica requiere de la evaluación de los FR seguido de la aplicación de medidas focalizadas en la reducción de dichos factores a lo largo de la vida, y si estuviera indicado, la terapia farmacológica.

Todas las mujeres posmenopáusicas deberían ser incentivadas a practicar cambios en los hábitos de vida que reduzcan el riesgo de pérdida ósea y de fractura osteoporótica: mantenimiento de un peso saludable, dieta balanceada, adecuada ingesta de calcio y vitamina D, ejercicio apropiado, evitar el cigarrillo y el excesivo consumo de alcohol y utilizar medidas para prevenir las caídas.

Es de utilidad la revisión periódica del consumo de calcio y vitamina D y de los hábitos de vida. Luego de la menopausia el riesgo de caída debería ser evaluado anualmente, así como los cambios de su estatus físico y mental.

Un adecuado consumo de calcio y vitami-

na D es fundamental en el mantenimiento de la salud ósea y es reconocido como un componente importante en el tratamiento farmacológico. El consumo recomendado de calcio en adultos 50 años es de 1200 mg/día y 800 a 1000 UI/ día de vitamina D (NAMS, NOF).

Las pacientes con un consumo de calcio dietario insuficiente deberían modificar su dieta o recibir suplementos de calcio. Para alcanzar la óptima absorción, la cantidad de calcio administrado no debería exceder 500-600 mg/dosis. En aquellas pacientes que requieran suplementar dosis mayores de 600 mg, esta debería ser dividida.

La suplementación con calcio ha demostrado un leve aumento en la densidad mineral ósea, pero no existe evidencia científica que avale su efecto en la disminución del riesgo de fractura cuando se usa independientemente de la suplementación con vitamina D. En pacientes con antecedentes de nefrolitiasis, las causas de la formación renal de cálculos o de hipercalcemia deberían ser evaluadas previo a la decisión de la suplementación de calcio.

Las personas confinadas a sus hogares con movilidad limitada, pacientes con síndrome de malabsorción o aquellas que reciben anticonvulsivantes o glucocorticoides por largo plazo están particularmente en riesgo de deficiencia de vitamina D. En la actualidad, el nivel mínimo aceptado de 25(OH)D es 30-32 ng/ml. El nivel plasmático de 25(OH)D es el mejor marcador de la reserva de vitamina D. El rango deseable es 30-60 ng/ml, aunque valores mayores de 100 ng/ml raramente son tóxicos. Muchas personas necesitan una dosis de 2000 UI/día de vitamina D para alcanzar los valores deseables.

Un razonable límite superior de 25(OH) vitamina D, basado en los niveles del adulto joven saludable expuesto al sol, es 60 ng/ml.

Un metaanálisis de estudios en mujeres posmenopáusicas encontró una reducción significativa en fracturas de cadera y no vertebrales con la suplementación de vitamina D con dosis de 700-800 UI/día o mayores.

Además de los efectos esqueléticos de la vi-

vitamina D, varios estudios han mostrado su acción en el mejoramiento de la fuerza muscular, equilibrio y riesgo de caída.

El ejercicio regular con carga (por ejemplo, caminar 30-40 minutos por sesión) y los ejercicios de postura y de espalda por algunos minutos durante la mayoría de los días de la semana deberían ser promovidos a lo largo de la vida.

Los estudios que incluyeron mujeres posmenopáusicas tempranas mostraron que los ejercicios de fortalecimiento conducen a pequeños pero significativos cambios en la DMO. Un metaanálisis de 16 estudios y 699 sujetos mostró una mejoría del 2% en la DMO lumbar en el grupo que realizaba ejercicio en comparación con el que no.

En pacientes ancianas, estos ejercicios ayudan a disminuir la pérdida ósea atribuida al desuso, mejoran el equilibrio, aumentan la fortaleza muscular y finalmente reducen el riesgo de caída. Estos resultados serían tan importantes, o más importantes aún, que el efecto del ejercicio en la DMO.

