

Revista de la Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil



Órgano oficial de la Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil
afiliada a la Federación Internacional de Ginecología Infanto Juvenil

damssel®

Drospirenona 3 mg
Etinilestradiol 0.03 mg

El hallazgo anticonceptivo

PRESENTACIÓN
COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS
x28

- Confiabilidad y seguridad anticonceptiva.¹
- Adecuado control de ciclo.¹
- Disminuye o no modifica el peso corporal.^{1,2}
- Menor tensión mamaria y retención de líquidos.²
- Protege al hueso.³
- Significativa mejora de todos los parámetros evaluados como indicadores de satisfacción sexual.⁴



Para más información
sobre DAMSEL®
visite www.gador.com.ar

IOMA
Instituto de Obstetricia y Ginecología

Referencias: 1. Huber J et al; Efficacy and tolerability of a monophasic oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone; Eur J Contracep Reprod Health Care 2000; 5:25-34. 2. Foidart JM; Added benefits of drospirenone for compliance; Climateric 2005 (Suppl 3); 8: 28-34. 3. Paoletti AM et al; Short-term variations in bone remodeling markers of an oral contraception formulation containing 3 mg drospirenone plus 30 µg of ethinylestradiol: observational study in young postadolescent women; Contraception 2004; 70:293-298. 4. Caruso S et al.; Prospective study on sexual behavior of women using 30 µg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone oral contraceptive; Contraception 2005; 72: 19-23.
Fecha última revisión ANMAT: Sept. 2012

 **Gador**
Ginecología



Revista de la Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil

Miembro integrante de la Federación Internacional de Ginecología Infanto Juvenil (FIGIJ)

Miembro integrante de la Asociación Latinoamericana de Obstetricia y Ginecología de la Infancia y Adolescencia (ALOGIA)

Miembro adherente de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO)

COMISIÓN DIRECTIVA - PERÍODO 2019 - 2020

Presidente	Dra. Elisabeth A. Domínguez
Vicepresidente	Dra. Viviana Cramer
Secretaria	Dra. Silvia Bonsergent
Tesorera	Dra. Alejandra Martínez
Protesorera	Dra. Andrea Di Fresco
Directora de Publicaciones	Dra. Laura Cesarato
Subdirectora de Publicaciones	Dra. Mariela Orti
Secretaria de Actas	Dra. María Laura Lovisolo
Vocales	Dra. Sandra Magirena Dra. Sandra Vázquez Dra. Dolores Ocampo Dra. Clara Di Nunzio Dra. Myriam Bonifacio
Vocal suplente	
Revisores de Cuentas	Titular: Dra. Cecilia Zunana Suplente: Dra. Soledad Matienzo
Escuela de Posgrado SAGIJ	Directora Ejecutiva Dra. Miriam Salvo Subdirectora Dra. Andrea Di Fresco Asesor Académico: Prof. Dr. José María Méndez Ribas (Universidad de Buenos Aires)

COMISIÓN CIENTÍFICA - PERÍODO 2019 - 2020

COORDINADORA Dra. Lucía Katabian

INTEGRANTES

Prof. Dr. José María Méndez Ribas	Dra. Gabriela Perrotta	Dra. Paula Califano
Dra. Eugenia Trumper	Lic. Ana Tropp	Dra. Mercedes Fidalgo
Dra. Inés de la Parra	Lic. Hilda Santos	Dra. María del Carmen Tinari de Platini
Dra. Beatriz Pereyra Pacheco	Dra. Miriam Salvo	Dra. Patricia Riopedre
Dra. Carlota López Kaufman	Dra. Mirta Gryngarten	Dra. Marisa Labovsky
Dra. Silvia Oizerovich	Dra. Gabriela Kosoy	Dra. Dora Daldevich
Dra. Analía Tablado	Dra. Anahí Rubinstein	

COMITÉS - PERÍODO 2019 - 2020

COMITÉ DE ÉTICA

Dra. Eugenia Trumper
Dra. Inés de la Parra
Dra. Beatriz Pereyra Pacheco
Dra. Analía Tablado
Lic. Hilda Santos
Dra. Mercedes Fidalgo

COMITÉ PAGINA WEB

Asesoría
Dra. Carlota López Kaufman
Coordinadoras Página Web
Dra. Andrea Di Fresco
Dra. Myriam Bonifacio

Colaboradoras
Dra. Clara Di Nunzio
Dra. María Zabalza
Dra. Cecilia Zunana

COMITÉ EDITORIAL

Asesoría
Dra. Carlota López Kaufman
Coordinadoras
Dra. Laura Cesarato
Dra. Mariela Orti
Colaboradoras
Dra. Clara Di Nunzio
Dra. María Zabalza
Dra. Cecilia Zunana

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

Dra. Marcela Bailez
Dr. Enrique Berner
Dra. Graciela Lewitan
Prof. Dr. José M. Méndez Ribas
Dra. Graciela Ortiz

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

Dr. Enrique Pons (Uruguay)
Dra. Estela Conselo (Uruguay)
Dra. Inés Martínez (Uruguay)
Dr. Rodolfo Gómez (Uruguay)
Dra. Débora Laufer (Uruguay)
Dr. Carlos Guida (Chile)

Dr. Johannes Bitzer (Suiza)
 Dra. Dvra Bauman (Israel)
 Dra. Lilian Herter (Brasil)
 Dr. Germán Salazar (Colombia)

COMITÉ DE CERTIFICACIÓN Y RECERTIFICACIÓN

Prof. Dr. José María Méndez Ribas
 Dra. Miriam Salvo
 Dra. Mirta Gryngarten
 Dra. Anahí Rubinstein
 Dra. Paula Califano

COMITÉ DE DELEGACIONES

Dra. Sandra Magirena
 Dra. María Laura Lovisolo

COMITÉ IFEPAG

Dra. Viviana Cramer
 Dra. Silvia Bonsergent
 Dra. Gabriela Kosoy
 Dra. Marisa Labovsky
 Dra. Mariela Orti

COMITÉ INTERINSTITUCIONAL

Dra. Marisa Labovsky
 Dra. Gabriela Kosoy
 Dra. Inés de la Parra
 Dra. Eugenia Trumper
 Dra. Silvia Oizerovich
 Dra. Dora Daldevich

COMITÉ DE REDES SOCIALES

Dra. Marisa Labovsky
 Dra. Gabriela Perrotta
 Dra. Analía Tablado
 Dra. Laura Lovisolo
 Dra. Clara Di Nunzio

DELEGACIONES

PROVINCIA	CIUDAD/REGIÓN	RESPONSABLE	CARGO
Buenos Aires	Zona Norte	Melina Feder	Delegada
	Zona Oeste	Miriam Salvo	Delegada
		Myriam Bonifacio	Codelegada
	Zona Sur	Nélida Boscio	Consultora
	La Plata	Gisel Rahaman	Delegada
Catamarca		Paula Cundom	Codelegada
	Bahía Blanca	Anabel Bualó	Delegada
	San Fernando del Valle de Catamarca	Daniela Rebelo	Delegada
		Nora Matach de Correa	Codelegada
		Florencia Kiguel	Delegada
Chubut	Patagonia Atlántica	Gabriela Catellani	Codelegada
Córdoba	Córdoba	Margarita Fuster	Delegada
		Carolina Vera	Codelegada
Corrientes	Corrientes	--	--
Entre Ríos	Entre Ríos	Romina Spoturno	Delegada
		Emilia Bilen Beauche	Codelegada
Jujuy	Jujuy	Vanina Ricca	Delegada
		Silvina Del Frari	Codelegada
La Pampa	La Pampa	Andrea Sosa	Delegada
La Rioja	La Rioja	Andrea Davico	Delegada
Mendoza	Mendoza	María Cristina Zúñiga	Delegada
		Adriana Giaccaglia	Codelegada
Misiones	Misiones	Alicia Díaz	Delegada
		Cecilia Roses	Codelegada
Río Negro	Comahue	Mónica Borile	Delegada
		Lucía Puglisi	Codelegada
Salta	Salta	María de los Ángeles González	Delegada
		Constanza Saravia	Codelegada
San Juan	San Juan	Sandra Merino	Delegada
		Marta Borrego	Codelegada
San Luis	San Luis	Claudia Pérsico	Delegada
Santa Fe	Santa Fe	Gabriela Ragogna	Delegada
	Rosario	Patricia Arteaga	Delegada
		Gabriela Ferretti	Codelegada
Santiago del Estero	Santiago del Estero	María del Carmen Tinari de Platini	Delegada
Tucumán	Tucumán	María Fabiana Reina	Delegada
		María Cecilia Fernández Antruejo	Codelegada



SAGIJ | Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil
 Secretaría: Paraná 326, 9° piso "36"
 Ciudad de Buenos Aires – República Argentina
 Tel.: (54-11) 4373-2002
 E-mail: sagij@sagij.org.ar
 http://www.sagij.org.ar

Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)
 Arias 2624 (C1429OXT)
 Ciudad de Buenos Aires – República Argentina
 Tel.: (54-11) 4702-1011 / 4702-3911 / 4702-3917
 www.siic.salud.com



Revista de la **Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil**

Miembro integrante de la Federación Internacional de Ginecología Infanto Juvenil (FIGIJ)

Miembro integrante de la Asociación Latinoamericana de Obstetricia y Ginecología de la Infancia y Adolescencia (ALOGIA)

Miembro adherente de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO)

Volumen 27 - Número 2 - 2020

- 1 Autoridades
- 5 Editorial
Dra. Elisabeth A. Domínguez
- 6 Trabajo original
Adolescentes, salud sexual y reproductiva: perspectivas de matrones del Centro al Sur de Chile
Dr. Carlos Güida Leskevicius
- 14 Artículos de revisión
La fisiología de la menstruación: adquisiciones recientes y recaídas clínicas
Dra. Metella Dei, Dra. Pina Mertino
Barreras profesionales en la atención de adolescentes y en el respeto de sus derechos sexuales y reproductivos
Dra. Deborah Laufer
- 29 Casos clínicos
Síndrome de McCune-Albright: serie de casos
Dra. Tatiana Ckless Moresco Brenner, Dra. Liliane Diefenthaler Herter, Dra. Cristiane Kopacek
Macroadenoma hipofisiario
Dra. Silvia Bonsergent, Dra. Mariana Aziz
Síndrome de hemivagina obstruida y agenesia renal ipsilateral, complicado con hematocolpos. A propósito de un caso
Dra. Estela Conselo Pan, Dra. Gabriela Mishel Peñaherrera Cepeda, Dr. Mario Humberto Vásquez Peralta
- 42 Consideraciones sobre trabajos recomendados
Actualización sobre pubertad precoz en niñas
Dra. Teresa María Peña
- 48 Novedades
Resumen del Congreso Mundial de Ginecología Pediátrica y de la Adolescencia. Melbourne, Australia, 2019
- 51 Reglamento de publicaciones 2020

Estimados colegas

Les doy la bienvenida al nuevo número de la revista de la SAGIJ 2020, en este contexto tan particular que es la pandemia por el coronavirus 2019; es por ello que ponemos mucho foco en trabajar más y enriquecer la revista. Desde hace ya un año estamos trabajando con la Sociedad Iberoamericana de Información Científica en vías de lograr que nuestra revista sea indexada. Agradecemos también a todo el equipo de asesoría científica y dirección de publicaciones, con sus colaboradores, por el gran trabajo que realizaron en todo 2019.

En este número presentamos un resumen completo del Congreso Mundial de Ginecología Infanto Juvenil, que se llevó a cabo en diciembre de 2019 en Melbourne, Australia. Destacamos que la SAGIJ tuvo muy buenos resultados en todas las actividades, y compartimos con ustedes las exposiciones y el caso clínico que fue presentado en dicho congreso.

Este ejemplar contiene temas desarrollados por miembros del Comité Editorial Internacional, como la Dra. Metella Dei, el Dr. Carlos Güida, la Dra. Deborah Laufer, la Dra. Estela Conselo y la Dra. Liliane Herter.

Queremos contarles que después de julio de 2020 está programado un curso corto sobre Conceptos sobre Medicina Transgénero; los alentamos a inscribirse también en los otros cursos *on line* renovados: *Abuso Sexual Infantil, Ginecología Pediátrica, Salud Sexual y Salud Reproductiva en la Adolescencia: lo que debemos saber*, realizado en conjunto con AMAdA, y desde ya al Curso Intensivo Online, que ha tenido un gran éxito de inscriptos en 2019 y en 2020.

Destacamos la gran participación de las delegaciones provinciales durante 2019, y que frente a esta situación pandémica se pudo realizar la Jornada de la Delegación Rosario por medio de la plataforma Zoom, con gran participación de colegas.

Seguimos trabajando con gran entusiasmo para continuar con distintos eventos libres y gratuitos, que podrán seguir por medio de Zoom y Facebook Live durante estos meses.

¡Les dejo un afectuoso abrazo!

Dra. Elisabeth A. Domínguez
Presidente SAGIJ

Adolescentes, salud sexual y reproductiva: perspectivas de matrones del Centro al Sur de Chile

Adolescents, sexual and reproductive health: perspective of man-midwives from Central to the South of Chile

Carlos Güida Leskevicius¹

Resumen

Los matrones representan un 10% de quienes ejercen esta profesión en Chile, cuyo grado académico corresponde a Licenciado en Obstetricia y Puericultura. Ante la escasa bibliografía científica sobre los matrones en este país, se realizó un estudio exploratorio sobre opiniones de matrones ante temas relacionados con la salud sexual y reproductiva, en un contexto de cambios institucionales y culturales en torno de la agenda de género y derechos, y de aspectos sobre su ejercicio profesional. Se aplicó un cuestionario a quince matrones laboralmente activos en el sistema público, algunos de los cuales se desempeñan como docentes en universidades estatales, y trabajan en regiones que van del Centro al Sur de Chile. La investigación "Matrones del centro y sur de Chile: perspectivas sobre derechos reproductivos, paternidades y cuidado", no constituye un estudio sobre adolescentes. Si bien en él los matrones se refieren, en distintos tópicos –de manera espontánea o ante preguntas específicas–, acerca de la atención a este grupo etario. Estas menciones son escasas, esporádicas y sin mayor reflexión sobre los derechos vulnerados de las y los adolescentes. Los resultados muestran algunas percepciones y valoraciones sobre adolescentes en la consulta, en materia de interrupción del embarazo, acceso a la anticoncepción de emergencia, a la discriminación y la violencia obstétrica. Puede concluirse que los matrones chilenos constituyen un recurso para la atención de adolescentes, por lo que es imprescindible la formación y actualización en esta temática.

Palabras clave: matrones, salud sexual y reproductiva, adolescentes, derechos sexuales y reproductivos, anticoncepción de emergencia.

Summary

Man-midwives represent ten percent of those who practice this profession in Chile, whose academic degree corresponds to a graduate in Obstetrics and Childcare. Given the limited scientific literature on man-midwives in this country, an exploratory study was conducted on the views of man-midwives on issues related to sexual and reproductive health, in a context of institutional and cultural changes around the gender and rights agenda, and of aspects of their professional practice. A questionnaire was applied to fifteen man-midwives working in the public system, some of whom work as professor in state universities, and work in regions that go from the Center to the South of Chile. In the research "Man-midwives of Central and South Chile: perspectives on reproductive rights, parenthood and care", it does not constitute a study on adolescents. While in the same mentions are rare, sporadic and without much reflection on the violated rights of adolescents. The results show some perceptions and evaluations of adolescents in the clinical consultation, regarding the interruption of pregnancy, access to emergency contraception, discrimination and obstetric violence. It can be concluded that Chilean man-midwives are a resource for adolescent care, with training and updating in this area being essential.

Keywords: man-midwives, sexual and reproductive health adolescents, to sexual and reproductive rights, emergency contraception.

INTRODUCCIÓN

Según el censo de 2017, la población adolescente en Chile alcanza un total de 2 392 112 habitantes, y corresponde al 13.6% de la población total del país; el porcentaje de varones (6.9%) es

ligeramente superior al de mujeres (6.6%), y es mayor la población total de adolescentes de 15 a 19 años (7.0%) que la de 10 a 14 años (6.5%).¹

En el período en que se llevó a cabo el estudio, 67 000 personas tenían el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), con una prevalencia en el grupo de 15 a 49 años del 0.6% (0.5%-0.6%) y una incidencia de 0.33 por cada mil habitantes. Se estima que en 2017, las mujeres de 15 y más

¹. Doctor en Medicina, Universidad de la República, Uruguay. Prof. Asistente, Departamento de Atención Primaria y Salud Familiar, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago de Chile, Chile

años que viven con VIH alcanzan a 17 000 (26%), mientras que los hombres de 15 y más años llegan a 49 000 (74%).² Entre los adolescentes (15 a 19 años), las tasas que habían permanecido estables hasta 2015, mostraron en 2016 un aumento del 20% con relación al año precedente.³ Según la Encuesta Calidad de Vida y Salud 2015-2016 (ENCAVI, 2017), el 37% de los adolescentes de ambos sexos usa preservativo siempre, mientras que el 26.8% nunca lo hace, entre quienes han tenido relaciones en los últimos doce meses. Por su parte, en la Encuesta Nacional de Salud (ENS 2016-17),⁴ el uso de preservativo siempre, en los últimos 12 meses, en la población sexualmente activa de 15 a 24 años, resultó ser del 22.1%.

Según el Departamento de Estadísticas e Investigación en Salud (DEIS),⁵ la mortalidad materna en 2015 en el grupo de 15 a 19 años, alcanza 0.4 de razón de mortalidad materna según la edad.

Existen dificultades para contar con programas de educación sexual en el sistema educativo formal, con una insuficiente Ley 20418 y su reglamento vigente,⁶ así como con la ausencia de reglamentación de la Ley 21030 (aprobada durante el período del estudio), la cual permite la interrupción del embarazo por tres causales,⁷ y en la falta de avances en proyectos de ley que previenen la violencia obstétrica, entre otros tópicos. La continua caída de la fecundidad adolescente (53.5 nacimientos por cada mil mujeres) a 27.3 nacimientos por cada mil mujeres en 2017, con edades comprendidas entre 15 y 19 años, es uno de los puntos en consideración, por lo que es de interés la focalización del embarazo en adolescentes en las poblaciones vulnerables.⁸

El Informe sobre Brechas de Personal de Salud⁹ muestra que se encuentran inscriptos 10 235 matronas y 1128 matrones. Es decir que los matrones constituyen el 10% del total de profesionales inscriptos. Al ser los matrones una minoría dentro de su profesión, y por su particularidad de género en el campo de la atención en salud sexual y reproductiva, resulta de interés conocer sus valoraciones ante determinadas temáticas. Se describen las opiniones de matrones sobre la población adolescente consultante, en el marco de una investigación cuyo objetivo general ha sido explorar sus opiniones, en temáticas afines a su profesión, a las representaciones sobre hombres consultantes al cuidado paternal, desde la perspectiva de

género y los derechos. El presente trabajo resume los hallazgos específicos sobre adolescencia, es decir algunos tópicos que dan cuenta de la trascendencia de la adolescencia en el ejercicio profesional.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se trata de un estudio exploratorio, desde una estrategia de investigación cualitativa. Como en toda investigación cualitativa, existió la flexibilidad necesaria en su diseño y aplicación para hacer dialogar los aspectos teóricos, la metodología de indagación y los resultados que fueron surgiendo, resguardando criterios éticos y de calidad. El universo estuvo constituido por profesionales matrones, residentes en el Centro y Sur de Chile, que ejercían en actividades clínico-asistenciales, de gestión y académicas. Se elaboró un cuestionario con preguntas abiertas y cerradas que abarcaba distintos tópicos expresados en los objetivos específicos. Se envió el consentimiento informado y se aceptaron aquellos formularios que lo adjuntasen. En relación con la construcción de la muestra, en primer término se realizó una entrevista en profundidad a un matron con extensa trayectoria académica y clínica, apelando a la técnica de "bola de nieve". Dado el limitado número de matrones que expresaron interés en participar, se optó por una segunda estrategia: difusión de la convocatoria a través de la coordinación con el Colegio de Matronas y Matrones de Chile, con la Fundación Cultura Salud y con el Departamento de Obstetricia y Puericultura de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Durante un período de tres meses se recibieron catorce cuestionarios de los matrones que manifestaron su voluntad de participar en el estudio. Fue aceptada la totalidad, ya que cumplían los criterios de inclusión. El grupo focal constituido por cinco matrones residentes en las zonas Centro y Sur de Chile fue cancelado por los participantes el día previo a su realización. El estudio exploratorio solo refleja percepciones y argumentaciones de matrones residentes en las regiones Centro y Sur de Chile.