Tratamiento Farmacológico

El tratamiento farmacológico se recomienda en:

- Mujeres posmenopáusicas con fractura vertebral osteoporótica o fractura de cadera.
- Mujeres posmenopáusicas con valores de DMO consistentes con osteoporosis (T-score $< -2,5$) en columna lumbar, cuello femoral o cadera total.
- Mujeres posmenopáusicas con puntaje de T-score de -1 a $-2,5$ y un riesgo de fractura a 10 años basado en el calculador FRAX de al menos 20% para fractura osteoporótica mayor o del 3% para cadera.

Durante el tratamiento, es apropiado reevaluar los objetivos terapéuticos y la elección de la droga, basado en el examen médico periódico y el seguimiento con densitometría.

La medición densitométrica tiene una utilidad limitada en la predicción de la efectividad de las drogas antirresortivas en la reducción

del riesgo de fractura. La reducción del riesgo de fractura con el tratamiento ocurre más rápidamente que los cambios densitométricos.

Un intervalo apropiado para repetir la densitometría en mujeres osteoporóticas en tratamiento es 1 a 2 años.

En mujeres posmenopáusicas que no requieren tratamiento es de poca utilidad repetir la densitometría antes de 2 a 5 años.

La medición rutinaria de los marcadores bioquímicos de recambio óseo en la práctica clínica generalmente no está recomendada.

Las fracturas vertebrales deben ser confirmadas mediante radiografías de columna de perfil o con VFA (*vertebral fracture assessment*) cuando se realiza la densitometría. La fractura vertebral se confirma cuando se observa una disminución de la altura vertebral anterior, media o posterior mayor del >20%.

Drogas antirresortivas

1) THM

La THM, incluyendo la tibolona y EEC/BZA, es efectiva en la prevención de la pérdida de masa ósea en mujeres posmenopáusicas.

La THM ha demostrado que disminuye de manera significativa el riesgo de fractura de cadera (34%), vertebral clínica (34%) y no vertebral (23%) en mujeres posmenopáusicas luego de 5 años de tratamiento.

La THM es el único tratamiento disponible con estudios aleatorizados controlados que prueban la eficacia en la reducción del riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas no seleccionadas por presentar riesgo de fractura y con *T-scores* en el rango normal a osteopénico.

La THM, incluyendo la tibolona, puede indicarse en mujeres posmenopáusicas con riesgo de fractura u osteoporosis menores de 60 años o dentro de los 10 años de la menopausia.

La iniciación de THM después de los 60 años con la indicación de prevención de fractura es considerada una segunda línea terapéutica y requiere el cálculo individual de la relación riesgo/beneficio, en comparación con las otras drogas aprobadas. Si la THM es elegi-

da, se debería utilizar la menor dosis efectiva.

Cuando la THM es discontinuada, la pérdida ósea puede ser rápida y el uso de otro agente terapéutico debería ser considerado para mantener la DMO.

2) Raloxifeno

Es un SERM aprobado tanto para la prevención como para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas (60 mg/día vía oral).

Reduce el riesgo de fractura vertebral, 30% en mujeres con fractura vertebral previa y 55% en aquellas sin fractura vertebral previa luego de 3 años de tratamiento. Su eficacia en la reducción de fractura de cadera y no vertebrales no ha sido documentada.

Reduce el riesgo de cáncer de mama invasor en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. No reduce el riesgo de enfermedad coronaria.

Aumenta el riesgo de trombosis venosa profunda de manera similar a lo observado con el uso de THM. Puede aumentar los sofocos y producir calambres.

La consideración de los riesgos/beneficios extraesqueléticos es importante cuando se indica esta droga.

3) Bisfosfonatos

Alendronato

Aprobado para la prevención (5 mg/día vía oral) y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (10 mg/día o 70 mg/semana vía oral).

Disminuye la incidencia de fracturas vertebrales y de cadera 50% en pacientes con fractura vertebral previa o con osteoporosis de cadera luego de 3 años de tratamiento y 48% las fracturas vertebrales en pacientes sin fractura vertebral previa.

Ibandronato

La presentación oral está aprobada para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (150 mg/mes). La presentación intravenosa (3 mg/3 meses) está aprobada para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica.

Reduce la incidencia de fractura vertebral 50% luego de 3 años, pero la reducción en el riesgo de fractura no vertebral no ha sido documentada.

Risedronato

Aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica (5 mg/día, 35 mg/semana, 150 mg/mes vía oral).

Disminuye la incidencia de fractura vertebral 41 al 49% y no vertebral 36% a los 3 años de tratamiento con una significativa disminución del riesgo dentro del año en pacientes con fractura vertebral previa.

Zoledronato

Aprobado para la prevención (5 mg/2 años intravenoso) y el tratamiento (5 mg/año intravenoso) de la osteoporosis posmenopáusica.

También indicado en la prevención de nuevas fracturas clínicas en pacientes que recientemente han tenido una fractura de cadera de bajo impacto.

Disminuye la incidencia de fracturas vertebrales 70% con una significativa reducción al año, fractura de cadera 41% y no vertebrales 25% a los 3 años de tratamiento en pacientes con osteoporosis (fractura vertebral prevalente u osteoporosis en cadera por DMO).

Los efectos adversos son similares para todos los bisfosfonatos orales e incluyen alteraciones gastrointestinales como dificultad en la deglución, esofagitis y gastritis.

Todos los bisfosfonatos pueden afectar la función renal y están contraindicados en pacientes con *clearance* de creatinina <30-35 ml/minuto (zoledronato <35 ml/minuto o falla renal aguda).

También se ha reportado inflamación ocular.

Se han reportado raros casos de osteonecrosis de mandíbula y fractura atípica de fémur con el uso prolongado de bisfosfonatos. El riesgo parecería aumentar con la duración del tratamiento por más de 5 años.

4) Denosumab

Es un anticuerpo totalmente humanizado contra el RANKL.

Aprobado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura (60 mg/6 meses vía subcutánea).

Disminuye la incidencia de fractura vertebral 68%, fractura de cadera 40% y no vertebrales 20% luego de 3 años de tratamiento.

Cuando el denosumab es discontinuado, la pérdida ósea puede ser rápida y debería considerarse el uso de otro agente terapéutico para mantener la DMO.

Drogas anabólicas

Hormona paratiroidea

La PTH (1-32), teriparatida, ha sido aprobada para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas con alto riesgo de fractura (20 g/día vía subcutánea).

Disminuye el riesgo de fractura vertebral 65% y no vertebrales 53% en pacientes con osteoporosis luego de un uso promedio de 18 meses.

Se recomienda no exceder la administración más de 18-24 meses.

Cuando el tratamiento es discontinuado, la pérdida ósea puede ser rápida y debería considerarse el uso de otro agente terapéutico para mantener la DMO. Es una práctica frecuente indicar una droga antirresortiva luego de la suspensión de la teriparatida.

Debido a que se ha observado un aumento de la incidencia de osteosarcoma en las ratas, su uso está contraindicado en pacientes con aumento de riesgo de osteosarcoma (enfermedad de Paget, antecedente de radioterapia), metástasis óseas, hipercalcemia, o antecedente de neoplasia esquelética.

Drogas de acción mixta

Ranelato de estroncio

Aprobado para el tratamiento y la prevención de la osteoporosis posmenopáusica (2 g/día vía oral). Debido a los efectos adversos cardiovasculares, su uso está limitado a aquellas pacientes que no pueden utilizar otras drogas aprobadas para el tratamiento de la osteoporosis.

Disminuye el riesgo de fractura vertebral 41%, no vertebrales 16% y cadera 36% luego de 3 años de tratamiento.