Características de la muestra

La muestra estuvo compuesta por quince matrones, residentes en regiones del Centro y Sur de Chile, con edades comprendidas entre 27 y

61 años, con un promedio de 41 años. Cursaron estudios de pregrado en universidades del Centro Sur y Sur de Chile. El período de obtención del título comprende de 1981 a 2015, seis de ellos se titularon en un período menor de diez años (2009-2015), mientras que cuatro lo hicieron hace más de veinticinco años (1981-1991). Cinco desarrollan su profesión en la Región de Los Lagos, dos en la Región de los Ríos, cuatro en la Región Metropolitana, dos en la Región de Valparaíso, uno en la Región del Maule y uno en la Región de Biobío. De acuerdo con la categorización que presenta el Ministerio de Salud, los matrones se desempeñan en las macrorregiones Centro, Centro Sur, Sur y Extremo Sur de Chile. Uno es titulado de médico cirujano, cinco cuentan con estudios de magíster y tres matrones, con diplomatura. La totalidad de los matrones trabajan en el sector público, y solo uno de ellos complementa en el sector privado su actividad laboral. Once se desempeñan en lo clínico-asistencial en el primer nivel de atención; uno, además en el secundario. Dos se desempeñan en el tercer nivel y dos de ellos desarrollan exclusivamente actividad académica. El ejercicio profesional de los matrones va desde un año hasta tres décadas. Solo cuatro matrones se dedican de manera exclusiva a la clínica. En lo referente a las creencias religiosas, siete de los quince matrones son cercanos al catolicismo, uno es evangélico, dos panteístas y cinco no adhieren a religión alguna. En lo relativo a su posicionamiento político, existe una dispersión en tendencias: uno de cada tres no define su postura en la clasificación clásica, siete se ubican entre la centroizquierda y la izquierda, uno en la centroderecha y dos en el centro. En la muestra hay una brecha sin titulaciones entre 2001 y 2009. Se encuentran seis matrones que han egresado hace menos de 10 años, con edades comprendidas entre los 27 y 36 años. La adhesión a lo religioso aumenta en el grupo de 40 a 61 años (titulados entre 1981 y 2001). Con relación a la edad y la identificación con el espectro político, en los de hasta 36 años predomina la pertenencia a la izquierda y la centroizquierda, mientras que en los de 40 y más, la indefinición es mayoritaria.

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

De los diferentes tópicos en los cuales ha explorado el estudio "Matrones del Centro y Sur de

Chile: perspectivas sobre derechos reproductivos, paternidades y cuidado", se han seleccionado aquellos que se focalizan en la población adolescente: la formación de posgrado en el campo de la salud sexual y reproductiva de los adolescentes, la mención espontánea de adolescentes al responder el cuestionario y las respuestas obtenidas a preguntas específicas sobre adolescencia.

Formación de posgrado en el campo de la salud sexual y reproductiva de adolescentes

Tal como establecen los objetivos de las principales escuelas de obstetricia y puericultura, en las cuales se titulan los matrones, se pretende contribuir al desarrollo científico y tecnológico desde un enfoque de promoción de la salud, a partir de los profesionales egresados. Por ejemplo, en el caso de la Universidad de Santiago se mencionan *"la atención, promoción y prevención de problemas de la salud sexual y reproductiva de la mujer en todas las etapas de su ciclo vital, como también del adolescente, hombre, familia y comunidad, y en la atención de salud del recién nacido"*.¹⁰ A pesar de ello, la perspectiva de género no es mencionada con suficiente énfasis en los perfiles de egreso de las escuelas de puericultura y obstetricia. Los cambios en la incorporación de la perspectiva de género son relativamente recientes en Chile, de manera tal que los matrones que han cursado su carrera una década atrás o antes, necesitan formación complementaria para integrar los derechos sexuales y reproductivos, la perspectiva de género, la diversidad y las masculinidades en su actuar profesional. Un estudio publicado que visualiza las barreras para la atención de adolescentes en materia de salud sexual y reproductiva, encontró que una de ellas es la escasa formación de los equipos de salud en atención y en consejería para este grupo etario.¹¹

Cabe recordar que la mayoría de los matrones registrados en la Superintendencia de Salud en 2015 son mayores de 34 años, y solo el 38% son menores de esta edad. Por lo tanto, una minoría ha sido susceptible de formación con perspectiva de género y derechos durante el pregrado. En los hechos, solo uno de los matrones entrevistados dice tener formación en salud sexual y reproductiva de adolescentes. En más de un caso, estos matrones manifiestan que es necesario tener ini-

ciativa personal y realizar una inversión financiera a los efectos de poder actualizarse. Si bien algunos se han visto beneficiados de cursos de posgrado en salud sexual y reproductiva y género, les ha resultado insuficiente o no se encuentran conformes con ellos. Ello se constata al preguntar sobre aspectos conceptuales en derechos sexuales y reproductivos.

“Sí, he recibido cursos en los que se han abordado estos tópicos, en diversas oportunidades y por diferentes organizaciones (Servicios de Salud, ONG, etcétera). En general, estas capacitaciones me han dejado con sentimientos encontrados, ya que a pesar de ser totalmente consciente de las inequidades de género que se producen a todo nivel y de la necesidad de corregir estas situaciones en la búsqueda de una mayor equidad, me cuesta «enganchar» con el discurso más o menos recurrente de las mujeres postergadas desde tiempo inmemorial por el sistema patriarcal. Si bien es cierto que este discurso corresponde a una situación objetiva a lo largo de la historia, creo que la búsqueda de mayores grados de equidad pasa por un cambio de enfoque que se centre justamente en la igualdad de género más que en la búsqueda de compensaciones actuales por discriminaciones del pasado.” (E8)

En las palabras de este matrn que ejerce en el Sur de Chile, con formacin catlica y que aprecia la carencia en su formacin en tpicos de sexualidad humana, reconoce la situacin de inequidad que viven las mujeres, y se posiciona sobre la necesidad de realizar un cambio de enfoque de gnero. Sin embargo, ante temticas cruciales en derechos sexuales y reproductivos, su opinin puede catalogarse como conservadora.

Otros realizan planteos sobre la calidad de los cursos recibidos y lo que necesariamente deberan saber en un mundo cambiante. Un matrn que se desempea al momento de la encuesta con un alto cargo universitario plantea:

“Como gnero, nada. Ni en los posgrados. Solo someramente algo de violencia domstica. Sobre gnero es algo que comienzo a leer hace un tiempo, por iniciativa propia.” (E5)

Mientras que otro matrn, desde la Regi de Los Lagos, y con ms de quince aos de profesin, asegura lo que es compartido en trminos similares por otros matrones:

“Cursos de formacin a nivel del Ministerio de Salud (MINSAL), a travs de plataformas electrnicas y

cursos locales, pero desde hace bastante tiempo que no tengo conocimiento de ms oferta que actualice esta formacin.” (E15)

Mencin espontnea a los adolescentes

En ms de cincuenta preguntas que contiene el cuestionario, la mencin espontnea a adolescentes es escasa, dado que en la realidad del ejercicio de la profesin las mujeres menores de 19 aos estn presentes en el primer nivel de atencin, ms all de las barreras en la atencin.

Uno de los aspectos refiere a la posible consulta de varones, donde se menciona a los adolescentes. Los adolescentes varones no resultan ser un grupo que consulte habitualmente en los centros de atencin y menos aun quienes a ellos los consultan; se desconocen propuestas como lo son los espacios amigables para adolescentes. Un matrn que tambin es titulado como mdico cirujano, da su opinin:

“Relativamente, y esto se demuestra por la escasa a nula participacin de los jvenes en los distintos niveles de atencin del servicio pblico; la oferta profesional de base insuficiente es absorbida completamente por los otros grupos etarios; ejemplo el adulto mayor.” (E7)

Existe un desencuentro, basado en la falta de un programa de salud sexual y reproductiva dirigido a los hombres en el sistema pblico –según mencionan los matrones– y que, ante una posible demanda de atencin, los propios mdicos desconocen si estos pueden o no consultar con un profesional, ya sea matrn o matrona. Lo afirma alguien desde la capital del pas:

“Los hombres se acercan con mucho miedo a la consulta, ya que no saben a quin acudir, tienen la noción de que la matrona o el matrn solo atiende a las mujeres, e incluso ello lo reafirman los propios colegas al no aceptar la atencin de hombres, por lo cual no reciben orientacin alguna, son derivados a medicina general, con poco tiempo para la consulta, y hasta el mismo mdico no sabe si la matrona atiende o no a hombres, entonces se va perdiendo en el sistema.” (E9)

Según un testimonio, parece que, si se abre la posibilidad de escucha y atencin, surgen demandas que van orientadas a prestaciones inexistentes para los hombres.

“Existe un grupo de pacientes que concurre a consultar por mtodos de barrera, pero que terminan

mostrando otras necesidades, como orientación en relación con disfunciones, acceso a esterilización masculina, y otros temas sobre sexualidad y salud reproductiva.” (E15)

La modalidad de consulta grupal en adolescentes es un aspecto que se destaca entre las repuestas, así como un acercamiento paulatino, buscando un lugar no creado. En palabras de un matróon de la Región de los Lagos:

“En muy escasas ocasiones, en general, si son adolescentes suelen aparecer en los últimos minutos de la jornada laboral, en grupos de tres o cuatro para animarse unos a otros y donde comienzan a divagar por diversos temas antes de llegar a la inquietud que traen de fondo. En estos casos habitualmente son atenciones no agendadas. Los varones adultos son más escasos aún y, por lo menos en mi experiencia, han sido personas que solicitan su hora y llegan de manera muy discreta, al comienzo están manifiestamente incómodos por estar con un profesional «de mujeres», pero si se logra un buen vínculo rápidamente esta incomodidad desaparece y presentan de manera clara sus inquietudes y necesidades. Repito que es lo que he vivido en contadas ocasiones.” (E8)

Es decir, hay una actitud de espera de los adolescentes varones, no hay una manifestación de una búsqueda activa, desde una perspectiva de promoción de la salud.

Cabe considerar que desde el Ministerio de Salud en Chile se viene fomentando la paternidad activa, haciendo referencia a la política intersectorial Chile Crece Contigo.¹² En las páginas de dicho documento se señala como uno de los objetivos la *“incorporación del padre en la supervisión de la salud infantil”*, y en la prevención: *“Favorecer la vigilancia y trayectoria del desarrollo biopsicosocial de niñas y niños a través del control de salud infantil con el fin de promover paternidad activa, pesquisar enfermedades prevalentes y detectar oportunamente retraso del desarrollo en menores de 10 años”*. Por una parte, entonces, hay un reconocimiento paulatino de nuevas temáticas y áreas de actuación profesional de los matrones, y por otra, resta aún el reconocimiento de estos profesionales varones a nivel global. Por citar un ejemplo, en *“El estado de las parteras en el mundo 2014”*, no existe una sola mención al hombre matróon (al menos en la versión en español), y es un documento oficial de las Naciones Unidas.¹³

Al explorar la influencia del posicionamiento filosófico, de creencias e ideología de los matrones en el ejercicio profesional, se puede observar un espectro amplio de opiniones. Algunos niegan intentar incidir en quien consulta, mientras que otros señalan que realizan un esfuerzo para intentar no hacerlo. Los menos aceptan una actitud proactiva de transmitir valores e ideas. Ello es muy importante ante las consultas de adolescentes y ante temáticas que resultan muy importantes. Un matróon permite aproximarse a la influencia de su formación, ya que actualmente se define como observante católico:

“Técnicamente, no cabe ningún tipo de influencia externa ajena a lo estrictamente profesional; sin embargo, a la hora de juicios de orden moral uno siempre está influido por las bases de crianza y voluntariamente adscritas; aquí la «objeción de conciencia» resulta ser la válvula de escape con la que se cuenta para estos casos.” (E4)

En el siguiente testimonio se puede observar cómo algunas situaciones habilitan al matróon a señalar, pero sin imponer. Aparecen las madres adolescentes, asociadas con los malos controles de embarazo y supuestas irresponsabilidades de las pacientes:

“Las filosóficas a veces sí, puedo decir mi opinión de manera respetuosa en algunos casos. Por ejemplo, madres adolescentes, malos controles de embarazo, irresponsabilidades de las pacientes... en esos casos suelo permitirme hacer cuestionamientos de sus conductas. Pero solo llego a eso, yo no impongo nada. Menos aún cosas religiosas, si no las terminaría mandando a la punta del cerro cada vez que la gente da gracias a un Dios inexistente por algo.” (E6)

Un segundo tópico donde se menciona a las adolescentes es la violencia obstétrica. En distintos momentos de su actuación, y en escenarios tales como salas de emergencias o salas de parto, han sido testigos directos o indirectos de la violencia obstétrica. Más allá de dos matrones que hacen un *mea culpa*, otros señalan que médicos y matronas serían los que ejercen violencia, en particular las colegas –matronas mujeres– de anteriores generaciones. Las vulnerables serían las pacientes de escasos recursos y las adolescentes. Cabe considerar que ningún matróon justifica la violencia obstétrica, ni señalan testimonios de hombres matrones ejerciendo la violencia obstétrica.

El involucramiento personal de uno de los matrones –a nivel judicial y en calidad de testigo– aparece en un testimonio, arriesgando probablemente su cargo laboral:

“Tengo el caso de una primigesta precoz que, en 2012, fue derivada por mí, con un síndrome hipertensivo del embarazo, a la maternidad de Talca en calidad de urgencia con resultado de traumatismo obstétrico múltiple del RN y fallecimiento del neonato. No se le informó ni a la madre ni a la familia las causas del deceso del neonato, aunque todo indica que se trató de un sufrimiento fetal agudo con aspiación masiva y la consecuente asfisia neonatal. Me involucré directamente en el proceso judicial que la familia lleva en contra del recinto hospitalario.” (E9)

Esta es una de las formas en que los matrones identifican como violencia obstétrica la falta de información trascendente a la mujer gestante.

En cuanto a espacios de atención para adolescentes, si bien se ha promovido en la última década la creación de consejerías para adolescentes y espacios amigables para la atención de adolescentes, los matrones mayoritariamente no reconocen su existencia. Reconocen la carencia cuando se les consulta frente a las diferencias en la atención entre mujeres y varones. Dos de ellos mencionan que atienden consultas con adolescentes, para realizar orientación en sexualidad y brindar preservativos y atención de infecciones de transmisión sexual. Se hace mención cuando se indaga sobre la accesibilidad a la atención según tramos etarios o sexo/género. En el caso de los adolescentes varones:

“Si bien siempre el número es reducido, los adolescentes concurren con mayor frecuencia. Igual, como hombre, no es tan fácil pedir hora con «la matrona» o al «programa maternal o de la mujer», recién ahora se habla del Programa de salud sexual y reproductivo.” (E4)

En el horizonte de los cambios que deberían implementarse, es decir qué aspecto modificaría en el sistema de salud para mejorar la calidad de vida y la atención de las personas consultantes, solo uno de ellos menciona a los más jóvenes. Por ejemplo, un matrn de 40 años, opina desde la Región del Biobío:

“Habilitar espacios y horarios para adolescentes, favorecer los permisos de los padres en sus trabajos, establecer compromisos con las parejas, mejorar las acciones en el domicilio de las usuarias.” (E10)

Un matrn que ya tiene más de tres décadas de ejercicio de la profesión plantea, desde la Región del Maule:

“Incentivar la incorporación activa de matronas y matrones en la correcta, oportuna y adecuada educación en afectividad y sexualidad de niños, niñas y adolescentes de nuestras comunidades como herramienta de prevención y pesquisa de abuso sexual.” (E4)

Respuestas a preguntas específicas sobre adolescencia

Se plantea la consulta de adolescentes y su acceso a la anticoncepción de emergencia. Indagados ante la situación hipotética de una adolescente de 14 años que les solicitase anticoncepción de emergencia, los matrones actúan o actuarían de manera dispar.

Algunos manifiestan conocer el decreto ministerial que permite la entrega de anticoncepción de emergencia a menores de 14 años, mientras que otros lo desconocen. El caso de mayores de 14 años surge en las respuestas, en ocasiones confundiéndolo con las menores de esa edad.

Si bien la mayoría brindaría esta prestación, la actuación de cada profesional difiere. Por ejemplo, en el caso de un matrn titulado hace más de dos décadas, académico y sin ejercicio profesional clínico, aparece su implicación afectiva.

“Después de una larga conversación, para ver el grado de madurez, creo que sí. Catorce años, a esa edad yo no discernía muy bien, pero discernía. Pienso en mi hija a los catorce años, caso a caso. Si piensa que no, debería buscar a otra persona.” (E5)

Es decir, no hay un posicionamiento desde el derecho de la adolescente, sino de su diagnóstico sobre la capacidad de discernir de la adolescente. En otro caso, ante dicha consulta y con un derecho de atención consagrado a nivel legal, se encuentra con el cuestionamiento moral por parte del matrn de la Región Metropolitana, joven que se define como ateo y que ha recibido formación en género y sexualidad en el pregrado:

“Actuaría normal, pero como decía en otro ítem, siendo adolescente trataría de que ella tenga una visión más allá de su vida, a modo de sugerencia, por ejemplo: oye, ¿y tú quieres estar a cargo de una persona siendo tan jovencita? ¿No te complica?, y trataría de que incorpore la prevención de embarazo o ITS según corresponda.” (E6)

Ello da cuenta de que lo manifestado en torno de influir en las decisiones, manifestado en otro ítem, puede no ser un acto consciente. En la práctica profesional de un matróon que ejerce en la Región de los Lagos, y con más de dos décadas de ejercicio profesional, se desvela la modalidad de actuar:

“Esta sí es una situación que se me ha presentado en más de una ocasión y lo que hago es acogerla, tratar de orientarla, le entrego la anticoncepción de emergencia con todas las indicaciones necesarias y dejo coordinada una cita con mejor disponibilidad de tiempo (generalmente aparecen como consultas «de pasillo») para poder iniciar un método anticonceptivo de manera regular. Si son de esa edad les sugiero también conversar con sus padres. Solo si son menores de 14 años (no me ha ocurrido) creo que me coordinaría con una asistente social del sector al que corresponde la adolescente para contactar a los padres y hacer la notificación correspondiente a la fiscalía, en todo caso, siempre entregaría la anticoncepción de emergencia. En general, mis colegas actúan de manera similar, tenemos algunas diferencias de criterio con algunas en el sentido de avisar o no avisar a los padres después de la atención, pero todo el estamento de matronas y matrones de mi comuna actúa de manera más o menos similar.” (E8)

La denuncia ante la fiscalía debería realizarse si existe sospecha de abuso sexual, pero no de manera sistemática. Es más, la citación a uno o ambos padres queda a criterio del profesional, tal como establece la reglamentación del Ministerio de Salud para menores de 14 años. Esto demuestra no solo el desconocimiento de la reglamentación, sino una actitud que no va en sintonía con la perspectiva de los derechos que el Estado pretende garantizar. Es justamente uno de los matrones que plantea no haber tenido posibilidades de formación y actualización. Se ve la diferencia en un matróon que es magíster en salud pública y se desempeña en el ámbito universitario:

“No tengo ningún problema en otorgar la receta o el medicamento. Creo que es un derecho, es justo y es necesario. No todos los profesionales actúan así y creo que es debido a sus condiciones personales, lo que creo que es inadecuado.” (E12)

La actuación apegada a la normativa aparece en otros dos testimonios, desde la Región de los Ríos a la Región Metropolitana, respectivamente. En ambos casos existió formación en derechos

sexuales y reproductivos durante el posgrado.

“Por decreto de ley del año pasado corresponde atenderla sin figura de apoyo, ya que es una situación de emergencia; luego, si la adolescente lo solicita, se informa a su adulto responsable.” (E1)

“Una adolescente de 14 años tiene todo el derecho legal de solicitar anticoncepción de emergencia y es mi deber acceder no solo al requerimiento sino también indagar en otras necesidades o requerimientos, por ejemplo, de exámenes de detección de infecciones o métodos anticonceptivos o incluso de denuncias por violencia sexual.” (E9)

Pero también dan cuenta de que otros colegas no actúan apegados a la norma, y un matróon plantea que su actuar no es el habitual. Se puede articular con el peso de los sistemas de valores e ideas de los matrones, ya abordados anteriormente:

“En mi caso soy partidario de entregar anticoncepción de emergencia a toda adolescente que me lo solicite sin mayor tardanza, como también orientarla para la utilización de anticoncepción permanente. Lamentablemente, no es la actitud de otros colegas.” (E10)

CONCLUSIONES

El presente estudio cualitativo y exploratorio denominado “Matrones del Centro y Sur de Chile: perspectivas sobre derechos reproductivos, paternidades y cuidado” ayuda a pensar en algunos tópicos de la atención en salud sexual y reproductiva. Esto, en un contexto de atención de la adolescencia en Chile, donde hay avances y desafíos para el sistema de salud en materia de salud sexual y reproductiva. Los matrones que se han involucrado en el estudio –profesionales que ejercen fundamentalmente en el primer nivel de atención, que se han formado en universidades públicas, y que ejercen en el sistema público– reconocen mayoritariamente las deficiencias en la formación de grado y posgrado en aspectos cruciales para la atención de adolescentes, lo que abarca desde la perspectiva de género y los derechos, hasta lo propio de la salud sexual y reproductiva. Al ser solo una décima parte del total de quienes ejercen esta profesión en el país, con una amplia hegemonía de mujeres, entienden que cumplen un papel importante en la atención. Colocando el foco en la adolescencia, y sumado a la carencia de formación y actualización, en el discurso de estos

quince matrones aparecen escasamente mencionados los adolescentes de ambos sexos. Incluso en temáticas en la cuales quienes integran este grupo etario son más vulnerables, esta ausencia es un hallazgo en la mayoría de las respuestas: sea en la atención a personas transgénero, sea en la orientación ante la despenalización del aborto por tres causales, sea en la violencia obstétrica. Eso podría interpretarse como un imaginario que posiciona a los matrones en la atención de una mujer consultante mayor de 20 años. Ello más allá de que, en la realidad, algunos reconozcan la atención de adolescentes. Cuando el cuestionario se centra en la atención de adolescentes de

14 años y su derecho al acceso a la anticoncepción de emergencia, surgen posturas dispares sobre la actuación profesional. De esa manera, pueden observarse testimonios que demuestran la actualización o desinformación respecto de la reglamentación sanitaria vigente en el país y los posicionamientos personales, lo cual influye en la ruta de la atención en la salud reproductiva de los adolescentes. Estos factores se suman a lo hallado en estudios sobre barreras en el acceso de los adolescentes a los servicios de atención y a otros aspectos del estudio general "Matrones del Centro y Sur de Chile: perspectivas sobre derechos reproductivos, paternidades y cuidado".

Referencias

1. Instituto Nacional de Estadísticas (INE) (2017). Disponible en: <https://www.ine.cl/estadisticas/sociales/demografia-y-vitales/demografia-y-migracion> (consultado 25/4/2020).
2. Cáceres K, Pino R. Estimaciones poblacionales sobre VIH en Chile 2017. SPECTRUM, ONUSIDA. Disponible en: <http://revinf.cl/index.php/revinf/article/view/321>. (consultado 20/4/2020).
3. Ministerio de Salud (MINSAL). Situación epidemiológica de las infecciones de transmisión sexual en Chile, 2016. Informe elaborado por Karen Cáceres Burton.
4. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud (ENS 2016-17). Primeros resultados. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/11/ENS-2016-17_PRIMEROS-RESULTADOS.pdf (consultado 20/4/20).
5. MINSAL. Departamento de Estadísticas e Investigación en Salud. Defunciones y razón de mortalidad materna según grupo etario, año 2015. Disponible en: http://www.deis.cl/wp-content/2017/gobCL-sitios-1.0/assets/SerieDefunciones_2000_2015.html (consultado 20/4/20).
6. Biblioteca Nacional del Congreso. Ley 21.030 que regula la despenalización de la interrupción voluntaria del embarazo en tres causales. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1108237> (consultado 20/4/20).
7. Biblioteca Nacional del Congreso. Ley 21.030 que regula la despenalización de la interrupción voluntaria del embarazo en tres causales. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=1108237> (consultado 20/4/20).
8. Rodríguez Vignoli J, Páez K, Ulloa C, Cox L. Reproducción en la adolescencia en Chile: la desigualdad continúa y urgen políticas activas. CEPAL/UNFPA. Serie Población y Desarrollo 2017; 116.
9. MINSAL. Informe sobre brechas de personal de salud por servicio de salud. Glosa 01, letra i. Ley de Presupuestos Año 2017. Disponible en: https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2015/08/Informe-Brechas-RHS-en-Sector-P%C3%BAblico_Abril2017.pdf (consultado 24/4/20).
10. USACH. Folleto Obstetricia y Puericultura. Disponible en: https://www.admision.usach.cl/sites/default/files/mallas_carreras/Obstetricia%20y%20Puericultura_0.pdf (consultado 22/4/20).
11. Rojas Ramírez G, Eguiguren Bravo P, Matamala Vivaldi MI, y col. Acceso a anticoncepción en adolescentes: percepciones de trabajadores de la salud en Huechuraba, Chile. Rev Panam Salud Pública 2017; 41: e77.
12. MINSAL. Orientaciones para la planificación y programación en red año 2015; Pp. 94-95, 2015. Disponible en: https://www.minsal.cl/sites/default/files/OPPR_2015.pdf (consultado 18/4/20).
13. UNFPA. El estado de las parteras en el mundo, 2014. Disponible en: <https://www.unfpa.org/es/featured-publication/el-estado-de-la-parteras-en-el-mundo-2014> (consultado 16/4/20).

La fisiología de la menstruación: adquisiciones recientes y recaídas clínicas

The physiology of menstruation: recent acquisitions and clinical relapses

Metella Dei,¹ Pina Mertino²

Resumen

La comprensión de las razones biológicas de la descamación del endometrio y los mecanismos fisiológicos subyacentes a la menstruación aún no se logra completamente. Las mujeres probablemente menstrúan como consecuencia de un proceso de decidualización espontánea que comienza en la fase secretora, independientemente de la implantación del embrión. Las investigaciones actuales sobre las etapas de destrucción y reconstrucción del endometrio y su dependencia hormonal implican grandes repercusiones clínicas. Por lo tanto, el objetivo de esta revisión es una descripción precisa del fenómeno menstrual y, a continuación, una actualización del impacto de estos conocimientos en ginecología pediátrica y de la adolescencia. Para empezar, revisamos la patogénesis y, sobre todo, el tratamiento del sangrado menstrual abundante, considerando el efecto específico de los fármacos propuestos en los mecanismos hemostáticos y en la reepitelización endometrial. Luego, dado que la menstruación implica el reclutamiento de células madre o progenitoras endometriales para regenerar el endometrio, proponemos algunas líneas de investigación que se basan en el estudio de estas células en fisiología y patología. Una hipótesis interesante vincula la presencia de células madre mesenquimáticas con la patogénesis compleja de los implantes endometriósicos, combinando la teoría de la menstruación retrógrada con la de la metaplasia celómica. Otra perspectiva interesante es la posibilidad de utilizar el endometrio y la sangre menstrual como una fuente de células madre para la medicina regenerativa, con primeras experiencias clínicas incluso en el campo de las afecciones ginecológicas.

Palabras clave: decidualización endometrial, sangrado menstrual abundante, células madre endometriales, patogénesis endometriosis, terapias celulares regenerativas.

Summary

The understanding of the biological reason of endometrial shedding and of the physiological mechanisms underlying menstruation is not yet fully reached. Human females menstruate probably because of a process of spontaneous decidualization that starts in the secretory phase independently of embryo implantation. Current researches on the steps of endometrial destruction and restoration and on their hormone dependence involve important clinical repercussions. Therefore, the aim of this revision is to provide an accurate description of the menstrual event and an update of the impact of this new knowledge in pediatric and adolescent gynecology. To start with, we review the pathogenesis and treatment of heavy menstrual bleeding, considering the specific effect proposed by some drugs on the hemostatic mechanisms and endometrial reepithelization. Then, considering that the menstruation imposes the recruitment of endometrial stem/progenitor cells to regenerate the endometrium, we propose a few research lines based on the study of these cells in physiology and pathology. An interesting hypothesis links the presence of mesenchymal stem cells to the complex pathogenesis of endometriotic implants, combining both the theory of retrograde menstruation and that of coelomic metaplasia. Another interesting perspective is the possibility of using the endometrium and the menstrual blood as a source of stem cells for regenerative medicine, with first clinical experiences involving also gynecological diseases.

Keywords: endometrial decidualization, heavy menstrual bleeding, endometrial stem cells, endometriosis pathogenesis, regenerative cell therapies.

INTRODUCCIÓN

El sangrado menstrual es, de hecho, la respuesta del organismo femenino a la caída de los ni-

veles de progesterona como consecuencia de la imposibilidad de implantación de un blastocisto. En el plan evolutivo solo muy pocos mamíferos comparten este fenómeno: la mayoría no tiene el sangrado y descamación cíclica de la mucosa uterina. Esta diferencia fue relacionada con el hecho de que nuestra especie inicia el proceso de

1. Ginecóloga. Endocrinóloga. Profesional independiente, Florencia, Italia

2. Ginecóloga. Centro di Ginecologia Infanzia e Adolescenza, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Florencia, Italia

decidualización, es decir de angiogénesis y diferenciación de las células del estroma en células epitelioides listas para responder a las señales del embrión, independientemente del hecho de que la concepción se haya producido o no. Es decir que el organismo femenino humano ha adquirido, con el tiempo, la posibilidad de reemplazar señales fetales en la activación y regulación de respuestas celulares específicas, especialmente dependientes de AMPc, y de transmitir genéticamente la adquisición.

Se ha planteado la hipótesis de que esta variante evolutiva es funcional para una mejor selección previa del implante del mismo embrión, así como para modular el grado de invasión de los tejidos fetales que, en la mujer, alcanzan la zona de unión entre el endometrio y el miometrio.¹ La descamación menstrual, por lo tanto, sería la consecuencia de esta adelantada modificación tisular y la caída en los niveles de progesterona que desencadena un proceso cíclico mensual de reparación y regeneración epitelial. Esta elección evolutiva condiciona también una alta plasticidad del endometrio en respuesta a eventos reproductivos.²

El objetivo de este artículo es, en primer lugar, ofrecer una actualización sobre el conocimiento de los mecanismos fisiológicos que inducen la decidualización endometrial, la siguiente descamación menstrual y reepitelización. Además, profundizar la repercusión clínica significativa en ginecología infantil y de la adolescencia de este campo de estudio, tales como el efecto de fármacos en los sangrados menstruales abundantes, y algunas perspectivas de investigación sobre patogénesis de la endometriosis pelviana y en el uso de células madre de derivación endometrial.

FISIOLOGÍA DEL ENDOMETRIO SECRETOR Y SANGRADO MENSTRUAL

En la fase secretora, las células epiteliales endometriales reducen significativamente la proliferación y la vascularización, y comienzan a liberar glucosa y aminoácidos en cavidades. En cambio, las células del estroma, unos 7 a 9 días después de la ovulación, comenzando por las perivasculares y en paralelo con el estímulo a la angiogénesis local (mediada por factores de crecimiento y retinoides), inician la decidualización; es decir que se transforman en células redondas, con citoplasma rico en glucógeno, y comienzan a

producir proteínas de adhesión, citoquinas, factores de crecimiento y hormonas. Proliferando, llegan dos días antes de la menstruación a ocupar aproximadamente dos tercios de la porción funcional del endometrio. Al comunicarse a través de "uniones *gap*" funcionan como un órgano endocrino, produciendo prolactina, proteína 1 de unión al factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-BP1) y pequeñas cantidades de gonadotropina coriónica humana (hCG).³ También producen algunas quimioquinas e interleuquinas⁴ y activan las células de la respuesta inmune innata, como los macrófagos, los mastocitos, las células dendríticas y las células *natural killers* (NK) uterinas, con función especializada para la estimulación de la angiogénesis decidual y el reconocimiento del trofoblasto embrionario.⁵ Además, las células deciduales expresan diversas proteínas activas en el sistema hemostático.

Tanto el estradiol como la progesterona son necesarios para la decidualización: el primero induce los receptores para la progesterona en fase proliferativa y estimula la replicación de las células del estroma. La progesterona, al interactuar con las vías de AMPc y con factores de crecimiento local,⁶ desempeña un papel clave en la transformación de las células estromales en células deciduales. Este efecto está mediado por ambas isoformas de receptores específicos (PR-A y PR-B),⁷ cuyas concentraciones en fase secretora se reducen en el endometrio funcional, persistiendo solo en la basal, con especial densidad en la región estromal perivascular. Se demostró, además, que una cierta proporción de andrógenos en el endometrio, producida también a partir de precursores suprarrenales circulantes, es fundamental para la diferenciación y la supervivencia de las células del estroma decidualizadas.⁸ Los receptores de glucocorticoides también están representados en el estroma endometrial,⁹ así como en la actividad de la 11 β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD-1), enzima que cataliza la producción local de cortisol. La progesterona también reduce la contractilidad de las células musculares lisas miometriales.

Cuando cesa la actividad funcional del cuerpo lúteo, la caída de los niveles de progesterona endometrial implica:

- El aumento del estado inflamatorio a nivel de las células deciduales, con aumento de las citoquinas, los neutrófilos, las células NK, los macró-

fagos, los mastocitos, las células dendríticas y las células T reguladoras. Estos cambios son reproducibles con la administración de antagonistas de la progesterona, como la mifepristona.¹⁰

- La vasoconstricción transitoria, pero intensa, de las arterias espirales presentes en la capa funcional, mediadas por la angiotensina II, ya no desactivadas por las aminopeptidasas endometriales,¹¹ por prostaglandina F_{2α} (PGF_{2α}) y endotelina-1, determina hipoxia progresiva con aumento de radicales libres que dañan la pared del vaso.

Al mismo tiempo, hay una activación de enzimas proteolíticas, leucocitos y metaloproteasas de la matriz (MMP), que están contenidas en los leucocitos y en el endometrio. Su producción es dependiente de los niveles de progesterona, pero su actividad tiene una fina regulación local, mediada por inhibidores tisulares específicos o no específicos.

En fase secretora tardía, en ausencia de señales de embarazo, aumentan rápidamente su actividad de degradación de la matriz extracelular, facilitando la migración celular, la descamación de la capa funcional y la nueva angiogénesis.¹² De 48 a 72 horas después de la caída de los niveles de hormonas producidas por el cuerpo lúteo, comienza el sangrado menstrual, que involucra toda la capa funcional endometrial. Sin embargo, se trata de un fenómeno autolimitante, porque varios sistemas de control se activan de inmediato. Entre estos, el aumento temprano de actividad de la 11β hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 1 endometrial con la formación local de cortisol que, con efecto paracrino, reduce la producción de citoquinas y otros mediadores del estado inflamatorio y estimula los macrófagos a producir factores angiogénicos que reparan el lecho vascular.¹³

La contención del sangrado comienza clásicamente gracias al factor de Von Willebrand, proteína multimérica que se adhiere a las fibrillas de colágeno subendotelial, captura las plaquetas de la circulación conectándolas con un receptor específico, y promueve la adherencia de estas a la pared y la liberación de los gránulos de factores agregados: es la hemostasia plaquetaria. Es probable que también las contracciones del miometrio subendometrial, dependiente de prostaglandina, participen en el vaciado de la cavidad y en una hemostasia mecánica inicial.

Posteriormente se activa la clásica cascada de coagulación, tanto en su forma intrínseca (a

partir de la misma superficie plaquetaria) como extrínseca (inducida por el daño tisular tanto del endotelio como de las estructuras celulares), que implica la deposición de trombina y la formación, siempre en la pared plaquetaria, de un coágulo más estable de fibrina que sella la luz vascular. Este proceso, a su vez, induce la activación de los mecanismos de fibrinólisis con el logro de un estado de equilibrio entre activación e inhibición del sistema fibrinolítico, como para mantener estable la extensión del coágulo intravascular.

De forma paralela a la reducción del sangrado se inicia la neoangiogénesis de las arterias espirales y la reepitelización endometrial, ambas ya presentes al segundo día del ciclo menstrual. De hecho, los mecanismos que determinan la hipoxia y el daño endotelial también activan la producción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por su sigla en inglés),¹⁴ de la angiotensina II y de otros factores angiogénicos.¹¹

La reparación del epitelio glandular comienza a partir de la capa basal por factores de crecimiento de derivación estromal y de células madre endometriales presentes especialmente en las regiones perivasculares. Se trata de células epiteliales que migran de los residuos glandulares y de células de origen mesenquimático capaces de diferenciarse en células epiteliales; esto explica la reepitelización rápida, sin consecuencias cicatrizantes y fibróticas. Alrededor del quinto día del ciclo comienza una fase de reparación dependiente de estrógenos, en respuesta al aumento signi-

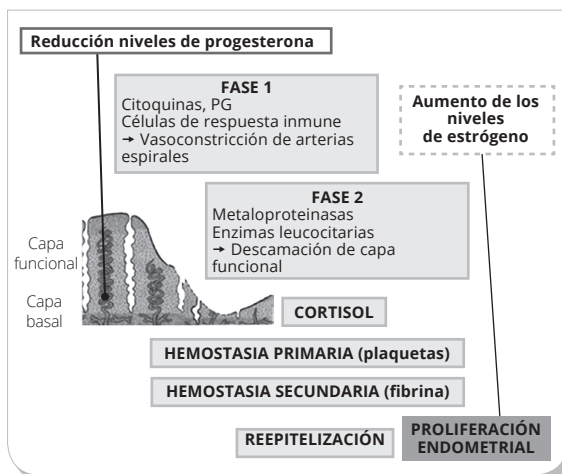


Figura 1. Representación esquemática de los principales mecanismos involucrados en el comienzo y el final del sangrado menstrual.

ficativo de la secreción de estradiol del ovario, con el consiguiente estímulo a la migración de células musculares lisas vasculares de la capa basal endometrial, neoangiogénesis y la subsiguiente proliferación epitelial y estromal¹⁵ con inducción de nuevos receptores esteroideos (Figura 1).

SANGRADO MENSTRUAL ABUNDANTE EN LA ADOLESCENCIA: ENFOQUE EN LAS POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS

La presencia de sangrado menstrual abundante en la adolescencia, definido como un sangrado de más de ocho días y una pérdida hemática de más de 80 ml por ciclo, es un cuadro relativamente frecuente, que afecta hasta al 37% de las jóvenes en los primeros años luego de la menarca.¹⁶

En la Tabla 1 resumimos las posibles patogénesis, excluyendo los marcos secundarios al embarazo y sus complicaciones: en este grupo de edad prevalecen las formas “no estructurales” de acuerdo con la clasificación FIGO.¹⁷

Se estima que en los primeros años luego de la menarca, las formas disfuncionales son la base de aproximadamente el 50% de los casos:¹⁸ en el caso de la anovulación, la falta de secreción de progesterona no permite la deciduización fisiológica de las células estromales en la fase secre-

tora que desencadena, y juntos regulan la pérdida hemática. También el exceso de andrógenos, como en el síndrome de ovario poliquístico, parece alterar el proceso de deciduización fisiológica en la fase secretora.¹⁹

Se estima que las diátesis hemorrágicas congénitas se presentan en aproximadamente el 10% de las adolescentes con sangrado menstrual abundante. Algunas coagulopatías congénitas, como las alteraciones cualitativas o cuantitativas de las plaquetas o uno de los diversos tipos de enfermedad de Von Willebrand que afectan la síntesis o la capacidad funcional de este factor y la estabilización del factor VIII circulante, interfieren con la etapa inicial de la hemostasia plaquetaria. El déficit de otros factores de la cascada de la coagulación y las desfibrinogenemias son mucho más raras y tienen un impacto prevalente en la estabilización del coágulo.

Entre las causas orgánicas, una de las más frecuentes es, probablemente, la adenomiosis: la prevalencia de signos ecográficos de adenomiosis difusa en mujeres jóvenes es de alrededor del 34%, aunque no siempre se asocia con sintomatología.²⁰ Dado que la adenomiosis es una lesión que se origina por la discontinuación de la interfaz entre la zona de unión del miometrio y el

Tabla 1. Afecciones más frecuentes de sangrado menstrual abundante en la adolescencia.

Formas no estructurales	
Disfunción ovulatoria	Inmadurez funcional Síndrome de ovario poliquístico
Coagulopatías congénitas	Cambios plaquetarios; déficit de factor de Von Willebrand; déficit de factores VII, VIII, IX, XI y XII; deficiencia de fibrinólisis
Coagulopatías adquiridas	Púrpura trombocitopénica idiopática, otras trombocitopenias, neoplasias hematológicas, aplasia de la médula ósea, infecciones por dengue, <i>Plasmodium vivax</i> , <i>Leptospira</i> , LAC+, hemofilia A autoinmune, hepatopatías (deficiencia de vitamina K)
Iatrogénica	Fármacos: anticoagulantes, salicilatos, corticosteroides epidurales, ISRS Anticonceptivos intrauterinos Suplementos: <i>Ginkgo biloba</i>
Otras causas	Hipotiroidismo, celiaquía, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de hipermovilidad articular benigna, diálisis
Formas estructurales	
Adenomiosis Endometritis (incluida la esquistosomiasis) Leiomioma submucoso Malformaciones arteriovenosas Quiste ovárico hemorrágico Tumores secretorios endocrinos Neoplasias uterinas	

ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; LAC+, anticoagulante lúpico +.

endometrio,²¹ es concebible una alteración en la función fisiológica del endometrio basal en la fase secretora y menstrual, así como una contractilidad miometrial reducida en quien la manifiesta, con sangrado menstrual abundante.

No todas las formas de menstruación abundante caen dentro de las alteraciones indicadas en la Tabla 1; es posible que también haya cuadros relacionados y variables individuales o familiares de respuesta inflamatoria endometrial, de actividades enzimáticas implicadas en el metabolismo esteroideo o en la coagulación, y de la angiogénesis local.^{22,23}

En particular, en los primeros años posmenarca se ha planteado la hipótesis de que la capacidad endometriometrial de responder a las hormonas ováricas con adecuada decidualización sea reducida, y esto se correlaciona con el riesgo más alto de preeclampsia en caso de embarazo. Se necesitaría de ciclos repetidos de crecimiento y descamación menstrual para restaurar el útero normorreactivo.²⁴

Las estrategias terapéuticas propuestas para el sangrado menstrual abundante son, a menudo, independientes de la patogénesis, aparte de enfermedades orgánicas raras con indicación quirúrgica o algunas opciones terapéuticas hematológicas específicas, tales como la desmopresina, o tratamientos de sustitución con concentrado de plasma o factores de coagulación recombinante, pero que son generalmente la segunda línea

en presencia de sangrado menstrual abundante como único síntoma. Por lo tanto, consideramos los medicamentos que tenemos disponibles a la luz del conocimiento actual de la fisiopatología del sangrado menstrual, dependiendo de situaciones de emergencia que los puedan requerir.