CONCLUSIONES

- Los datos son insuficientes para realizar recomendaciones definitivas acerca del uso combinado o secuencial de terapias anabólicas y antirresortivas.
- El tratamiento de la osteoporosis debe realizarse a largo plazo en la mayoría de las mujeres.
- Si un evento adverso relacionado con la droga ocurre, se deberá instituir el tratamiento adecuado, pero si persiste, podría requerir el cambio de agente terapéutico.
- La decisión de discontinuar o suspender el tratamiento se basará en el riesgo de fractura y en la respuesta a este. Se requiere un monitoreo cuidadoso, teniendo en cuenta la incertidumbre acerca de la seguridad del tratamiento farmacológico a largo plazo. El riesgo de fractura luego de la discontinuación del tratamiento no ha sido adecuadamente evaluado.

TRATAMIENTO NO HORMONAL

El recurso terapéutico más eficaz para el tratamiento de los sofocos es el uso de estrógenos. Sin embargo, aquellas mujeres que no pueden utilizarlos tienen la posibilidad de recibir otros productos no hormonales.

A continuación se detallan las situaciones en las que se indica o sugiere el tratamiento no hormonal.

- Sofocos leves.
- Contraindicaciones al tratamiento hormonal.
- Falta de respuesta al tratamiento hormonal.
- Intolerancia y/o no deseo de tratamiento hormonal.

Dentro de las estrategias terapéuticas podemos decir que contamos con agentes no hormonales farmacológicos y no farmacológicos.

Cuadro 1. Agentes no hormonales.

AGENTES NO HORMONALES	
FARMACOLÓGICOS	NO FARMACOLÓGICOS
β-alanina - oxacepam	Fitoestrógenos
Clonidina	Cimicífuga racemosa
PSICOFÁRMACOS:	
Paroxetina	
Sertralina	
Fluoxetina	
Venlafaxina	
Desvenlafaxina	
Citalopram	
Gabapentin	
Escitalopram	
Pregabalina	

Agentes no hormonales farmacológicos β-alanina/oxacepam

Es la asociación de un aminoácido (β-**alanina**), que actúa sobre la vasodilatación periférica, y una benzodiacepina (**oxacepam**), que tiene acción depresora a nivel del sistema nervioso central, en forma de administración oral, preferentemente por la noche y es de elección en mujeres con sofocos y trastornos del sueño. Se recomienda no administrarla por períodos prolongados sin supervisión médica por los potenciales peligros de dependencia física y psíquica de las benzodiacepinas a largo plazo.

Clonidina

Es un agonista 2-adrenérgico que actúa a nivel del sistema nervioso central, por lo que su mecanismo de acción disminuye la secreción de noradrenalina en el espacio sináptico. La dosis es de 150 g. Tiene mejores resultados en premenopáusicas (88%) y perimenopáusicas (60%) que en la posmenopausia (49%). Actualmente no es muy usado. En nuestro país no disponemos de esta droga en las dosis necesarias en terapia no hormonal para los sofocos.

Paroxetina

Pertenece al grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina. Se indica en dosis de 10 y 20 mg pero su eficacia para los SVM no supera el 50%.

Sertralina

La sertralina es un inhibidor de la recaptación de serotonina, se ha utilizado en mujeres con antecedente de cáncer de mama en dosis de 25, 50 y 100 mg pero sus resultados han sido controvertidos.

Venlafaxina/desvenlafaxina

Es un fármaco antidepresivo que actúa por inhibición de la recaptación de serotonina (en dosis bajas) y de norepinefrina (en dosis altas). Las dosis bajas de 37,5-75 mg/día son las que demostraron reducción de los sofocos hasta en el 66% acompañado muchas veces de una mejoría del estado depresivo. Está aprobado por la FDA en Estados Unidos para el tratamiento de sofocos en pacientes con antecedentes de cáncer de mama. En nuestra experiencia hemos obtenido hasta el 60% de mejoría en la sintomatología dentro de la primera semana de su uso. Está contraindicado en mujeres con hipertensión lábil.

La desvenlafaxina también se ha utilizado con buena respuesta en mujeres posmenopáusicas en dosis entre 100 y 150 mg.