Por supuesto, en la eventualidad de una joven con anemia aguda e hipovolemia hay que poner en marcha las medidas necesarias para una adecuada estabilización hemodinámica (infusión de fluidos, como el Ringer lactato, y una eventual transfusión). Sin embargo, detengámonos en el análisis de los fármacos utilizados para reducir la magnitud del sangrado (Figura 2).

El primer tratamiento terapéutico de urgencia es el uso de antifibrinolíticos, como el ácido tranexámico (TXA) o el ácido ϵ -aminocaproico. El TXA es un análogo sintético de la lisina, cuyo principal mecanismo es la unión competitiva al sitio para el plasminógeno de la fibrina; probablemente también reduce la actividad de algunos activadores tisulares del mismo plasminógeno y, por lo tanto, inhibe su activación a plasmina; en concentraciones elevadas, bloquea la actividad de la plasmina. Como efecto neto reduce la fibrinólisis y estabiliza el coágulo de fibrina. La unión del TXA al plasminógeno es de 6 a 10 veces más potente que el ácido aminocaproico. Además, el TXA atenúa la respuesta inflamatoria.²⁵ Se calculó una reducción en el sangrado menstrual con el uso de TXA del 34% al 59%.²⁶ Dado que la biodisponibilidad

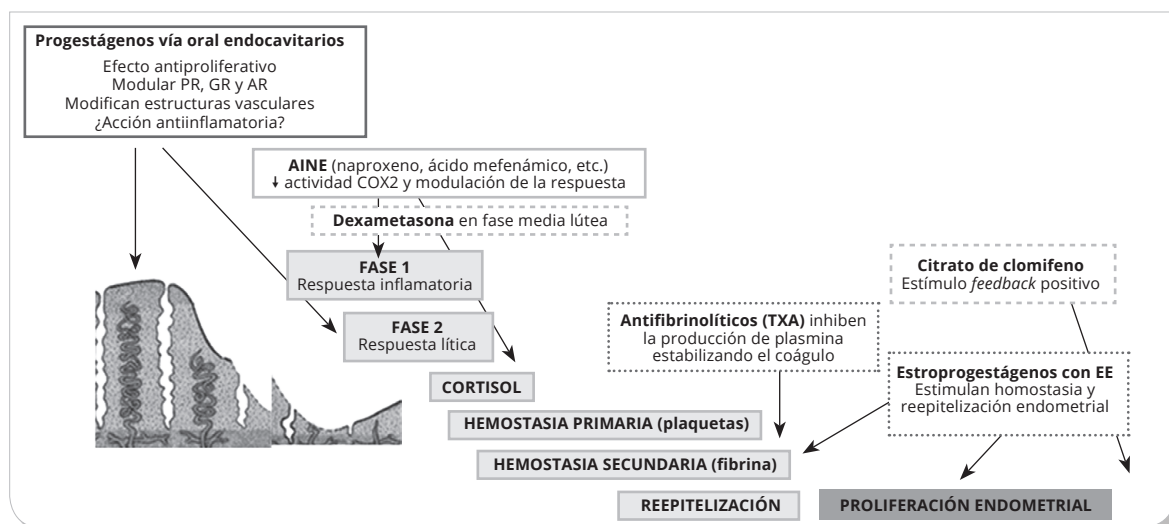


Figura 2. Principales mecanismos de acción de los fármacos utilizados para la terapia de flujos menstruales abundantes.

PR, receptor de progesterona; GR, receptor de glucocorticoides; AR, receptor de andrógeno; AINE, antiinflamatorios no esteroideos; COX, ciclooxigenasa; TXA, ácido tranexámico; EE, etinilestradiol.

del fármaco no excede el 50% y la vida media es de aproximadamente dos horas, la dosis debe ser entre 10 y 20 mg/kg dependiendo de la magnitud del sangrado, por lo menos cada 6-8 horas; también es más eficaz cuando se suministra en los primeros días del sangrado.

También la hemostasia hormonal es una buena opción terapéutica de urgencia en mujeres que no tienen contraindicaciones para los estrógenos, eventualmente asociada con el uso de antifibrinolíticos.

Generalmente se usan estrógenos-progestágenos combinados que contienen etinilestradiol (EE), que tiene una potente acción endometrial cuando no se metaboliza en estrona, como el estradiol tanto exógeno como endógeno. El EE aumenta la disponibilidad del factor de Von Willebrand y del factor VIII, que es un elemento clave en forma intrínseca de formación de fibrina. Por lo tanto, tiene un efecto promotor en las primeras etapas fisiológicas de la hemostasia; sin embargo, este tratamiento logra la máxima efectividad después de los primeros días de sangrado, cuando están presentes múltiples receptores esteroideos en el endometrio y, por lo tanto, tiene una poderosa acción de estímulo de las mitosis epiteliales. Las dosis propuestas en literatura son variadas, pero en adolescentes suelen ser suficientes de 40 a 60 µg de etinilestradiol (es decir, dos tabletas al día de una píldora monofásica) durante 3 a 4 días para reducir significativamente el sangrado. Luego, bajar a una píldora al día, continuando el tratamiento durante 35 a 40 días para distanciar la siguiente menstruación. Las preparaciones con estrógenos naturales, con estradiol asociado con dienogest o acetato de nomegestrol (NOMAC), ambos progestágenos con alta actividad progestativa endometrial, pueden usarse en caso de

hipermenorrea, pero no en urgencias, dado que alcanzan su efectividad después de los primeros meses de ingesta.^{27,28}

En mujeres con contraindicaciones a los estrógenos, por lo general se propone, incluso en condiciones de urgencia, el uso de un tratamiento con progestágenos en dosis media-alta. Usualmente se usan acetato de noretisterona (NETA), acetato de medroxiprogesterona (MPA) o NOMAC.

En la Tabla 2 resumimos las principales diferencias farmacológicas considerando la progesterona (P) como referencia. Dado que la actividad progestacional y la consecuente pseudodeciduización requieren la formación de receptores de progesterona que dependen de la producción de una cantidad mínima de estradiol endógeno, los efectos sobre el bloqueo del sangrado de esta estrategia son más lentos. Pero hay que subrayar que el NETA es metabolizado, entre 0.2% y 0.3%, en etinilestradiol;²⁹ 10 mg de NETA pueden determinar concentraciones hemáticas medias de EE iguales a 58 pg/ml, lo que corresponde, de hecho, a niveles comparables a una preparación estroprogestínica. Esto explica la mayor eficacia del NETA cuando los niveles estrogénicos son bajos, pero deja algunas reservas en presencia de contraindicaciones absolutas para la ingesta de estrógenos.

Además, se debe proponer un suplemento de hierro por vía oral, recordando que se ha demostrado que tomar varios días consecutivos dosis altas y con más de una administración diaria tiende a elevar los niveles de hepcidina, un péptido hepático que inhibe la salida de hierro por el enterocito y, por lo tanto, reduce la biodisponibilidad de la preparación. Así que, después de la primera semana, puede ser más eficaz reducir las dosis a 15-20 µg, minimizando también los posibles

Tabla 2. Características farmacológicas de los progestágenos más utilizados comúnmente para contener el sangrado menstrual.

Compuesto	Actividad progestativa	Actividad estrogénica	Actividad glucorticoidea	Vida media de eliminación (t ½ en horas)	Dosis
P	+	-	-	16-20	
MPA	++	-	±	12-17	20-10
NETA	+	+	-	9-11	20-10
NOMAC	++	-	-	40-50	10-5

P, progesterona; MPA, acetato de medroxiprogesterona; NETA, acetato de noretisterona; NOMAC, acetato de nomegestrol.

efectos secundarios gastrointestinales, y todavía favorecer una sola dosis. También se ha propuesto una ingesta en días alternos.³⁰

Las posibilidades terapéuticas en presencia de sangrado menstrual abundante, pero no hemorrágico, o como mantenimiento después de un episodio hemorrágico hacen uso de progestágenos intracavitarios (sistema intrauterino con levonorgestrel [SIU-LNG]) o de la vía oral: en este segundo caso, los ciclos largos (20-21 días por mes) son más eficaces que tomar el progestágeno solo en la fase lútea.³¹ El objetivo del tratamiento es el efecto inhibitorio sobre la proliferación de las células epiteliales endometriales a las que se agregan modificaciones estromales que varían según el tipo de progestágeno y, probablemente, también de la actividad glucocorticoidea o androgénica residual.

Para el uso de SIU-LNG (Mirena®, liberación 20 µg/24 h) se ha demostrado una menor expresión de receptores para estrógeno y progesterona, y una reducida producción por parte de las células endoteliales endometriales de activador tisular del plasminógeno, de hecho, mediada por el receptor de andrógenos.³² La actividad antiproliferativa también se demuestra con la elección de SIU-LNG (Blusiri®, liberación 12 µg/24 h),³³ cuya inserción es más fácil en las adolescentes.

Los progestágenos por vía oral tienen una eficacia ligeramente menor del uso intracavitario, pero pueden ser una alternativa más simple en los primeros años posmenarca, cuando la maduración completa del eje hipotálamo-hipófisis-ovario está aún en curso. Sin embargo, todos los progestágenos causan cambios en la producción de factores angiogénicos locales y, en consecuencia, en la microvascularización endometrial con supresión de la formación de arterias espirales y presencia de dilataciones vasculares que pueden causar sangrados intermenstruales.

Un enfoque particular propuesto para adolescentes con sangrados de probable origen disfuncional es el tratamiento con citrato de clomifeno, a una dosis de 50 mg/día por cinco días durante el ciclo de ataque, y del tercer al séptimo día de los siguientes tres ciclos.³⁴ Aunque el citrato de clomifeno tiene un efecto mínimo, incluso a nivel endometrial, el propósito de la efectividad de este esquema de tratamiento es la inducción de ciclos ovulatorios. Finalmente, se puede obtener una reducción del sangrado menstrual del 25% al 50%

mediante el uso de agentes antiinflamatorios no esteroides,³⁵ como ácido mefenámico, naproxeno sódico o flurbiprofeno, con efecto sinérgico sobre la posible dismenorrea. El mecanismo de acción es la reducción de la producción de prostaglandinas y mediadores de la respuesta inflamatoria. En comparación con la posibilidad de uso, se deben excluir las mujeres con diátesis hemorrágica o alergias al ácido acetilsalicílico (ASA) o a la proteína transportadora de lípidos (LTP), y debe considerarse la posibilidad de efectos secundarios gastrointestinales.

Está documentada la reducción del sangrado menstrual usando 0.5 mg de dexametasona dos veces al día durante cinco días en fase media lútea,³⁶ atribuible al aumento en los niveles endometriales de cortisol capaces de reducir la respuesta inflamatoria y estimular la neoangiogénesis; pero se trata más de un enfoque experimental que de una propuesta clínica.

PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN RELACIONADAS CON EL ESTUDIO DE LA FISIOPATOLOGÍA DE LA MENSTRUACIÓN

Endometriosis

Se sabe que la presencia de sangrado menstrual abundante y también de afecciones hemorrágicas congénitas³⁷ es un factor de riesgo para la aparición de endometriosis pelviana. Esto se debe a que el exceso de sangrado uterino retrógrado podría facilitar la implantación de tejido endometrial en el peritoneo, en presencia de mecanismos fisiológicos reducidos de retirada y eliminación, tales como los operados por células de la respuesta inmune y de las metaloproteasas.

Más allá de esta asociación, aunque significativa, debido a que la menstruación retrógrada en sí misma no explica la persistencia de brotes de endometrio ectópico, una corriente de investigación importante se ha enfocado sobre la posibilidad de que los implantes endometriales estén relacionados con la presencia de un alto número de células madre endometriales provenientes de la capa basal, con un elevado potencial de estímulo angiogénico.³⁸ Efectivamente, se ha demostrado que mujeres con endometriosis tienen, en la fase secretora, más células epiteliales progenitoras de la capa basal que, luego de ser aisladas, mantienen la capacidad de diferenciarse en endometrio ectópico.³⁹ La presencia de varios tipos de células

madre se ha demostrado en lesiones endometrióticas,⁴⁰ que también se caracterizan por resistencia a la progesterona, que es un elemento típico de las células estromales de los implantes ectópicos. Otra confirmación indirecta de la posible implicación de células madre o progenitoras en la endometriosis, es la prueba de que tanto la endometriosis profunda como los endometriomas están constituidos por tejido derivado de un único clon celular.^{41,42}

Incluso a nivel del mesotelio que cubre la cavidad abdominal-pelviana, se supone la presencia de células madre capaces de diferenciarse tanto en estroma como en epitelio. La posibilidad de una transformación metaplásica en implantes endometriales a partir de la serosa de origen celómico, explicaría el resultado de endometriosis también en mujeres con agenesia uterina con síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser.⁴³ También podría ser una explicación de los implantes de endometriosis pelviana ya presente antes de la menarca.⁴⁴

Con respecto a estos hallazgos anteriores a la aparición de sangrado menstrual, se ha sugerido la hipótesis de que el origen es un posible sangrado uterino neonatal debido a la privación de hormonas placentarias. Este sangrado está clínicamente presente en el 2% al 5% de las recién nacidas a término y en el 9% de aquellas nacidas postérmino; pero el resultado de sangre oculta es mucho mayor, y también se demostró la posibilidad de sangrado neonatal retrógrado.⁴⁵ La persistencia durante años de células madre y células progenitoras endometriales en el mesotelio peritoneal podría promover durante la maduración puberal, en presencia de un primer incremento en los niveles de estrógeno, la formación de los implantes endometrióticos.

Necesitamos más estudios para validar este tipo de proceso patogénico y, sobre todo, para comprender si es posible elaborar terapias eficaces dirigidas a la población perivascular de células madre estromales endometriales para inhibir la movilización, sin dañar la fertilidad futura.

TERAPIAS REGENERATIVAS

El endometrio, por lo tanto, puede ser una fuente de células madre al igual que la médula ósea, el tejido adiposo y el cordón umbilical. Se pueden recuperar células madre mesenquimales

endometriales mediante biopsias endometriales, en fase proliferativa, aproximadamente del quinto al decimocuarto día (eSC) o mediante extracción desde sangre menstrual (MenSCs), y luego identificadas con marcadores celulares específicos.⁴⁶ Estas células pueden activar la proliferación y la capacidad de migración de las células endometriales, inhibiendo la apoptosis y estimulando específicamente la síntesis proteica.⁴⁷

Además, las células madre endometriales han demostrado ser capaces de evolucionar también de acuerdo con otras formas de diferenciación tisular: osteogénica, condrogénica, miocardiogénica, adipogénica, neurogénica, pero también en tejido endotelial, células pancreáticas y células ováricas.^{48,49} Al revés, las células madre derivadas de la médula espinal y el cordón umbilical también han demostrado ser capaces de regenerar el endometrio.

Se están entonces ampliando las investigaciones sobre la posibilidad de regeneración de los tejidos a partir de las células madre endometriales. Estudios de experimentación animal en ratones en los que se había inducido una deficiencia ovárica prematura mediante busulfán, demostraron la posibilidad de trasplantar células madre provenientes de la sangre menstrual y su posterior diferenciación en células de la granulosa.⁵⁰

Se han demostrado efectos similares en ratas después del tratamiento con epirrubicina.⁵¹ No sabemos si la mejoría de la función ovárica se correlaciona con una transformación directa de las células trasplantadas en células ováricas o con un efecto paracrino con producción inducida de moléculas bioactivas capaces de promover la angiogénesis y la reparación de tejidos, de inhibir la fibrosis y de modular la respuesta inflamatoria e inmune.

Una aplicación terapéutica, siempre en el campo ginecológico, es la posibilidad de tratamiento para el síndrome de Ashermann, es decir la formación de sinequias intrauterinas como consecuencia de la endometritis por infecciones agudas o crónicas (esquistosomiasis, tuberculosis), o después de abortos o intervenciones en la cavidad uterina. El cuadro clínico implica amenorrea secundaria a daño endometrial debido a un déficit de reepitelización correlacionado con una prevalencia de fenómenos de necrosis y reabsorción tisular, en comparación con los reparadores. Existen diversas experiencias clínicas experimentales en muje-

res afectadas, utilizando tanto células madre de médula ósea como con plasma rico en plaquetas, pero también con células mesenquimales de derivación menstrual inyectadas por cateterismo arterial, o de forma transmiometrial o por infusión intrauterina. Se ha demostrado, si bien en un número limitado de mujeres, la posibilidad de restaurar la angiogénesis y también la función menstrual, aunque no de forma permanente.⁵²

También se están estudiando, en el campo de la infertilidad y para facilitar la reconstrucción de otros órganos y aparatos, terapias regenerativas que utilizan células madre extraídas de la sangre menstrual y el endometrio. El camino es prometedor, pero se necesitan estudios más extensos sobre varios modelos experimentales y ensayos clínicos subsiguientes de amplitud adecuada.

CONCLUSIONES

Debemos admitir que aún no conocemos los aspectos evolutivos ni los de los mecanismos tisulares o de la regulación paracrina de la menstruación, que puede ser inesperada para nosotros los ginecólogos. Pero, en realidad, la velocidad de la reepitelización endometrial, la especificidad de la transformación de las células mesenquimales en células epiteliales y la ausencia de fibrosis reparativa remiten a una secuencia finamente guiada de mecanismos tisulares aún por estudiar.

Tal vez incluso podríamos contar a las adolescentes que tratamos, cómo las menstruaciones, al parecer tan inútiles y molestas, no son en realidad solo un evento todavía algo misterioso, sino, sobre todo, un tesoro de células madre y, por lo tanto, un prometedor recurso para la salud.

Referencias

1. Emera D, Romero R, Wagner G. The evolution of menstruation: A new model for genetic assimilation. *Bioassays* 2012; 34(1):26-35.
2. Blanks AM, Brosens JJ. Meaningful menstruation. *Bioassays* 2013; 35(5): 412.
3. Schug S, Baunacke A, Goeckenjan M y col. Endometrial human chorionic gonadotropin (hCG) expression is a marker for adequate secretory transformation of the endometrium. *Arch Gynecol Obstet* 2019; 299(6): 1727-1736.
4. Zhang Y, Wang Y, Wang XH y col. Crosstalk between human endometrial stromal cells and decidual NK cells promotes decidualization in vitro by upregulating IL-25. *Mol Med Rep* 2018; 17(2): 2869-2878.
5. Zhang J, Dunk C, Croy AB y col. To serve and to protect: the role of decidual innate immune cells on human pregnancy. *Cell Tissue Res* 2016; 363(1): 249-265.
6. Neff AM, Yu J, Taylor RN y col. Insulin signaling via progesterone-regulated insulin receptor substrate 2 is critical for human uterine decidualization. *Endocrinology* 2020; 161(1).
7. Kaya HS, Hantak AM, Stubbs LJ y col. Roles of progesterone receptor A and B isoforms during human endometrial decidualization. *Mol Endocrinol* 2015; 29(6): 882-895.
8. Cloke B, Christian M. The role of androgens and the androgen receptor in cycling endometrium. *Mol Cell Endocr* 2012; 358: 166-175.
9. Bamberger AM, Milde-Langosch K, Löning T y col. The glucocorticoid receptor is specifically expressed in the stromal compartment of the human endometrium. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(10): 5071-5074.
10. Critchey HO, Kelly RW, Brenner RM y col. Antiprogestins as a model for progesterone withdrawal. *Steroids* 2003; 68: 1061-1068.
11. Mizutani S, Matsumoto K, Kato Y y col. New insight into human endometrial aminopeptidases in both implantation and menstruation. *Biochim Biophys Acta Proteins Proteom* 2020; 1868(2): 140332.
12. Grzechocinska B, Dabrowski FA, Cyganek A y col. Matrix metalloproteinases-2, -7 and tissue metalloproteinase inhibitor-1 expression in human endometrium. *Folia Histochem Cytobiol* 2018; 56(3): 133-140.
13. Thiruchelvam U, Maybin JA, Armstrong GM y col. Cortisol regulates the paracrine action of macrophages by inducing vasoactive gene expression in endometrial cells. *J Leukoc Biol* 2016; 99(6): 1165-1171.
14. Maybin JA, Hirani N, Brown P y col. The regulation of vascular endothelial growth factor by hypoxia and prostaglandin F2α during human endometrial repair. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(8): 2475-2483.
15. Babischkin JS, Bonagura TW, Udoff LC y col. Estrogen stimulates the human endometrium to express a factor (s) that promotes vascular smooth muscle cell migration as an early step in microvessel remodeling. *Endocrine* 2009; 35(1): 81-88.
16. Friberg B, Örnö AK, Lindgren A y col. Bleeding disorders among young women: a population-based prevalence study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; 85(2): 200-206.
17. Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Obstet Gynecol* 2018; 143: 393-408.
18. Rosen MW, Weyand AC, Pennesi CM y col. Adolescents presenting to the Emergency Department with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2020; 33(2): 139-143.
19. Younas K, Quintela M, Thomas S y col. Delayed endometrial decidualization in polycystic ovary syndrome; the role of AR-MAGEA11. *J Mol Med* 2019; 97: 1315-1327.
20. Pinzauti S, Lazzeri L, Tosti C y col. Transvaginal sonographic

- features of diffuse adenomyosis in 18-30-year-old nulligravid women without endometriosis: association with symptoms. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46(6): 730-736.
21. Guo SW. The pathogenesis of adenomyosis vis-à-vis endometriosis. *J Clin Med* 2020; 9: 485-490.
 22. Maybin JA, Critchley HO. Menstrual physiology: implications for endometrial pathology and beyond. *Hum Reprod Update* 2015; 21(6): 748-761.
 23. Biswas-Shivhare S, Bulmer JN, Innes BA. Endometrial vascular development in heavy menstrual bleeding: altered spatio-temporal expression of endothelial cell markers and extracellular matrix components. *Hum Reprod* 2018; 33(3): 399-410.
 24. Brosens I, Muter J, Gargett C y col. The impact of uterine immaturity on obstetrical syndromes during adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 2017; 217(5): 546-555.
 25. Ng W, Jerath A, Wasowicz M. Tranexamic acid: a clinical review. *Anesth Int Ther* 2015; 47(4): 339-350.
 26. Lumsden MA, Wedisinghe L. Tranexamic acid therapy for heavy menstrual bleeding. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 2089-2095.
 27. Yu Q, Zhou Y, Suturina L y col. Efficacy and safety of estradiol valerate/dienogest for the management of heavy menstrual bleeding: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled, phase III clinical trial. *J Womens Health* 2018; 27(10): 1225-1232.
 28. Weisberg E, McGeehan K, Hangan J y col. Potentially effective therapy of heavy menstrual bleeding with an oestradiol-norgestrel acetate oral contraceptive: a pilot study. *Pilot Feasibility Stud* 2017; 3: 18-24.
 29. Chu MC, Xhang X, Gentzschein E y col. Formation of ethinyl estradiol in women during treatment with norethindrone acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2205-2207.
 30. Moretti D, Goede JS, Zeder C y col. Oral iron supplements increase hepcidin and decrease iron absorption from daily or twice-daily doses in iron-depleted young women. *Blood* 2015; 126(17): 1981-1998.
 31. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Low C y col. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleedings. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 8: CD001016.
 32. Pakrashi T, Taylor JE, Nelson A y col. The effect of levonorgestrel on fibrinolytic factors in human endometrial endothelial cells. *Reprod Sci* 2016; 23(11): 1536-1541.
 33. Chai M, Su S, Dong B. Morphological and ultrastructural changes in human endometrium following low-dose levonorgestrel contraceptive intrauterine systems (LNG-IUS-12) 13.5 mg. *J Obstet Gynaecol India* 2015; 65(5): 323-327.
 34. Fulghesu AM, Magnini R, Piccaluga MP, Porru C. Ovulation induction in young girls with menometrorrhagia: a safe and effective treatment. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30(2): 117-120.
 35. Bofill Rodriguez M, Lethaby A, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 9: CD000400.
 36. Warner P, Weir CJ, Hansen CH y col. Low-dose dexamethasone as a treatment for women with heavy menstrual bleeding: protocol for response-adaptive randomized placebo-controlled dose-finding parallel group trial (DexFEM). *BMJ Open* 2015; 5: e006837.
 37. Mitri F, Casper RF. Endometriosis and mild bleeding disorders. *Fertil Steril* 2015; 103(4): 886-887.
 38. Leyendecker G, Herbertz M, Kunz G y col. Endometriosis results from the dislocation of basal endometrium. *Hum Reprod* 2002; 17: 2725-2736.
 39. Hapangama DK, Drury J, Da Silva L y col. Abnormally located SSEA1+/SOX9+ endometrial epithelial cells with a basal-like phenotype in the eutopic functional layer may play a role in the pathogenesis of endometriosis. *Hum Reprod* 2019; 34(1): 56-68.
 40. Cousins FL, Dorien FO, Gargett CE. Endometrial stem/progenitor cells and their role in the pathogenesis of endometriosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2018; 50: 27-38.
 41. WuY, Basir Z, Kajdacs-Balla A y col. Resolution of clonal origins for endometriotic lesions using laser capture microdissection and the human androgen receptor (HUMARA) assay. *Fertil Steril* 2003; 79 (Suppl1): 710-717.
 42. Yano Y, Jimbo H, Yoshikawa H y col. Molecular analysis of clonality in ovarian endometrial cysts. *Gynecol Obstet Invest* 1999; 47 (Suppl1): 41-45.
 43. Mok-Lin, EY, Wolfberg A, Hollinquist H y col. Endometriosis in a patient with Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome and complete uterine agenesis: evidence to support the theory of coelomic metaplasia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23: e35-e37.
 44. Batt RE, Mitwally MEM. Endometriosis from thelarche to mid-teens: pathogenesis and prognosis, prevention and pedagogy. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003; 16: 337-347.
 45. Arcellana RC, Robinson TW, Tyson RW y col. Neonatal fellowship. McKusick-Kaufman syndrome with legal complications of hydrometrocolpos and congenital endometriosis. *J Perinatol* 1996; 16: 220-223.
 46. Kovina MV, Krashennnikov ME, Dyuzheva TG y col. Human endometrial stem cells: High-yield isolation and characterization. *Cytotherapy* 2018; 20(3): 361-374.
 47. Zhu H, Jiang Y, Pan Y y col. Human menstrual blood-derived stem cells promote the repair of impaired endometrial stromal cells by activating the p38 MAPK and AKT signaling pathways. *Reprod Biol* 2018; 18(3): 274-281.
 48. Lv H, Hu Y, Ciu Z y col. Human menstrual blood: a renewable and sustainable source of stem cells for regenerative medicine. *Stem Cell Res & Ther* 2018; 9: 325-336.
 49. Chen L, Qu J, Cheng T y col. Menstrual blood-derived stem cells: toward therapeutic mechanisms, novel strategies, and future perspectives in the treatment of diseases. *Stem Cell Res & Ther* 2019; 10: 406-418.
 50. Noory P, Navid S, Zanganeh BM y col. Human menstrual blood stem cell-derived granulosa cells participate in ovarian follicle formation in a rat model of premature ovarian failure in vivo. *Cell Reprogram* 2019; 21(5): 249-259.
 51. Guo F, Xia T, Zhang Y y col. Menstrual blood derived mesenchymal stem cells combined with Bushen Tiaochong recipe improved chemotherapy-induced premature ovarian failure in mice by inhibiting GADD45b expression in the cell cycle pathway. *Reprod Biol Endocrinol* 2019; 17(1): 56.
 52. Queckborner S, Davies LC, Von Grothusen C y col. Cellular therapies for the endometrium: an update. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2019; 98: 672-677.

Barreras profesionales en la atención de adolescentes y en el respeto de sus derechos sexuales y reproductivos

Professional barriers in adolescent health care and in the respect of their sexual and reproductive rights

Deborah Laufer¹

Resumen

Se realiza una revisión bibliográfica (2005-2020, en las bases de datos Cochrane y Medline) y se analizan las barreras profesionales y cómo estas inciden en la atención de adolescentes y en el respeto a sus derechos sexuales y reproductivos. En el vínculo no horizontal que se establece entre un médico y un adolescente se enfrentan creencias, valores y derechos de ambas partes que deben ser respetados. La responsabilidad de adecuación y de brindar una asistencia apropiada al adolescente es del médico. Las barreras profesionales muchas veces se anteponen al respeto de los derechos en general, y de la salud sexual y reproductiva en particular, de los adolescentes. Estas barreras pueden clasificarse en aquellas de formación y capacitación profesional en la atención del adolescente, que es el aspecto más fácil de modificar, y aquellas que se vinculan a convicciones éticas y morales, que se contraponen con el respeto de los derechos, como autonomía progresiva y confidencialidad, y requieren un trabajo mucho más exhaustivo para modificarlas. Se concluye que entrenar y sensibilizar a los profesionales en estos temas mejora los resultados. Por otra parte, se sugiere que el profesional debe dejar sus valores y convicciones para su vida particular y no anteponerlos en la atención y el respeto de los derechos de los adolescentes. Quizá profesionales menos flexibles o que vean vulneradas sus convicciones éticas o morales no deberían atender adolescentes.

Palabras clave: barreras profesionales, atención de adolescentes, derechos sexuales reproductivos.

Summary

A bibliographic review about professional barriers was carried out (Cochrane and Medline databases 2005-2020) and how these barriers affect adolescent health care of teenagers and the respect of their sexual and reproductive rights was analyzed. In the non-horizontal relationship established between a physician and an adolescent, values, beliefs and rights of both parties are confronted, and both must be respected. The responsibility for adequacy and providing an adequate medical help and assistance rests with the physician. Professional barriers often come before respect for adolescents rights in general, and sexual and reproductive rights in particular. These barriers can be classified into those of professional education and training in adolescent care, which is the aspect that is easiest to modify, and those that are related to ethical and moral aspects, that are opposed to rights such as progressive autonomy and confidentiality and it requires much more exhaustive work to modify them. It is concluded that training and sensitizing professionals on these issues improves the results. It is suggested that professionals should leave their values and convictions for their private life and not put it before the health care and respect of the rights of adolescents. Perhaps fewer flexible physicians or those whose ethical and moral convictions are violated, should not give medical attention to adolescents.

Keywords: professional barriers, medical attention to adolescents, sexual rights of adolescents.

Las barreras profesionales son factores que condicionan y se interponen en el abordaje adecuado del adolescente y el respeto de sus derechos por parte del profesional. Es un tema que excede el campo médico, están involucrados as-

pectos sociales, culturales, ideológicos y religiosos, así como políticos y jurídicos de cada época, de cada lugar y de cada individuo. Para su abordaje debe tenerse en cuenta que se trata de un problema relacional, en un vínculo que se establece entre un profesional y un adolescente. Este vínculo no es horizontal, ya que por la diferencia de edad existe una brecha, que puede ser de una o más generaciones, y que por ello puede incrementar las diferencias. Por otra parte, entre un médico y un adolescente que solicita asistencia o ayuda,

1. Médica Ginecóloga. Fellow en Ginecología de Adolescentes de la Federación Internacional de Ginecología de la Infancia y Adolescencia (FIGIJ). Especialista en Endocrinología Ginecológica. Universidad Favaloro, Buenos Aires, Argentina. Expresidente y actualmente integrante del Comité Científico de la Sociedad Uruguaya de Ginecología de la Infancia y la Adolescencia (SUGIA). Integrante del Board de FIGIJ.

en muchos de los casos existe lo que puede considerarse una brecha de poder.

Es importante que en esta relación no horizontal la responsabilidad de adecuación sea del médico, quien tiene la obligación de asistencia y de ayuda. Es interesante analizar cómo las barreras profesionales se interponen muchas veces para que el médico sea el que se adecue y, por tanto, se vulneran los derechos de los adolescentes.

El médico tiene el deber de brindar una adecuada asistencia en salud sexual y reproductiva (SSyR) al adolescente, respetando sus derechos. A su vez, el profesional también tiene el derecho a actuar según sus propios valores. Es crucial, entonces, definir qué se entiende por adecuada asistencia en SSyR, cuáles son los derechos del adolescente que deben ser respetados y cuáles son los derechos del médico en su desempeño profesional. De la conjunción o interacción de todos estos factores es que se puede comprender en qué consisten las barreras profesionales en la atención del adolescente y cómo interfieren en el proceso de asistencia que brinda el profesional.

La Conferencia Internacional de Población y Desarrollo, llevada a cabo en Egipto en 1994,¹ definió la SSyR como el estado de salud y completo bienestar físico, mental y social, y no solo la ausencia de enfermedad, en todos los temas relativos al aparato reproductivo, tanto sus procesos como funciones. La atención en SSyR se define como la constelación de métodos, técnicas y servicios que contribuyen a la prevención y atención de los problemas en salud reproductiva.

Contempla la atención en servicios de planificación familiar, atención prenatal, de nacimientos y posnatal, atención de abortos y posabortos, tratamiento y prevención de infecciones de transmisión sexual, información y asesoramiento en sexualidad humana, prevención y tratamiento de la violencia sexual y prevención de cáncer génito-mamario.

El problema es que en este vínculo que se establece entre un médico y un joven, el profesional trae consigo su "mochila" con sus valores éticos, morales y religiosos. Se enfrenta al adolescente que también trae su propia "mochila", tiene sus propios valores, que pueden ser compartidos o confrontados con los del profesional.

Las barreras del profesional, muchas veces, se centran en la libertad del profesional del reconocimiento de sus propios derechos.

La pregunta es cuál es el límite o dónde está el punto de quiebre.

El personal de salud, a su vez, se enfrenta a sí mismo con otro tipo de barreras que pueden condicionar la asistencia de los adolescentes. Estas consisten en las barreras políticas del país donde se desempeña, barreras religiosas en algunos casos, que podrán coincidir o no con las que trae el profesional, pero a las que muchas veces debe atenerse por el marco legal en el medio en el que se desempeña. No se pueden dejar de lado también las barreras económicas que hacen que la equidad en la asistencia de los adolescentes no sea tal.

Lo interesante radica en conocer si en la relación del médico con el adolescente, más allá de que los valores y creencias sean compartidos o diferentes, se genera enojo, discriminación, confrontación, indiferencia o empatía, la que permite al médico hacer una asistencia cálida, en el marco de respeto de los derechos de ese adolescente y con énfasis en prestarle ayuda por el motivo que lo trae a la consulta.

Continuando entonces con los derechos del adolescente, es crucial que los profesionales los conozcan claramente para respetarlos. Estos se hallan claramente establecidos en el tratado internacional, la Convención de los Derechos del Niño de 1989 de la Organización de las Naciones Unidas (ONU).² Asimismo, en dicha convención se establece que los Estados y las sociedades, y por tanto los médicos que forman parte de los sistemas de salud, están obligados a conocer estos derechos y deben respetarlos y cumplirlos. Cada artículo tiene su trascendencia, pero algunos de ellos son importantes de conocer y respetar en el marco de la asistencia de los adolescentes, sin anteponer ningún tipo de barreras.

El artículo 2 establece el derecho de equidad de atención y que el Estado debe garantizar la *no discriminación de niños y adolescentes*. Surge el interrogante de si realmente los Estados asumen siempre la garantía del respeto de este derecho y la no discriminación de niños y adolescentes.

El artículo 12 es trascendente porque propone el derecho de niños y adolescentes a expresar su opinión en función de su edad y su madurez.

De aquí surge un concepto de suma trascendencia, como es la *autonomía progresiva*, que es la manifestación del principio de la libertad en el ámbito de las personas menores de edad, que

se formula atendiendo a que estas van desarrollando progresivamente su capacidad de discernimiento. En el área de la salud se traduce en la necesidad de recabar el consentimiento de las personas menores de edad para la intervención médica toda vez que ello sea posible. Lo que implica, a su vez, garantizarle el acceso a una información adecuada, sin lo cual no podrían manifestar válidamente su consentimiento.

El artículo 16 propone el concepto de *secreto profesional y confidencialidad*.

En el marco de este reconocimiento a la autonomía progresiva y de validez y eficacia de las manifestaciones de voluntad de las personas menores de edad, importa también el respeto al *derecho a la privacidad*; derecho que es una de las más trascendentes manifestaciones del principio de la *libertad personal*.

Tanto la autonomía progresiva como la confidencialidad en SSyR son dos conceptos difíciles de aceptar, debido a principios de protección y de paternalismo. Sin embargo, se transforman en barreras profesionales a la hora de proceder a la atención del adolescente.³

Finalmente, el artículo 24 se refiere al derecho de niños y adolescentes a recibir *asistencia sanitaria* y de *disfrutar del más alto nivel de salud posible*. Se refiere a los *derechos sexuales y reproductivos*, en la *asistencia prenatal de la adolescente embarazada*, en *anticoncepción*, en *atención del aborto* y de la *interrupción voluntaria del embarazo*.

Asimismo, los *profesionales tienen derecho a la libertad de actuar de acuerdo con sus valores éticos, morales, religiosos, culturales*. Derechos que son tan legítimos y respetables como los del adolescente.

Aquí se hace referencia a los conceptos de moral y ética que están relacionados, pero no son sinónimos.

La *ética* es una rama de la filosofía que estudia lo correcto o no del comportamiento humano, es la reflexión sobre lo que es "bueno y malo". La *moral* supone las normas sociales y los valores, posteriores a ese análisis filosófico; es un conjunto de normas, valores, costumbres e incluso creencias que funcionan como directrices en la sociedad. Nadie dudará del significado que tienen para sí mismo el bien y el mal, aplicado a su propio contexto, como fruto de sus experiencias y conocimientos; no obstante, es más difícil establecer el sentido del bien y el mal cuando se trata de los demás.⁴

La *objeción de conciencia* es un claro ejemplo del respeto de los derechos de los profesionales, que pueden manifestarla en cualquier tópico de asistencia médica, aunque en Uruguay provocó una polémica con la implementación de la Ley 18987 de interrupción voluntaria del embarazo. Se generó un debate entre la libertad del médico y los derechos de los adolescentes. Por eso surge, ante la objeción de conciencia del médico de asistir a pacientes que desean interrumpir un embarazo, la creación de espacios de SSyR que deben existir en todas las instituciones y donde se les brinda la seguridad de asistencia a todos los usuarios adolescentes y también adultos que deseen interrumpir un embarazo.

La clave de este dilema está en que el profesional debe comprender que sus valores y sus creencias son muy importantes y respetables, pero son propias, para proceder en su vida privada, y no debe anteponer estas convicciones personales como barreras cuando se enfrenta a la atención del adolescente y al respeto de sus derechos. Podrá o no estar de acuerdo un médico con el aborto y la interrupción o no de un embarazo no intencional que le ocurriera a él/ella o su entorno familiar, y esto no debería interferir con la capacidad de asistir, de ayudar, a un adolescente que desea realizar una interrupción voluntaria de un embarazo.

Con fines prácticos, las barreras profesionales pueden clasificarse en aquellas que se explican por la falta de conocimiento o de formación de los médicos en temas que involucran la atención de los adolescentes, y las barreras éticas, morales o religiosas relativas al respeto de los derechos de los jóvenes. Pero ambos tipos de barreras muchas veces se intrincan. Sin duda, las barreras que se vinculan a falta de formación profesional son mucho más fáciles de combatir que aquellas relacionadas con valores éticos o morales.^{5,6}

Con algunos ejemplos se puede aclarar mejor esta clasificación.

Comenzando por las barreras en las que prevalece la falta de conocimiento del médico, puede analizarse la vacuna contra el virus de papiloma humano (HPV) y la anticoncepción y uso de métodos anticonceptivos de larga duración (LARC) en adolescentes. Aunque en ambos se intrincan también conflictos éticos, morales y religiosos.

La vacuna contra el HPV que está disponible en Uruguay desde 2006, ha sido y es controvertida

entre los profesionales, y es por ello que no se ha logrado un nivel de cobertura como con otras vacunas. En la bibliografía existen numerosas publicaciones que analizan cuáles son las barreras profesionales que llevan a esta situación.⁷

En una revisión sistemática de artículos publicados entre 2012 y 2014 con la visión de profesionales, padres y adolescentes se incluyeron 41 trabajos. Los profesionales refieren barreras económicas y actitudes negativas de los padres como limitantes a la vacunación. También refieren falta de formación profesional respecto de la vacuna. Los padres refieren información insuficiente a la hora de decidir vacunar a sus hijos, y citan que el consejo profesional de si vacunar o no a sus hijas o hijos es el elemento más tenido en cuenta al decidir administrarles o no la vacuna.⁸

Es necesario mejorar la formación de profesionales que atienden adolescentes sobre la sexualidad, conocer los factores de riesgo de los adolescentes y los beneficios de las vacunas para prevención de infecciones de transmisión sexual. Es claro que el personal de salud puede influir en más o en menos para la cobertura de esta vacuna, y depende de la comunicación e información que brinden a los jóvenes y a los padres.

Para ello es importante el conocimiento y la formación profesional en el tema, pero también depende de barreras éticas y morales.

Los LARC se recomiendan como métodos anticonceptivos de primera línea para los adolescentes por el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG).

A pesar de que los LARC son seguros y muy efectivos en la prevención del embarazo adolescente, se sabe que las barreras profesionales constituyen uno de los impedimentos para su uso difundido entre los adolescentes. La falta de información por parte de los médicos que asisten a adolescentes es una limitante conocida en su uso.⁹

La mayoría de las adolescentes optan por el preservativo y los anticonceptivos orales u otros métodos de corta duración, a pesar de que el uso real dista de ser el ideal y de ahí la menor efectividad de estos métodos. Esto queda plasmado en la revisión sistemática sobre barreras y facilitadores del uso de los LARC entre adolescentes y en muchas otras publicaciones. Esta falta de conocimiento se ve más en médicos de familia y pediatras y existe mejor conocimiento entre los

ginecólogos. Mayores conocimientos se encontraron también entre los médicos más jóvenes, en médicas mujeres y en quienes frecuentemente se desempeñan en planificación familiar.¹⁰

En cuanto a las barreras éticas, morales o religiosas que vulneran la atención y los derechos de los adolescentes puede citarse, por ejemplo, el abordaje de la identidad y orientación sexual, en el cual los mitos, las barreras y las creencias profesionales distorsionan la atención del adolescente. Solo un 20% de los jóvenes refieren que durante su atención médica los profesionales les preguntaron sobre su orientación sexual. Esto se debe a barreras culturales, éticas, religiosas, pero también a falta de formación de los profesionales en cuanto al abordaje de la sexualidad.¹⁰

Una revisión sistemática de 35 estudios observacionales realizado en el África subsahariana analiza las actitudes y el comportamiento de los profesionales y cómo esto afecta el acceso y la utilización de los servicios de SSyR en adolescentes.¹¹ Son países con realidades económicas culturales y sociales muy diferentes, por lo que sus resultados no se pueden extrapolar a Latinoamérica; es importante analizar las barreras profesionales en las diferentes culturas. Aun así, hay aspectos que pueden ser de utilidad para la realidad de nuestros países.