Escitalopram

Es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, con efecto débil en la recaptación de noradrenalina y dopamina. Es un isómero de citalopram. Hay varios trabajos que muestran una eficacia de más del 65% en dosis entre 10 y 20 mg/día, tiene como ventaja una muy buena tolerancia. En nuestro medio hemos utilizado escitalopram en dosis meno-

res, de 5 mg/día con muy buena respuesta, por lo que en este momento la dosis inicial podría ser de 5 mg y luego aumentar a demanda siendo la dosis máxima de 20 mg.

Importante para tener en cuenta es el uso de antidepresivos en mujeres con antecedente de cáncer de mama.

Aproximadamente el 5 al 10% de las mujeres son pobres metabolizadoras de la CYP2D6, que es la enzima que convierte al tamoxifeno en su metabolito activo.

Algunos estudios prospectivos y retrospectivos han encontrado que las mujeres usuarias de antidepresivos tienen el 2 al 4% de aumento de riesgo de recurrencia de cáncer de mama.

Hasta disponer de más datos, las pacientes que estén tomando tamoxifeno para reducir su riesgo de recidiva por cáncer de mama deberían evitar el empleo simultáneo de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (IRSS), como fluoxetina, paroxetina y sertralina. Los antidepresivos más "seguros" desde este punto de vista son el citalopram, el escitalopram y la fluvoxamina.

Gabapentina

Es un anticonvulsivante de estructura similar al GABA cuyo mecanismo de acción no es claro aún, según los estudios logra una reducción de hasta el 70% en frecuencia e intensidad de sofocos. Se recomienda usar en dosis de 300 mg a 900 mg/día. Es una droga segura y efectiva usada en período corto.

Pregabalina

Es un antidepresivo de nueva generación similar a la gabapentina, se recomiendan dosis de 150 a 300 mg.

Cuadro 2. Resumen de los resultados de los estudios con los psicofármacos que se utilizan para síntomas vasomotores.

FÁRMACO	RESULTADO DE ESTUDIOS
CLONIDINA	REDUCCIÓN DEL Nº Y SEVERIDAD DE SOFOCOS EN EL 20% (VIA TRANSDERMICA) Y 10% (VO)
GABAPENTIN	POB GRAL: REDUCCIÓN DEL Nº Y SEVERIDAD DEL 54% VS. 31% PLACEBO (p=0.01) CA MAMA: REDUCCION DE SEVERIDAD EN UN 46% VS 15% PLACEBO (p=0.007)
PREGABALINA	REDUCCIÓN DEL Nº EN EL 65% VS. 50,1% PLACEBO(p=0.009)
FLUOXETINA	NO DIFERENCIAS CON PLACEBO
CITALOPRAM	NO DIFERENCIAS CON PLACEBO
ESCITALOPRAM	REDUCCIÓN DEL 47% VS. 33% PLACEBO REDUCCION SEVERIDAD 24% VS 14% PLACEBO
SERTRALINA	POB GRAL: NO DIFERENCIAS CON PLACEBO CA MAMA: REDUCCION 50% vs. 27% PLACEBO
PAROXETINA	POB GENERAL: REDUCCIÓN 40% VS 13% PLACEBO CA MAMA: REDUCCION 62% VS 37% PLACEBO
VENLAFAXINA	REDUCCIÓN DE SÍNTOMAS DEL 33 AL 66%

Agentes no hormonales no farmacológicos

Fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos derivados de las plantas que poseen una acción estrogénica débil. El grupo más estudiado son las isoflavonas, principalmente derivadas de la soja: genisteína y dadzeína.

Se consideran suplementos dietarios y son de venta libre. Si bien han demostrado respuestas favorables en un grupo de mujeres, su eficacia no supera el 30% al 40%. Estructuralmente son similares al estradiol (E2). Circulan mayormente como forma conjugada (inactiva), lo que hace que su acción sea 100 a 500 veces menor que la de los E naturales.