Al hablar de profesionales, el trabajo se refiere a enfermeras, parteras y médicos que atienden en especial a jóvenes en los servicios de SSyR. Se realizó una revisión bibliográfica de los trabajos publicados entre 1990 y 2015. La conclusión es que existen barreras como: 1) falta de conocimiento (por ejemplo, en anticoncepción de emergencia); 2) razones religiosas y no admitir que las adolescentes tengan relaciones sexuales, así como prejuicios sobre la masturbación; 3) falta de consideración de la opinión o derechos sexuales y reproductivos de las adolescentes. Esto se traduce en menor acceso de las adolescentes a los servicios, mayor cantidad de embarazo adolescente no intencional, falta de control prenatal y mayor morbilidad materna perinatal, así como abortos inseguros.

En cuanto al aborto, en un estudio cualitativo, también en África subsahariana,¹³ se puede ver en las entrevistas a grupos focales de parteras, que con una misma realidad sociocultural y un mismo tema analizado, algunos actores del sis-

tema de salud logran dejar de lado sus barreras éticas o morales y otros no lo logran. Aquí se exponen algunos extractos de esas entrevistas:

"Nunca podré atender un aborto. ¡No estoy pronta para tratar con este tema! Mis creencias religiosas están en contra de este tema y también mis creencias propias."

"No importa si estoy de acuerdo o no con el aborto. Si una persona viene a este servicio es mi obligación profesional brindarle asistencia."

"No estoy a favor del aborto, siento que es un asesinato, pero esto lo voy a discutir en mi casa con mi familia, pero cuando alguien cruza esta puerta en forma desesperada a pedir ayuda tengo que ofrecerle la mayor ayuda posible."

El derecho de la enfermera o del profesional es real en cuanto a tener sus convicciones, pero si no es capaz de dejarlas de lado: *¿es la persona ideal para asistir adolescentes?*

Es posible trabajar en la formación profesional, realizar talleres de sensibilización para los profesionales fomentando dejar sus valores y creencias personales de lado, para así brindar una adecuada atención a los adolescentes de acuerdo con sus necesidades y sus derechos sexuales y reproductivos. *¿Ahora bien, son realmente estas*

actitudes modificables? ¿Y modificables en todos los profesionales?

De todo lo analizado se concluye que en el vínculo no horizontal que se establece entre un médico y un adolescente, se enfrentan las cargas de dos "mochilas" bien diferentes, cada una con creencias y valores, así como derechos que deben ser respetados. Sin embargo, la responsabilidad de adecuación y de brindar una adecuada asistencia al adolescente es del médico. De otra forma, al anteponerse estas barreras, se estarían vulnerando los derechos en general y de salud sexual y reproductiva en particular, de los adolescentes.

Entrenar y sensibilizar a los profesionales en estos temas mejora los resultados. Este entrenamiento debe ser sin duda en la afección del adolescente, pero también en la forma de vinculación con ellos y en el respeto de sus derechos sexuales y reproductivos. Consiste en entender que el profesional debe dejar sus valores y convicciones para su vida particular y no anteponerlos en la atención y el respeto de derechos de los adolescentes. Así surge que, en cierto punto, los profesionales menos flexibles o que se sientan vulnerados en sus valores, en su ética o su moral, quizá no deberían atender adolescentes.

Referencias

1. Galdos Silva S. Simposio. La conferencia de El Cairo y la afirmación de los derechos sexuales y reproductivos como base para la salud sexual y reproductiva. Rev Perú Med Exp Salud Pública 2013; 30(3).
2. Convención sobre los Derechos del Niño. UNICEF, Chile, 1989. Disponible en: http://www.segob.gob.mx/work/models/SEGOB/Resource/1687/4/images/mx_Convencion_Derechos_es_final.pdf (consultado 20/2/20).
3. Chandra-Mouli V, Lenz C. A systematic review of the use of adolescent mystery clients in assessing the adolescent friendliness of health services in high, middle, and low-income countries. Global Health Action 2018; 11: 1536412. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/16549716.2018.1536412> (consultado 20/2/20).
4. Guerrero A. Un análisis profundo sobre la ética y la moral. Po Filosofía & Co 3 enero, 2019. Disponible en: <https://www.filco.es/filosofia-moral-y-etica/> (consultado 20/2/20).
5. De Castro F, Place JM, Allen-Leigh B y col. Perceptions of adolescent 'simulated clients' on barriers to seeking contraceptive services in health centers and pharmacies in Mexico. Sex Reprod Healthcare 2018; 16: 118-123.
6. Denno D, Hoopes A, Chandra-Mouli V. Effective strategies to provide adolescent sexual and reproductive health services and to increase demand and community support. J Adolesc Health 2015; 56: S22-S41.
7. Pineros M, Cortés C, Trujillo L y col. Knowledge, acceptability and attitudes towards the HPV vaccine among Colombian general practitioners, gynecologists and pediatricians in Colombia. Revista Colombiana de Cancerología 2009; 13(2): 88-98.
8. Ferrer H, Trotter C, Hickman M, Audrey S. Barriers and facilitators to HPV vaccination of young women in high-income countries: a qualitative systematic review and evidence synthesis. BMC Public Health 2014; 14(700).
9. Buhling Kai J, Hauck B, Dermount S y col. Understanding the barriers and myths limiting the use of intrauterine contraception in nulliparous women: results of a survey of European/Canadian healthcare. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2014; 183: 146-154.
10. Fisher C, Fried A, Macapagal K, et al. Barriers and facilitators to HIV and STI preventive services for adolescent MSM. AIDS Behav 22(10):3417-3428, 2018.
11. Jonas K, Crutzen R, Van den Borne B y col. Healthcare workers' behaviors and personal determinants associated with providing adequate sexual and reproductive healthcare services in sub-Saharan Africa: a systematic review. BMC Pregnancy and Childbirth 2017; 17: 86.
12. Jonas K, Crutzen R, Krumeich A y col. Healthcare workers' beliefs, motivations and behaviors affecting adequate provision of sexual and reproductive healthcare services to adolescents in Cape Town, South Africa: a qualitative study. BMC Health Services Research 2018; 18: 109. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12913-018-2917-0>.

Síndrome de McCune-Albright: serie de casos

McCune-Albright syndrome: case series

Tatiana Ckless Moresco Brenner,¹ Liliane Diefenthaeler Herter,² Cristiane Kopacek³

Resumen

El síndrome de McCune-Albright es una enfermedad genética rara definida por la triada clásica de hiperfunción autónoma de una o más glándulas, manchas cutáneas de color café con leche y displasia fibrosa polioestótica. Entre las diferentes endocrinopatías observadas, la pubertad precoz periférica es la manifestación clínica más común. Las niñas afectadas presentan quistes ováricos recurrentes, que da como resultado la secreción aumentada de estradiol y sangrado intermitente por vagina. Aunque la pubertad precoz periférica es la manifestación endocrina más frecuente, las alteraciones óseas son las que confieren la mayor morbilidad al síndrome. El tratamiento se dirige primordialmente al enfoque sintomático. No hay consenso sobre el mejor tratamiento farmacológico hasta el momento. El objetivo del estudio es la descripción de los hallazgos clínicos de cuatro pacientes del sector de Ginecología Infantojuvenil y Endocrinología Pediátrica, en seguimiento en nuestro hospital en el período 1998 a 2019.

Palabras clave: síndrome de McCune-Albright, pubertad precoz periférica, displasia fibrosa polioestótica, manchas cutáneas café con leche.

Summary

McCune-Albright syndrome is a rare genetic disease defined by the classic triad of autonomic hyperfunction of one or more glands, café-au-lait skin spots and polyostotic fibrous dysplasia. Among the different endocrinopathies observed, precocious peripheral puberty is the most common clinical manifestation. Affected girls have recurrent autonomous ovarian cysts, resulting in increased secretion of estradiol and intermittent bleeding through vagina. Although precocious peripheral puberty is the most frequent endocrine manifestation, it is the bone alterations that confer the greatest morbidity and mortality to the syndrome. Treatment is primarily aimed at a symptomatic approach. There is no consensus on the best pharmacological treatment to date. The aim of the study is to describe the clinical findings of four patients from the Child and Adolescent Gynecology Sector and Pediatric Endocrinology, followed at our hospital from 1998 to 2019.

Keywords: McCune-Albright syndrome, precocious peripheral puberty, polyostotic fibrous dysplasia, café-au-lait skin spots.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de McCune-Albright (SMA) es una enfermedad genética rara definida por la presencia de al menos dos de los siguientes hallazgos: hiperfunción autónoma de una o más glándulas endocrinas, displasia fibrosa polioestótica (DFP) y manchas en la piel de color café con leche. La prevalencia estimada de este síndrome es de 1/100 000 a 1/1 000 000.¹

El SMA es causado por una mutación poscigótica aleatoria en el gen *GNAS* (*guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating*), que codifica

una parte del complejo de proteínas denominado *guanine nucleotide-binding protein* o proteínas G, lo que conduce al mosaicismo de las células afectadas.²⁻⁴

La pubertad precoz periférica (PPP) es la manifestación endocrinológica más común, que afecta principalmente a las niñas, y es resultado del incremento de la producción de estradiol por parte de los quistes ováricos funcionales y de los autónomos. Aunque el SMA inicialmente causa pubertad precoz independiente de la hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH), algunas pacientes presentarán tardíamente la pubertad precoz central (PPC) debido a la exposición prolongada y fluctuante a los esteroides sexuales, sensibilizando el hipotálamo.⁵

Aunque la PPP sea la manifestación endocrinológica más frecuente, las alteraciones óseas son

1. Médica Ginecóloga, especialista en Ginecología Infantojuvenil, Universidad Federal de Ciencias de la Salud de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brasil.

2. Profesora de Ginecología Infantojuvenil, Universidad Federal de Ciencias de la Salud de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Brasil.

3. Profesora de Pediatría, Universidad Federal de Ciencias de la Salud de Porto Alegre (UFCSPA). Servicio de Ginecología Infantojuvenil y Endocrinología Pediátrica del Hospital de Niños de Santo Antonio, Porto Alegre, Brasil.

las que confieren mayor morbilidad a este síndrome. La DFP puede variar desde lesiones aisladas en el cráneo o extremidades al compromiso de todo el sistema esquelético, causando deformidad craneal y facial, asimetría de las extremidades, fracturas y compresión nerviosa.⁶

Las manchas cutáneas de color café con leche son típicamente la primera manifestación clínica de esta enfermedad y se producen debido a la presencia de la mutación activadora de la proteína G en los melanocitos. No hay correlación entre el tamaño de las manchas y el alcance de la enfermedad, como tampoco hay correspondencia entre el lado de la lesión cutánea y el de la lesión ósea. Las manchas presentan la particularidad de no cruzar la línea media. El tronco y el rostro son más comúnmente afectados que las extremidades.⁷

Otras endocrinopatías pueden estar presentes en el SMA: hipertiroidismo, hiperprolactinemia, acromegalia o gigantismo, hiper cortisolismo, diabetes mellitus e hiperparatiroidismo. Las disfunciones tiroideas son la segunda endocrinopatía más común asociada con el SMA.⁸

El diagnóstico del SMA es clínico y debe ser siempre considerado en niñas prepúberes con formación recurrente de quistes foliculares funcionales y sangrado por vagina intermitente.⁹

Todos los pacientes deben ser sometidos a una evaluación neurológica, oftalmológica y auditiva en el momento del diagnóstico y, después de establecido este, de forma periódica.

El tratamiento se dirige a cada uno de los elementos presentes en el síndrome y apunta principalmente al enfoque sintomático. El objetivo del tratamiento de la pubertad precoz es reducir el impacto psicológico del sangrado recurrente por vagina y el compromiso de la estatura adulta final, debido a la fusión epifisaria temprana secundaria, dada por la exposición estrogénica.¹⁰ El objetivo del tratamiento de la enfermedad ósea es reducir el dolor, la compresión nerviosa o la asimetría ósea. Las manchas café con leche no requieren tratamiento.

Los pacientes portadores de este síndrome generalmente presentan problemas psicológicos y sociales debido a las deformidades óseas, especialmente cuando se produce la asimetría facial, además del deterioro neurológico o la discapacidad resultante de las lesiones óseas.¹¹

OBJETIVO

El objetivo del presente estudio es describir los hallazgos clínicos de cuatro pacientes con diagnóstico de SMA en seguimiento en el sector de Ginecología y Endocrinología Pediátrica de nuestro hospital.

MATERIALES Y METODOLOGÍA

El estudio es una serie de casos de SMA. El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de nuestro hospital el 14 de mayo de 2019. Los criterios de inclusión fueron niñas de hasta 18 años que presentaran la tríada clásica del síndrome, en seguimiento en la clínica ambulatoria de Ginecología y Endocrinología Pediátrica del Hospital de Niños Santo Antonio, entre 1998 y 2019. Se realizó una revisión de los registros médicos electrónicos de estas pacientes con el objetivo de obtener información sobre edad, signos y síntomas al momento del diagnóstico, exámenes realizados durante la investigación diagnóstica (imágenes y laboratorio), tratamiento propuesto y evolución de la enfermedad.

RESULTADOS

Caso 1

J.P.S., sexo femenino, edad actual 13 años y 3 meses. Presentó telarca con 1 año y 6 meses de edad, y sangrado genital dos meses después. En el examen físico: mancha cutánea café con leche en el lado izquierdo; Tanner M3P1. Exámenes de laboratorio: estradiol 90.7 pg/ml; hormona luteinizante (LH) < 0.07 mUI/ml; hormona foliculoestimulante (FSH) < 0.5 mUI/ml. Ecografía pelviana con volumen uterino de 11 cm³, ovario izquierdo con quiste de 3.0 cm de diámetro y ovario derecho con quiste de 1.5 cm. Rayos X de edad ósea (EO) con una evolución superior a 2 desviaciones estándar. Alteraciones en el centellograma óseo en órbita derecha y maxilar derecho. Se indicó tratamiento con acetato de medroxiprogesterona intramuscular (IM), con control del sangrado genital.

A los 4 años y 6 meses presentó progresión de las lesiones óseas, por lo que se indica bisfosfonatos. A los 6 años y 3 meses evolucionó hacia PPC, cuando comenzó el tratamiento con agonistas de la GnRH (goserelina 10.8 mg IM trimestral). A los 9 años y 6 meses, con Tanner M5P5 y EO compatible con 11 años y 6 meses, se suspendió

el tratamiento con agonistas de la GnRH. Se indicó tamoxifeno 20 mg por vía oral (VO) diariamente y se suspendió seis meses después, ya que la paciente inició un sangrado vaginal cíclico.

Actualmente presenta ciclos menstruales regulares, una estatura final de 144 cm (P3-15), 10 cm por debajo de su objetivo genético (154 cm, P5-10).

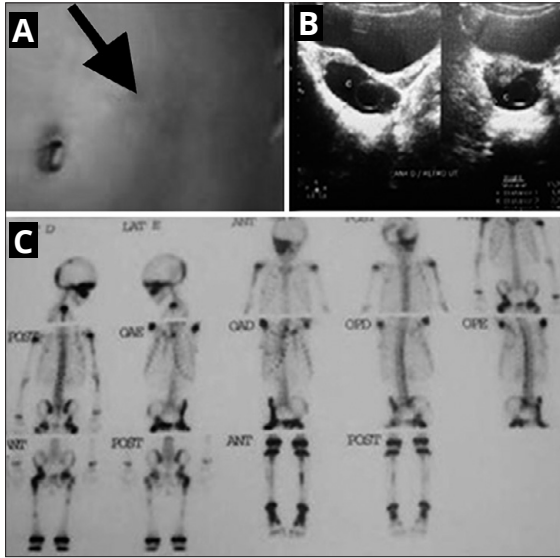


Figura 1. A) Mancha cutánea café con leche en el abdomen. B) Ecografía pelviana con ovario izquierdo con quiste de 3.0 cm de diámetro y ovario derecho con quiste de 1.5 cm. C) Centellograma óseo con alteraciones en órbita derecha y maxilar derecho.

Caso 2

M.S.S., sexo femenino, edad actual 7 años y 10 meses. Presentó telarca y sangrado genital a los 2 años y 2 meses de edad. En el examen físico: mancha cutánea café con leche en la región cervical posterior, a la izquierda de la línea media; abultamiento en la región temporal izquierda; Tanner M3P1. Exámenes de laboratorio: estradiol 32 pg/ml; LH 0.1 mUI/ml; FSH 0.2 mUI/ml; hormona estimulante de la tiroides (TSH) 2.4 μ UI/ml. Ecografía pelviana con volumen uterino de 12.5 cm³, ovario izquierdo con quiste simple de 4.3 x 3.5 cm y ovario derecho con volumen de 1.5 cm³. EO con un avance superior a 8 desviaciones estándar. Centellograma con alteraciones en la hemicara izquierda (órbita y maxilar). Se indicó acetato de medroxiprogesterona IM, con persistencia de episodios recurrentes de sangrado genital.

A los cuatro años presentó un progreso del cuadro óseo y asimetría facial (región temporal derecha). Se indicó agente bisfosfonato (pamidronato intravenoso) y tamoxifeno 10 mg por día, con buena respuesta inicial.

A los seis años presentó pérdida visual progresiva en el ojo derecho que evolucionó hacia amaurosis. La tomografía de cráneo demostró una extensa displasia ósea que acometía la cavidad esfenoidal y frontal a la derecha, con compromiso del canal óptico derecho. Pruebas de audición normales. La niña presenta episodios recurrentes de sangrado por vagina, aproximadamente uno por año. En la actualidad recibe diariamente vitamina D 1000 UI, carbonato de calcio 2000 mg y tamoxifeno 20 mg, y se mantiene el bisfosfonato (pamidronato intravenoso).

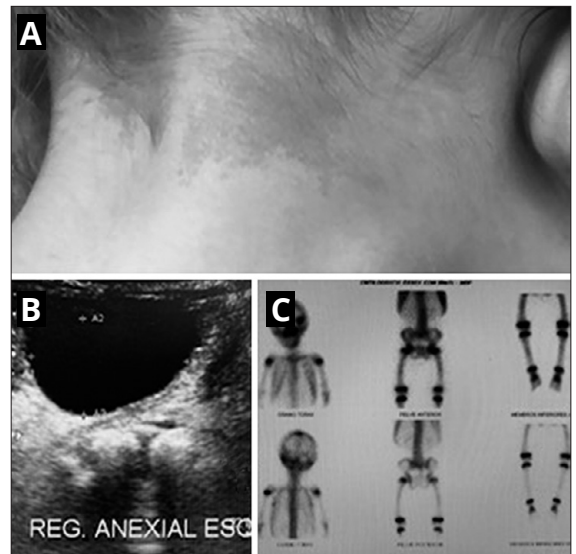


Figura 2. A) Mancha cutánea café con leche en la región cervical posterior. B) Ecografía pelviana con ovario derecho con quiste simple de 3.4 x 3.0 x 1.8 cm. C) Tomografía de cráneo con displasia ósea acometiendo la cavidad esfenoidal y frontal a la derecha, con compromiso del canal óptico derecho.

Caso 3

M.B.B., sexo femenino, edad 1 año y 11 meses. Presentó telarca y sangrado genital a los 8 meses de edad. En el examen físico: dos manchas cutáneas café con leche en la región cervical posterior, una a la derecha y otra a la izquierda, que no cruzan la línea media; frecuencia cardíaca 148 latidos por minuto. Tanner M3P2, hiperpigmen-

tación de las aréolas, pezones y labios menores. Exámenes de laboratorio iniciales: estradiol 698 pg/ml; LH < 0.1 mUI/ml; FSH < 0.5 mUI/ml; TSH < 0.01 μ UI/ml; T4 libre 3.96 ng/dl. Ecografía pelviana con volumen uterino de 4.4 cm³ y ovario izquierdo con volumen de 22 cm³ que contiene un quiste de 4.7 cm de diámetro. EO con un avance superior a 8 desviaciones estándar. Centellograma con discreta anormalidad en la base del cráneo. Se indicó tratamiento para hipertiroidismo. Evolucionó con reducción del volumen uterino y ovárico, caída progresiva de los niveles de estradiol, ausencia de sangrado genital y regresión del estadio de Tanner a M1P1. Con 1 año y 3 meses de edad presentó asimetría en el rostro y centellograma alterado en la región supraorbitaria izquierda. Se optó por no indicar agente bisfosfonato debido a la ausencia de dolores óseos. Por el momento no hay signos de recurrencia de la pubertad precoz.

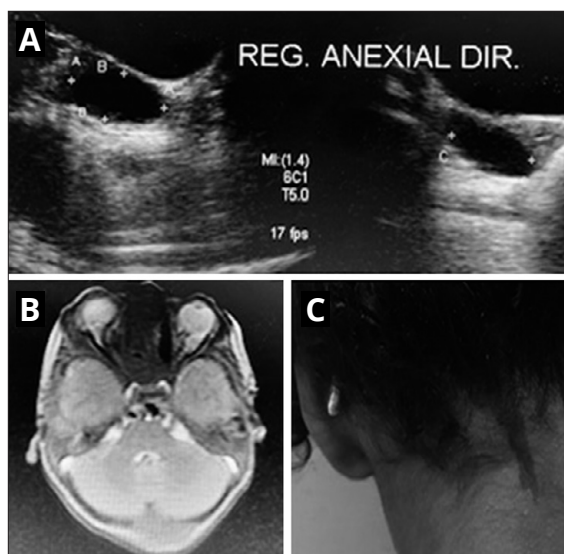


Figura 3. A) Ecografía pelviana con ovario izquierdo con quiste de 4.7 cm de diámetro. B) Centellograma con discreta anormalidad en la base del cráneo. C) Manchas cutáneas café con leche en la región cervical posterior.

Caso 4

M.C.T., sexo femenino, edad actual 5 años y 7 meses. Presentó telarca a los 4 años de edad y sangrado genital tres meses después. En el examen físico: mancha café con leche en hemitórax y región cervical izquierda. Tanner M3P1. Exámenes de laboratorio: FSH < 0.5 mUI/ml;

LH < 0.1 mUI/ml; estradiol 54.8 pg/ml. Ecografía pelviana con ovario izquierdo con quiste simple de 4.3 x 3.5 cm y volumen uterino de 12.5 cm³. EO con avance superior a 5 desviaciones estándar. Centellograma óseo presenta anormalidad en el cráneo (hemicara izquierda, en la proyección maxilar y periorbital) y en el húmero izquierdo. Se indicó tamoxifeno 10 mg por día, con suspensión del sangrado vaginal y regresión del estadio de Tanner a M1P1. Se optó por no indicar tratamiento con agente bisfosfonato por ausencia de deformidades o dolor óseo. Actualmente es asintomática.

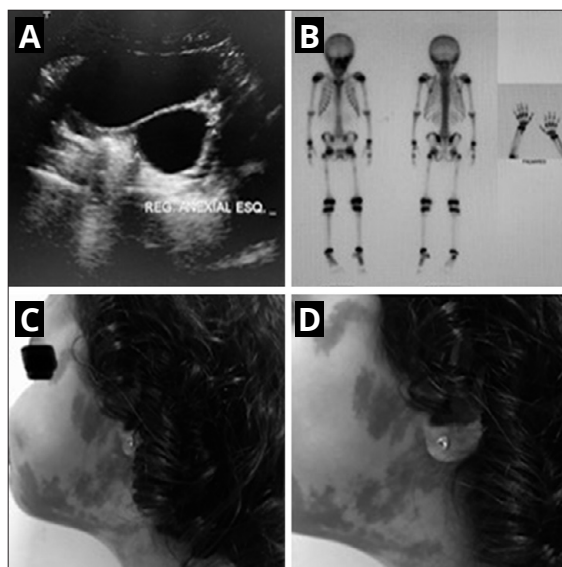


Figura 4. A) Ecografía pelviana con ovario izquierdo con quiste simple de 4.3 x 3.5 cm. B) Centellograma óseo presenta anormalidad en el cráneo. C y D) Manchas café con leche en hemitórax y región cervical izquierdas.

DISCUSIÓN

Aunque algunos agentes farmacológicos hayan sido parcialmente efectivos, no hay consenso acerca del mejor tratamiento farmacológico para la PPP y la DFP hasta el momento. El SMA presenta un enfoque clínico, pero en algunos casos es necesario un enfoque quirúrgico, tanto en el tratamiento de la PPP como de la DFP.

Enfoque clínico de la PPP

Análogos de la GnRH

El análogo de la GnRH no está indicado porque se trata de una pubertad precoz independiente de la activación del eje gonadotrófico.

Antiestrogénicos

Actualmente, el tratamiento consiste en el uso de dos clases de fármacos con acción antiestrogénica: los inhibidores de aromatasa y los bloqueadores de la acción del estrógeno.

Inhibidores de la aromatasa

El letrozol es un potente inhibidor de la aromatasa de larga duración, utilizado para el tratamiento de neoplasias dependientes del estrógeno, como el cáncer de mama. El letrozol suprime los niveles de estrógeno cuando se administra en una dosis de 2.5 mg (aproximadamente 1.5 mg/m²) por día. El tratamiento con letrozol es una de las herramientas terapéuticas más adecuadas para niñas con SMA, pero la limitante es su costo elevado.

Un estudio piloto con 9 niñas con SMA tratadas con letrozol en una dosis diaria de 1.5 mg/m² durante un período de 12 a 36 meses, mostró reducción de los episodios de sangrado vaginal y del avance de la EO. Sin embargo, no hubo reducción significativa del volumen ovárico en los primeros seis meses de seguimiento.¹²

Bloqueador de la acción del estrógeno

El tamoxifeno es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno ampliamente utilizado en el tratamiento contra el cáncer de mama. Su mecanismo de acción es la unión a los receptores de estrógeno, con efecto agonista y antagonista según el lugar de acción. Sus ventajas son: ser comercializado en Brasil, tener un costo accesible y estar disponible en el Sistema Único de Salud (SUS).

El tratamiento con tamoxifeno (20 mg/día) demostró una reducción significativa en los episodios de sangrado vaginal y la desaceleración del avance de la EO en un estudio prospectivo multicéntrico, sin cegamiento, que acompañó a 25 niñas con SMA y evidencia de pubertad precoz progresiva durante un año. No hubo diferencias significativas en relación con los niveles séricos de estradiol y gonadotrofinas. Sin embargo, se observó un aumento en los volúmenes ováricos y uterinos, lo que generó dudas acerca de su seguridad a largo plazo.¹³

Un estudio retrospectivo con 8 niñas con SMA y PPP tratadas con tamoxifeno (10-20 mg/día) durante un período promedio de 8.30 años, mostró una estabilización de la maduración ósea con me-

jora en la predicción de la estatura final durante el tratamiento.¹⁴

Actualmente no hay información disponible sobre la eficacia del tamoxifeno después de 12 meses de terapia. El aumento en el volumen uterino durante el tratamiento genera preocupaciones en relación con los efectos adversos y con la acción del tamoxifeno en el estroma endometrial. Es prudente realizar una ecografía pelviana periódica para evaluar las dimensiones ovárica y uterina en las niñas en tratamiento con tamoxifeno.

El fulvestrant es un antagonista puro de los receptores de estrógeno también utilizado en la terapia contra el cáncer de mama. Es inyectable (IM) y muy costoso. Debido sus propiedades exclusivamente antagonistas, sería posible evitar la acción agonista estrogénica parcial del tamoxifeno. Esta teoría se halla avalada por la ausencia de aumento de las dimensiones ovárica y uterina observadas en un estudio prospectivo multicéntrico, sin enmascaramiento, que evaluó la seguridad y la eficacia del fulvestrant en una dosis de 4 mg/kg/mes en 29 niñas con PPP asociada con SMA, durante 12 meses. Los resultados demuestran reducción y cese total del sangrado genital y disminución de las tasas de evolución de la EO. No hubo diferencias significativas con relación a los volúmenes uterino y ovárico, los niveles hormonales (excepto la LH) y el estadio Tanner durante el estudio.¹⁵

Enfoque quirúrgico de la PPP

Los tratamientos farmacológicos son la primera terapia elegida para el elemento PPP presente en el SMA. Cuando la respuesta terapéutica falla, se puede considerar el enfoque quirúrgico solo en pacientes seleccionadas (dolor abdominal agudo o riesgo de torsión ovárica, por ejemplo) o después del fracaso de distintos tipos de tratamientos farmacológicos para quistes persistentes.¹⁶

Enfoque clínico de la DFP

Para el abordaje de la DFP es fundamental evaluar la extensión y los sitios de las lesiones óseas. Hasta ahora, la terapia antirresortiva ósea con agentes bisfosfonatos ha sido la más utilizada (zoledronato y pamidronato intravenosos), con diferentes protocolos para el tratamiento del dolor relacionado con la DFP. Su mecanismo de acción es la inhibición de los osteoclastos. El zoledronato es el agente más potente y está relacionado con

mayor deterioro de la actividad renal. Inversamente, el pamidronato presenta menor potencia y menos daño renal. Ambos pueden causar osteonecrosis de la mandíbula y fracturas atípicas.¹⁷

Enfoque quirúrgico de la DFP

El tratamiento ortopédico y la rehabilitación funcional pueden ser necesarios, dependiendo del impacto de las lesiones y las deformidades óseas.¹⁷

CONCLUSIÓN

La tríada clásica del SMA es rara y combina la hiperfunción glandular, la DFP y las manchas café con leche. La PPP es el trastorno endocrinológico más común y acostumbra manifestarse por medio del sangrado vaginal precoz. Los hallazgos de laboratorio y de imágenes incluyen LH y FSH suprimidas, estradiol elevado, quiste ovárico aneicoico, EO avanzada, radiografía o centellograma que pone de manifiesto DFP. También es importante rastrear otras endocrinopatías solicitando

exámenes de laboratorio adicionales, tales como TSH, hormona adrenocortitrópica (ACTH), prolactina, hormona de crecimiento, glucosa en sangre, cortisol y hormona paratiroidea.

El tratamiento aún no está bien definido. El tamoxifeno, en una dosis diaria de 10 a 20 mg, suele ser el tratamiento inicial por su bajo costo y fácil posología. El letrozol y el fulvestrant son comercializados en Brasil, pero aunque posiblemente sean más efectivos, tienen un alto costo.

La cirugía ovárica se reserva para casos raros de quistes persistentes y resistentes al tratamiento farmacológico. En presencia de otras glandulopatías, debe aplicarse un tratamiento específico.

Las lesiones óseas se tratan con prevención de traumatismos, fracturas o compresión de estructuras importantes. El pamidronato intravenoso está indicado en casos de dolor óseo. Sin embargo, ningún tratamiento farmacológico para la DFP modifica el curso de la enfermedad, sino que apenas mejora la funcionalidad esquelética y minimiza la morbilidad.

Referencias

- Dumitrescu CE, Collins MT. McCune-Albright syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3: 12.
- Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV y col. Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* 1991; 25: 1688-1695.
- Lumbroso S, Paris F, Sultan C. Activating Gsa mutations: analysis of 113 patients with signs of McCune-Albright syndrome-a European collaborative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(5): 2107-2113.
- Wagoner HA, Steinmetz R, Bethin KE y col. GNAS mutation is related to disease severity in girls with McCune-Albright syndrome and precocious puberty. *Pediatr Endocrinol Rev* 2000; 4(Supl. 4): 395-400.
- Matarazzo P, Lala R, Andreo M y col. McCune-Albright syndrome: persistence of autonomous ovarian hyperfunction during adolescence and early adult age. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016; 19: 607-617.
- Collins MT, Singer FR, Eugster E. McCune-Albright syndrome and extraskelatal manifestations of fibrous dysplasia. *J Rare Dis* 2012; 7(Supl. 1): S4.
- Kim I, Kim ER, Nam HJ y col. Activating mutation of GSA in McCune-Albright syndrome causes skin pigmentation by tyrosinase gene activation on affected melanocytes. *Horm Res* 1999; 52: 235-240.
- Sallum ACR, Leonhardt FD, Cervantes O y col. Hipertireoidismo relacionado a síndrome de McCune-Albright: relato de dois casos e revisão da literatura. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2008; 52.
- Frisch LS, Copeland KC, Boepple PA. Recurrent ovarian cysts in childhood: diagnosis of McCune-Albright syndrome by bone scan. *Pediatrics* 1992; 90: 102-104.
- Eugster EA. Peripheral precocious puberty: causes and current management. *Horm Res* 2009; 71(Supl. 1): 64-67.
- Farhat HL, Da Silva MRD, Castro ML y col. Evolução da displasia fibrosa óssea na síndrome de McCune-Albright. *Arq Bras Endocrinol Metab* 1999; 43: 35.
- Feuillan P, Calis K, Hill S y col. Letrozole treatment of precocious puberty in girls with the McCune-Albright syndrome: a pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(6): 2100-2106.
- Eugster EA, Rubin SD, Reiter EO y col. Tamoxifen treatment for precocious puberty in McCune-Albright syndrome: A multicenter trial. *J Pediatr* 2003; 143: 60-66.
- De G, Buff Passone C, Kuperman H y col. Tamoxifen improves final height prediction in girls with McCune-Albright syndrome: A long follow-up. *Horm Res Paediatr* 2015; 84: 184-189.
- Sims KE, Garnett S, Guzman F y col. Fulvestrant treatment of precocious puberty in girls with McCune-Albright syndrome. *J Pediatr Endocrinol* 2012; 26.
- Corica D, Aversa T, Pepe G y col. Peculiarities of precocious puberty in boys and girls with McCune-Albright syndrome. *Front Endocrinol* 2018; 8(337).
- Boyce AM, Turner A, Watts L y col. Improving patient outcomes in fibrous dysplasia/McCune-Albright syndrome: an international multidisciplinary workshop to inform an international partnership. *Arch Osteoporos* 2017; 12: 21.

Macroadenoma hipofisario

Pituitary macroadenoma

Silvia Bonsargent,¹ Mariana Aziz²

Resumen

Los adenomas hipofisarios en pediatría son raros, representan menos del 3% de los tumores intracraneales en niños. Presentamos el caso de una niña de 8 años que consulta por signos de pubertad temprana, cuya progresión se detiene bruscamente, acompañada por intensas cefaleas. Se solicita una resonancia magnética que informa macroadenoma hipofisario, que resulta ser un prolactinoma debido a los elevados niveles de prolactina. Inició tratamiento con cabergolina, con buena respuesta clínica e imagenológica. Los macroadenomas en la infancia pueden estar asociados con una variedad de síndromes genéticos, el más común de los cuales es la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1). El estudio genético de nuestra paciente reveló una alteración en uno de los alelos del gen *MEN1*. Este es un raro caso de pubertad temprana detenida, debido a la inhibición del eje hipotálamo-hipófisis producto de la hiperprolactinemia por un macroadenoma hipofisario en una niña de 8 años.

Palabras clave: macroadenoma hipofisario, infancia, síndrome genético.

Summary

*Pituitary adenomas in pediatrics are rare, accounting for less than 3% of intracranial tumors in children. We present the case of an 8-year-old girl who consulted for signs of early puberty whose progression stopped abruptly accompanied by intense headaches. MRI was requested, its report showed a pituitary macroadenoma that turned out to be prolactinoma due to high levels of prolactin in the blood. She started treatment with Cabergoline with good clinical and imaging response. Macroadenomas in childhood may be associated with a variety of genetic syndromes, the most common being multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN 1). Our patient's genetic study revealed an alteration in one of the alleles of the *MEN1* gene. This is a rare case of early puberty stopped by the inhibition of the hypothalamic-pituitary axis due to the presence of a macroprolactinoma in an 8-year-old girl.*

Keywords: pituitary macroadenoma, childhood, genetic syndrome.

INTRODUCCIÓN

Los adenomas hipofisarios en pediatría son raros, representan menos del 3% de los tumores intracraneales en niños. La presentación clínica en la infancia es muy variable así, como la toma de decisiones en cuanto al seguimiento y a la elección del tratamiento adecuado. Para el diagnóstico es necesario la imagenología y la presencia de niveles sanguíneos elevados de prolactina en forma sostenida. A diferencia del adulto, no existen protocolos estandarizados de tratamiento, si bien los agonistas dopaminérgicos son de elección debido a su eficacia y tolerancia, aun en niñas. Asimismo, en estos casos debe hacerse el estudio genético en estos casos, siempre que sea posible, para descartar síndromes asociados.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Elena es derivada a nuestro servicio a los 8 años presentar signos de pubertad temprana.

Surge del interrogatorio el antecedente de cefaleas persistentes, que se presentaban con mayor frecuencia e intensidad en los últimos meses.

Como antecedentes familiares, su padre, su abuela paterna y dos tíos paternos presentaron sospecha clínica de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN 1) (hiperparatiroidismo y tumores enteropancreáticos).

Examen físico

Telarca: 2/3 de Tanner, pubarca: 3 de Tanner; leucorrea.

Exámenes complementarios

Edad ósea adelantada: 10 años y 6 meses; aumento de velocidad de crecimiento. Ecografía ginecológica: útero 2.9 x 1.5 x 1.2 cm, relación cuerpo/cuello: 1 a 1, presencia de folículos menores de 5 mm y línea endometrial.

¹. Médica Ginecóloga. Jefe de Sección Ginecología Infanto-Juvenil, Hospital Británico de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

². Médica Endocrinóloga Pediatra. Hospital Británico de Buenos Aires. Médica Asistente, Servicio de Endocrinología, Hospital de Pediatría S.A.M.I.C Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

Determinaciones hormonales: como único valor alterado de laboratorio presentó prolactina de 540.3 ng/ml, sin galactorrea.

Resonancia magnética cerebral (RMN): el estudio mostró aumento de la glándula hipófisis, compatible con un macroadenoma que comprimía el tallo hipofisario. El quiasma óptico no mostraba alteraciones, pero la cisterna supraselar se hallaba completamente ocupada (Figura 1).

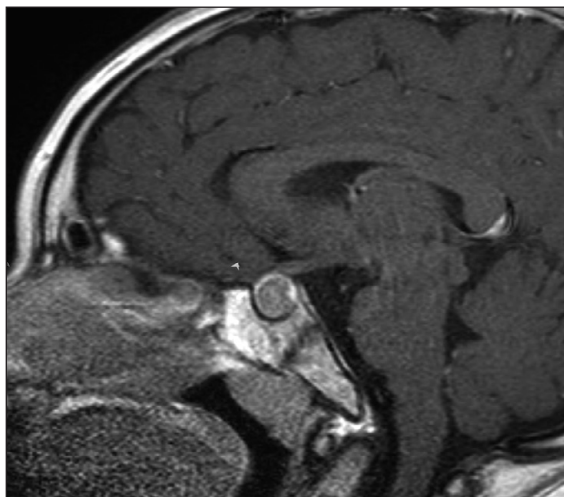


Figura 1. Macroadenoma que abomba el techo selar (borde convexo), ocupando la cisterna supraselar.

Dentro de este contexto se solicita el estudio genético para MEN1 a la niña, el que resulta positivo: delección en uno de los alelos del gen para MEN1. Asimismo, se solicita el mismo estudio a su hermana menor; en este caso resulta negativo.

La paciente se presentó clínicamente eutiroides, con el resto de los ejes hipofisarios normales y con examen oftalmológico normal.

Se decide iniciar tratamiento con 0.5 mg de cabergolina semanal; la respuesta al tratamiento fue lenta, pero sostenida, aumentándose la dosis hasta 1.5 mg de cabergolina semanal, la que fue bien tolerada.

La RMN a los seis meses mostró una franca reducción del prolactinoma (Figura 2). La RMN al año y medio de tratamiento es normal, sin evidencia del adenoma.

Luego de dos años de estricto seguimiento, continúa con igual dosis de cabergolina, con valores de prolactina de 23.5 ng/ml; permanece en estadio 3 de Tanner y cumplidos los 10 años de

edad aún no tuvo su menarca (en mayo de este año cumple 11).

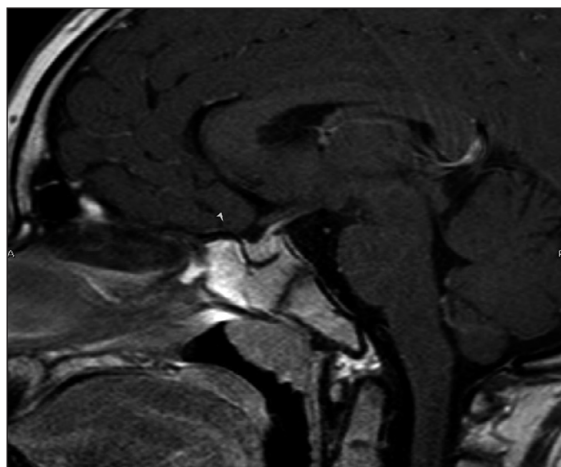


Figura 2. Franca reducción tumoral, techo selar cóncavo, cisterna supraselar libre.

DISCUSIÓN

Si bien estos tumores hipofisarios son infrecuentes en niños y adolescentes, su evolución es controvertida y está relacionada con la edad, el sexo y el momento de aparición. En niñas es más frecuente el microprolactinoma y su sintomatología depende del estado, ya sea premenárquico o posmenárquico.

El principal signo posmenárquico es la amenorrea y el hipogonadismo hipogonadotrófico con pubertad retrasada debido a la hiperprolactinemia que inhibe la secreción pulsátil de hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH).

Contrariamente, nuestra paciente prepúber presentó una pubertad adelantada que se debió debido a la hiperprolactinemia, con diagnóstico tardío, ya que el principal signo, la amenorrea, no estaba presente. La galactorrea no es un signo constante en pacientes pediátricos, que es informado en un 30% a un 50% en niñas. Por lo tanto, las primeras manifestaciones en niñas premenárquicas son signos neurológicos (cefaleas, alteraciones visuales). En los niños son más frecuentes los macroadenomas, que se manifiestan por signos neurooftalmológicos, ginecomastia y galactorrea, y muestran mayor agresividad.

En la infancia los prolactinomas pueden ser parte de síndromes genéticos, como el síndrome

MEN1; el adenoma hipofisario productor de prolactina es el tumor hipofisario más frecuente. La presencia de un macroadenoma en esta niña podría ser la primera manifestación de este síndrome, el cual fue confirmado por estudio de biología molecular.