También se incluye en este grupo a la cimicífuga racemosa, hierba perenne proveniente de la familia *Ranunculaceae*, utilizada por nativos americanos para el alivio del dolor menstrual y durante el parto por sus propiedades sedantes. Los extractos de *cimicífuga* contienen glicósidos de triterpenos y ácidos fenólicos. El extracto seco de rizoma de *cimicífuga* comen-

zó a ser elaborado en Alemania a mediados de los años 50 y utilizado para el alivio de los síntomas climatéricos como alternativa a la terapia de reemplazo. Su mecanismo de acción no está claramente definido, y si bien no se le conocen interacciones medicamentosas, no está recomendado su uso concomitante con TRH.

Un dato importante para tener en cuenta es que tanto los fitoestrógenos (cualquiera de ellos) como la cimicífuga racemosa están contraindicados en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.

CONCLUSIONES

- El abordaje del tratamiento del climaterio comprende un amplio espectro de posibilidades terapéuticas desde la elección de la TH hasta medidas generales de prevención y cambios de los hábitos de vida. Siempre se puede hacer algo al respecto y el ginecólogo tiene la oportunidad única de poder contribuir para mantener y/o mejorar la calidad de vida de la mujer que transita esta

etapa crucial de la vida.

- La elección del tratamiento, si fuese necesario, deberá adecuarse al perfil individual de la mujer y su problemática, y su continui-

dad o interrupción dependerá del mantenimiento de los beneficios, de la aparición de efectos adversos y/o de la preferencia de la mujer.

BIBLIOGRAFÍA SUGERIDA

- Bruyniks N, Nappi RE, Castelo Branco C, de Villiers TJ, Simon J. Effect of ospemifene on moderate or severe symptoms of vulvar and vaginal atrophy. *Climacteric* 2016; 19(1):60-5.
- Canonico M, Oger E, Plu Bureau G, Conard J, Meyer G, Lévesque H y cols. Hormone therapy and venous thromboembolism among postmenopausal women. Impact of the route of estrogen administration and progestogens: the ESTHER Study. *Circulation* 2007; 115:840-5.
- Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, Lindsay R. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359-2381.
- de Villiers TJ, Gass MLS, Haines CJ, Hall JE, Lobo RA, Pierroz DD, Rees M. Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy *Climacteric* 2013; 16:203-204.
- de Villiers TJ, Hall JE, Pinkerton JV, Cerdas Pérez S, Rees M, Yang C, Pierroz DD. Revised Global Consensus Statement on Menopausal Hormone Therapy. *Climacteric* 2016; 19(4):313-315.
- EMAS position statement: Non-hormonal management of menopausal vasomotor symptoms.
- Grady D, Herrington D, Bittner V y cols. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS II). *JAMA* 2002; 288:49-57.
- Grodstein F, Manson JE, Stampfer MJ. Postmenopausal Hormone Use and Secondary Prevention of Coronary Events in the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 2001; 135:1-8.
- Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J y cols; HABITS Study Group. Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:475-82.
- Hulley S, Furberg C, Baret Connor E y cols. Non cardiovascular Disease Outcomes During 6.8 Years of Hormone Therapy. Heart and Estrogen-Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). *JAMA* 2002 July 3; 288:58-66.
- Hulley S, Grady D, Bush T y cols. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS). Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280:605-13.
- IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016; 19:109-150.
- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). *Osteoporos Int* 2012.
- Kenemans P y cols. LIBERATE Study Group. Safety and efficacy of tibolone in breast-cancer patients with vasomotor symptoms: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2009 Feb; 10(2):135-46.
- Kenemans P y cols. Safety of tibolone in the treatment of vasomotor symptoms in breast cancer patients design and baseline data 'LIBERATE' trial. *Breast* 2007 Dec; 16Suppl 2:S182-9.
- MacLennan AH, Henderson VW, Paine BJ y cols. Hormone therapy, timing of initiation, and cognition in women aged older than 60 years: the REMEMBER pilot study. *Menopause* 2006; 13:28-36.

- Management of osteoporosis in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17(1):25-54.
- Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2013 Sep; 20(9):888-902.
- McKenzie y cols. Metabolic, Inflammatory and Haemostatic Effects of a Low-Dose Continuous Combined HRT in Women Diabetes: Potentially Safer with respect to Vascular Risk? *Clin Endocrinol* 2003; 59(6).
- Meta-analysis: effect of hormone-replacement therapy on components of the metabolic syndrome in postmenopausal women. *Diabetes Obes Metab* 2006; 8(5):538-54.
- Mintziori G, Lambrinoudaki I, Goulis DG, Ceausu I, Depypere H, Erel CT, Pérez López FR, Schenck Gustafsson K, Simoncini T, Tremolieres F, Rees M. *Maturitas* 2015 Jul; 81(3):410-3.
- NAMS. Estrogen and progestogen use in postmenopausal women: 2010 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2010; 17:242-255.
- Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, Atkinson S, Brown JP, Feldman S, Hanley DA, Hodsman A, Jamal SA, Josse RG, Kaiser SM, Kvern B, Siminoski K, Leslie WD; for the Scientific Advisory Council of Osteoporosis Canada. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Osteoporosis in Canada: Background and Technical Report. 2010.
- Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, Kellogg Spadt S, Simon JA, Goldstein JA, Kingsberg SA. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health* 2013 Jul 29; 5:437-47.
- Pastore LM, Carter RA, Hulka BS, Wells E. Self-reported urogenital symptoms in postmenopausal women: Women's Health Initiative. *Maturitas* 2004; 49:292-303.
- Position Statement. Non hormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society. 2015 Nov; 22(11):1155-72.
- Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE y cols. Postmenopausal hormone therapy and risk cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007; 297:1465-77.
- Santen RJ y cols. Postmenopausal Hormone Therapy: An Endocrine Society Scientific Statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:S1:S1-S66.
- Schierbeck LL y cols. Effect of hormone replacement therapy on cardiovascular events in recently postmenopausal women: randomised trial. *BMJ* 2012; 345:e6409.
- Schurman L, Bagur A, Claus Hermberg H, Messina O, Negri AL, Sánchez A, González C, Diehl M, Rey P, Gamba J, Chiarpenello J, Moggia MS, Mastaglia S. Guías 2012 para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. *Medicina (Buenos Aires)* 2013; 73:55-74.
- Shifren JL, Gass ML y cols. NAMS Recommendations for Clinical Care of Midlife Women. *Menopause* 2014; 21(10).
- Shumaker SA, Legault C, Rapp SR y cols. (WHIMS Investigators). Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study; a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289:2651-2662.
- Sturdee DW, Panay N, en nombre del Grupo de Redacción de la Sociedad Internacional de Menopausia. Recomendaciones para el manejo de la atrofia vaginal posmenopáusica. 1 de octubre, 2010.
- Sturdee DW, Ulrich LG, Barlow DH, Wells M, Campbell MJ, Vessey MP y cols. The endometrial response to sequential and continuous combined oestrogen/progestogen replacement therapy. *Br J Obstet Gynecol* 2000; 107:1392-1400.
- Sturdee W y cols. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011; 14:302-320.
- The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen/progestin intervention (PEPI) trial. *JAMA* 1995; 273:199-208.

- Traczek C, Oger E, De Jonage Canonico MBY, Plu Bureau G, Conard J, Meyer G y cols. for the Estrogen and Thromboembolism Risk (ESTHER) Study Group. *Circulation* 2005; 112:3495-500.
- Tremollieres y cols. EMAS position statement: Managing menopausal women with a personal or family history of VTE. *Maturitas* 2011; 69:190-193.
- Vickers MR, MacLennan AH, Lawton B y cols. Main morbidities recorded in Women's International Study of long Duration Oestrogen after Menopause (WISDOM): a randomized controlled trial of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *BMJ* 2007; 335:239.
- Watts N, Bilezikian J y cols. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for The Diagnosis and Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *Endocrine Practice* 2010; 16(3):1-37.
- Wells M, Ulrich LG, Sturdee DW y cols. Effect on the endometrium of long term treatment with continuous estrogen-progestogen replacement therapy. *Br J Med* 2002; 325:239.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results From the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002 Jul; 288:321-33.