El principal tratamiento es farmacológico. Debido a la efectividad y a la tolerancia, los agonistas dopaminérgicos son de elección para el

tratamiento de estos tumores, mientras que la intervención quirúrgica es excepcional, en los pacientes con macroadenomas sin respuesta al tratamiento farmacológico.

Debemos tener presente que en la infancia es importante descartar síndromes genéticos. El equipo interdisciplinario es esencial en pacientes pediátricos para el mejor tratamiento y seguimiento de estos tumores.

Referencias

1. Colao A, Loche S. Prolactinomas in children and adolescents. *Endocr Dev* 2010; 17: 146-159.
2. Melmed F, Casanueva F, Hoffman A y col. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 273-288.
3. Fideleff H, Boquete H, Suárez M, Azaretzky M. Prolactinoma in children and adolescents. *Horm Res* 2009; 72(4): 197-205.
4. Marini F, Falchetti A, Del Monte F y col. Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1: 38, 2006.
5. Colao A, Loche S, Cappam y col. Prolactinomas in children and adolescents. Clinical Presentation and long term follow up. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(8): 2777-2780.

Síndrome de hemivagina obstruida y agenesia renal ipsilateral, complicado con hematocolpos. A propósito de un caso

Obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly syndrome, complicated with hematocolpos. Case report

Estela Conselo Pan,¹ Gabriela Mishel Peñaherrera Cepeda,² Mario Humberto Vásquez Peralta³

Resumen

La asociación de útero didelfo, hemivagina obstruida y aplasia renal ipsilateral (OHVIRA) es un raro síndrome que resulta de la fusión defectuosa de los conductos de Müller durante el desarrollo del sistema reproductor femenino. Es diagnosticada habitualmente después de la menarca, ya que cursa con dismenorrea y dolor pelviano cíclico secundario a hematocolpos. Aunque la ecografía es de elección para la valoración inicial, la resonancia magnética es la técnica que permite clasificar la anomalía. La falta de familiaridad con el síndrome OHVIRA puede conducir a diagnósticos y tratamientos erróneos, incluyendo histerectomías innecesarias. Por su parte, la sospecha temprana, el diagnóstico temprano y el tratamiento correcto facilitan la exéresis quirúrgica del septo vaginal obstructivo, con alivio rápido de los síntomas, ayudan a preservar la fertilidad y contribuyen a la prevención de complicaciones.

Palabras clave: OHVIRA, hematocolpos, dismenorrea, resonancia, ultrasonido.

Summary

The association of uterus didelphus, obstructed hemivagina and ipsilateral renal aplasia (OHVIRA) is a rare syndrome that is the result of defective fusion of the Müllerian ducts during the development of the female reproductive system. Usually diagnosed after menarche, since it presents with dysmenorrhea and cyclical pelvic pain secondary to hematocolpos. Although ultrasound is the choice for the initial evaluation, magnetic resonance imaging is the technique that allows classified the anomaly. Lack of familiarity with OHVIRA syndrome can lead to misdiagnoses and treatments including unnecessary hysterectomies, while early recognition, correct diagnosis and treatment facilitates surgical excision of the obstructive vaginal septum, with rapid relief of the symptoms, preserving fertility and preventing complications.

Keywords: OHVIRA, hematocolpos, dysmenorrhea, resonance, ultrasound.

INTRODUCCIÓN

El útero didelfo con obstrucción de hemivagina y agenesia renal ipsilateral (OHVIRA, por su sigla en inglés), es una rara malformación congénita que constituye del 0.16% al 10% de todas las anomalías de los conductos de Müller.¹ Descrito solo en los informes de casos en la literatura médica por su epónimo "Herlyn-Werner-Wunderlich", se diagnostica con mayor frecuencia en la pubertad debido a la presencia de dolor pelviano y abdo-

minal, dismenorrea, exacerbación cíclica de los síntomas y presencia de una masa pelviana. Más raramente puede presentarse en neonatos o adultos, con infertilidad primaria, piometra, obstrucción urinaria e hinchazón isquiorrectal.¹

El síndrome OHVIRA generalmente se presenta después de la menarca con los síntomas descritos anteriormente. Sin embargo, puede expresarse de forma más drástica generando un cuadro de abdomen agudo o absceso tuboovárico, que son las formas de presentación más graves.

La falta de familiaridad con el síndrome OHVIRA puede conducir a diagnósticos y tratamientos erróneos, así como a histerectomías innecesarias, mientras que el diagnóstico y el tratamiento correctos pueden ayudar a preservar la fertilidad y prevenir complicaciones.²

1. Ginecóloga Infantojuvenil. Coordinadora de la Policlínica de Ginecología de la Infancia y Adolescencia, Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.

2. Fellow Internacional en Ginecología Pediátrica y de la Adolescencia. Jefe del Servicio de Ginecología, Hospital Pediátrico Baca Ortiz. Ginecóloga asociada del Centro Hospitalario Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.

3. Médico Posgradista de Ginecología y Obstetricia. Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Quito, Ecuador. Hospital Padre Carollo "Un Canto a la Vida", Fundación Tierra Nueva, Quito, Ecuador.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se detalla el caso de una paciente femenina de 13 años que solicitó atención especializada por cuadro de dismenorrea, con mala respuesta a la analgesia en los días finales de cada menstruación desde la aparición de su menarca, un año antes.

Como antecedentes personales destacan una primera infección del tracto urinario por *Escherichia coli* en sus primeros días de vida y otra por *Enterococcus faecalis* al año de edad, con un estudio ecográfico que presentó como único hallazgo reseñable la ausencia del riñón izquierdo, lo cual se confirmó posteriormente mediante una gammagrafía renal con ácido dimercaptosuccínico ^{99m}Tc (DMSA) y una cistografía retrógrada que descartó la presencia de reflujo vesicoureteral.

En la exploración física se apreciaba un efecto de masa en la cara lateral izquierda de la vagina.

Los hallazgos en el estudio ecográfico abdominal fueron altamente sugestivos de la presencia de útero doble; además, se observaba una ima-

gen quística con punteado ecogénico de 8 × 7 cm aproximadamente, en la zona pelviana central, próxima a los genitales externos, que podría estar en relación con hematocolpos. En la exploración mediante ecografía transrectal, poco satisfactoria por mala colaboración de la paciente, se sospechó la existencia de hematocolpos.

Se realizó estudio con resonancia magnética (Figura 1), en el cual se puso de manifiesto hipertrofia compensadora del riñón derecho en relación con la agenesia renal izquierda ya conocida, y dos cavidades uterinas independientes. La izquierda estaba distendida y llena de contenido hiperintenso en secuencias potenciadas en T1, y comunicaba con una gran estructura quística, de intensidad de señal similar, compatible con hematometra y hematocolpos en hemivagina obstruida. Lateral a esta, se apreciaba una estructura tubular hipointensa en secuencias potenciadas en T1, que se dirigía hacia la bifurcación ilíaca, donde terminaba en un saco ciego y correspondía al remanente ureteral izquierdo. La cavidad endometrial derecha estaba rellena de líquido de señal hipointensa en secuencias potenciadas en T1, que comunicaba con el cuello uterino y era independiente del lado contralateral.

Con el diagnóstico de síndrome de OHVIRA (Figura 2) se sometió a la paciente a drenaje del hematocolpometra y resección del tabique vaginal transversal (Figura 3), que resultó ser de naturaleza fibroleiomiomatosa, según el estudio anatómopatológico posterior.

El posoperatorio discurrió sin incidencias destacables. La paciente se encuentra asintomática tras 20 meses de seguimiento.

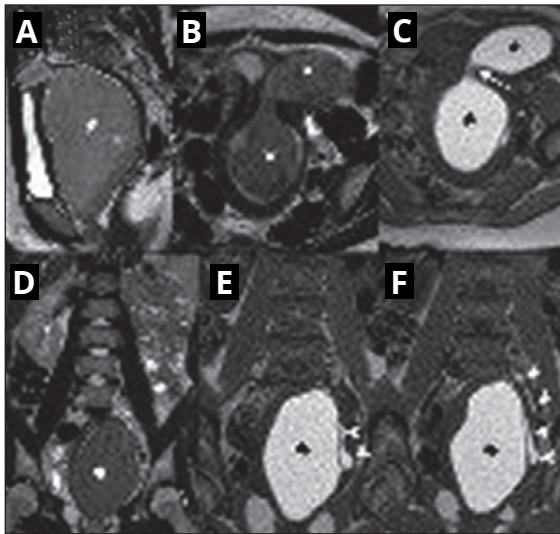


Figura 1. Útero didelfo, hemivagina obstruida y aplasia renal ipsilateral. Imágenes de resonancia magnética. Imágenes sagital (A) y axial (B) TSE-T2: útero didelfo asociado con hemihematocolpos (asterisco) y hematometra (punto) izquierdos. En la imagen axial TSE-T1 (C) se observa que la hiperseñal por contenido hemorrágico de la hemivagina izquierda obstruida (asterisco) se continúa con el cuello (flecha) y el cuerno uterino (puntos) izquierdos. Las imágenes coronales TSE-T2 (D) y TSE-T1 (E, F) muestran la localización normal del riñón derecho (flecha discontinua), la ausencia del riñón izquierdo del mismo lado que la hemivagina obstruida y un uréter ectópico ciego (puntas de flecha) lleno de contenido hemorrágico que comunica con la hemivagina obstruida.

TSE-T2, turbo espin eco T2; TSE-T1, turbo espin eco T1.

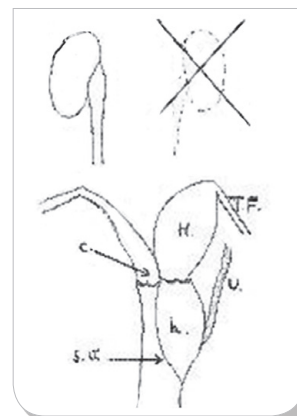


Figura 2. Útero didelfo, hemivagina obstruida y aplasia renal ipsilateral. Representación esquemática de la anomalía.

TF, trompas de Falopio; h, hematocolpos; H, hematometra; C, cervix uterino; U, uréter ectópico; SV, hemivagina ciega y septo vaginal.



Figura 3. Útero didelfo, hemivagina obstruida y aplasia renal ipsilateral. Hallazgos operatorios. Hemivagina ciega con tabique vaginal obstructivo.

DISCUSIÓN

Los embriones, tanto masculinos como femeninos, tienen inicialmente dos pares de conductos genitales: los conductos mesonéfricos o de Wolff, y los conductos paramesonéfricos o de Müller. Estos últimos se sitúan por fuera del conducto mesonéfrico ipsilateral, pero en su porción caudal lo cruzan ventralmente para fusionarse en la línea media entre sí.

Poco después de que el extremo de los conductos paramesonéfricos haya llegado al seno urogenital, dos evaginaciones macizas, llamadas bulbos sinovaginales, se desprenden de la porción pelviana del seno y dan lugar a los dos tercios inferiores de la vagina.

El tercio superior de esta, sin embargo, deriva del conducto uterino, de origen paramesonéfrico. Por otra parte, el brote ureteral, que es una evaginación del conducto mesonéfrico próxima a su desembocadura en la cloaca y origen del sistema colector, se va a introducir posteriormente en el mesodermo metanéfrico para "inducir" el desarrollo de las unidades excretoras.³

Los conductos mesonéfricos o de Wolff, además de dar origen a los riñones, son también elementos inductores para la adecuada fusión de los ductos müllerianos. En los casos en que

los ductos wolffianos están ausentes de un lado, el ducto mülleriano está desplazado lateralmente de tal manera que no puede fusionarse con el ducto contralateral, lo que da como resultado un útero didelfo. El ducto mülleriano contralateral da lugar a una vagina, mientras que el componente desplazado forma un fondo de saco ciego a modo de hemivagina imperforada u obstruida.

El introito vaginal no se ve afectado a causa de su origen en el seno urogenital. Se presume que la agenesia renal es consecuencia de la degeneración prematura del brote ureteral, dado que si el brote ureteral no llega a la caperuza de tejido metanéfrico, esta no prolifera.³

La presentación habitual de estos casos son síntomas inespecíficos de dolor abdominal repetido o dismenorrea por distensión progresiva de la hemivagina obstruida después de la edad de la menarca. Se debe realizar un diagnóstico temprano y preciso y una intervención terapéutica adicional, para aliviar los síntomas de la paciente y prevenir la complicación de los hematocolpos obstruidos crónicos (p. ej.: adherencias pelvianas y endometriosis) y apoyar la capacidad reproductiva.

Clínicamente, el flujo vaginal purulento crónico puede ser el síntoma de presentación del uréter vaginal ectópico asociado con un riñón displásico. Es importante reconocer que el riñón aparentemente ausente en la resonancia magnética no excluye por completo la posible presencia de un riñón pequeño o atrófico.

En una serie informada de 27 casos, la mediana de edad en el momento del diagnóstico fue de 14 años. Los pacientes fueron diagnosticados entre las edades de 10 a 29 años.⁵

Este raro cuadro se descubre habitualmente poco después de la menarca. Sin embargo, dado que la agenesia renal o la displasia multiquística son actualmente de diagnóstico prenatal o neonatal frecuentes, sería recomendable buscar un sistema mülleriano obstruido cada vez que se pone de manifiesto un riñón displásico multiquístico o la ausencia de un riñón en un feto.⁴

En estos casos, la alteración uterina puede ser detectada en el período neonatal debido al prominente miometrio, todavía bajo estimulación hormonal materna. Posteriormente, el pequeño tamaño y la forma tubular del útero en la infancia hacen casi imposible evaluar la anomalía uterina

a esta edad. Es por ello que, incluso cuando se ha llevado a cabo regularmente el seguimiento con ultrasonido, la anomalía uterovaginal se descubre generalmente después de la menarca a causa de la dismenorrea y el dolor recurrente pelviano secundario al incremento del hematocolpos. Por otra parte, la comunicación entre un uréter ectópico ciego y una hemihematocolpometra con útero didelfo ya ha sido descrita, como en nuestro caso.⁴

La ecografía es con frecuencia el estudio por imagen inicial para evaluar las sospechas de anomalías del conducto de Müller. Esto se debe a su amplia disponibilidad y costo relativamente bajo. Sin embargo, el ultrasonido depende del operador y los operadores inexpertos pueden pasarlo por alto. La resonancia magnética, sin embargo, es un excelente estudio de elección para evaluar anomalías complejas del conducto de Müller. Esto se debe a su capacidad multiplanar, gran campo de visión y caracterización de tejido superior. La resonancia magnética puede representar con precisión la forma de la cavidad uterina, el contorno uterino y las anomalías cervicales y vaginales asociadas. Permite la identificación del tejido de los tabiques, caracteriza el contenido de las cavidades obstruidas (p. ej.: sangre *versus* líquido simple) y detecta fácilmente cualquier anomalía renal, uretral, o de ambos tipos, coexistente.⁵ También es importante en la clasificación de las anomalías del conducto de Müller y la planificación quirúrgica.

La vaginoplastia en dos etapas, en la que la cirugía inicial tiene como objetivo disminuir el he-

matocolpos y la segunda realizar la exéresis del tabique (luego de un período de cicatrización de las heridas) y la remodelación vaginal, fue el procedimiento de elección en la literatura antigua. Sin embargo, la vaginoplastia en una etapa, que incluye la resección completa del tabique en un solo procedimiento, se recomienda en la literatura contemporánea.

El tratamiento se realiza mediante ligadura transvaginal del uréter o mediante nefrectomía transperitoneal laparoscópica. Hay pocos informes de transformación maligna de casos vaginales ectópicos en la literatura.⁵

CONCLUSIÓN

En una mujer, ante el hallazgo de aplasia/agenesia renal o displasia renal multiquística, principalmente en la infancia y en etapa prepuberal, se deberían investigar posibles malformaciones genitales asociadas. Dado que estas afecciones son de diagnóstico prenatal o neonatal frecuente, sería recomendable ir más allá en el abordaje integral de estas niñas para descartar la presencia de una anomalía mülleriana asociada.

El diagnóstico y el tratamiento tempranos de esta alteración reducen el sufrimiento de estas pacientes y su entorno, además de que previenen complicaciones que podrían comprometer la fertilidad futura.

El retraso en el diagnóstico se debe, en general, a la falta de sospecha por desconocimiento de esta entidad, que tiene baja frecuencia.

Referencias

1. Sleiman Z, Zreik T, Bitar R y col. Uncommon presentations of an uncommon entity: OHVIRA síndrome with hematosalpinx ad pyocolpos. *Facts Views Vius Obgyn* 2017; 9(3): 167-170.
2. Schlomer B, Rodríguez E, Baskin L. Obstructed hemivagina and ipsilateral renal agenesis (OHVIRA) syndrome should be redefined as ipsilateral renal anomalies: Cases of symptomatic atrophic and dysplastic kidney with ectopic ureter to obstructed hemivagina. *J Pediatr Urol* 2015; 11(2): 77.e1-6.
3. Cortes Prieto J. *Ciencias de la Salud. Obstetricia General*. Madrid: Universitaria Ramon Areces; 2004; pp. 496 p.
4. Girardi Fachin C, Aleixes Sampaio Rocha JL, Atuati Maltoni A y col. Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: Diagnosis and treatment of an atypical case and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2019; 63(19): 129-134.
5. Ghafri A, Fida A, Al-Gharras A. Hemivagina obstruida y síndrome de anomalía renal ipsilateral (OHVIRA). *J Chem Inf Model* 2013; 53(9): 1689-1699.

Actualización sobre pubertad precoz en niñas

Update on precocious puberty in girls

Comentario realizado por la **Dra. Teresa María Peña¹** sobre la base del artículo **Update on precocious puberty in girls**, de la autora Eugster EA, integrante de Division of Endocrinology, Department of Pediatrics, Riley Hospital for Children at Indiana University Health, Indianapolis, Indiana, EE.UU. El artículo original fue editado por Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology 32(5):455-459, 2019.

INTRODUCCIÓN

La pubertad es un período que comienza en la niñez y está caracterizado por la aparición de caracteres sexuales secundarios que determinan la madurez sexual completa. El inicio del desarrollo puberal está determinado por factores genéticos, ambientales, familiares, nutricionales y hormonales. La Sociedad Argentina de Pediatría considera como promedio de edad de la telarca en las mujeres a los 10.8 años (entre los 8.3 y los 13.3 años) y promedio de edad de la menarca, los 12.5 años.¹ Actualmente, la evidencia científica demostró una tendencia secular al adelantamiento de la menarca a nivel mundial. La literatura detalla que este fenómeno estaría asociado tanto con el aumento del índice de masa corporal como con el adelanto de la telarca en algunas etnias. La epidemia de obesidad en muchos países podría explicar este adelantamiento de los eventos puberales. Se ha demostrado que el aumento de los niveles de leptina, hormona producida por los adipocitos, activa la señalización del sistema neuroendocrino, con aumento en la síntesis de hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH). Sin embargo, dicha activación es necesaria, pero no suficiente, para desencadenar la pubertad.²⁻⁴ A pesar de esto, en la actualidad se sigue considerando como precoz la telarca en menores de 8 años, la cual amerita estudio y seguimiento.

El inicio de la pubertad está regulado por la activación del eje hipotalámico-hipofiso-gonadal (HHG), cuyo desarrollo comienza en la vida intra-

uterina, se completa al nacimiento, se mantiene quiescente durante la niñez y se activa en la pubertad.⁵ Es fundamental conocer el rango de edades en el cual se desarrolla la pubertad normal, ya que la aparición de signos a edades más tempranas amerita la derivación al especialista para evaluación y seguimiento.

La maduración de las neuronas liberadoras de gonadotrofinas es un mecanismo parcialmente conocido. Se describe una compleja interacción de neuronas y péptidos del hipotálamo, a partir de los cuales se producen sustancias tales como: neurokinina B, kisspeptinas, leptina, entre otras. Algunos estudios demostraron que, mediante señales excitatorias e inhibitorias, el aumento de las kisspeptinas incrementa los pulsos de GnRH.⁶ Una vez que se produce la activación del eje HHG en la mujer, se libera GnRH del hipotálamo, que actúa en la hipófisis secretando gonadotrofinas (hormona luteinizante [LH] y hormona foliculoestimulante [FSH]) que, a su vez, estimulan las gónadas. Estas liberan esteroides sexuales, contribuyendo al desarrollo de caracteres sexuales de las niñas y adolescentes.^{7,8}

En la Argentina, la pubertad precoz (PP) se define como la aparición de caracteres sexuales secundarios en niñas antes de los 8 años. En otras poblaciones o etnias, por ejemplo la afroamericana o la hispana, se considera PP en niñas antes de los 7 a 7.5 años.⁶

Se trata de una entidad poco frecuente, con una prevalencia de 1:5000, y es más habitual en mujeres que en varones.⁷ Es necesario conocer las etapas de crecimiento puberal de las niñas, con el fin de diferenciar entre variantes fisiológicas o procesos patológicos. La falta de un trata-

¹ Médica Tocoginecóloga. Certificada en Ginecología Infantojuvenil. Médica de planta del Hospital de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Médica de la sección de Ginecología Infantojuvenil, Hospital CEMIC, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

miento oportuno, es decir previo a la menarca, puede afectar el crecimiento y la talla final.⁷ Existen variantes a considerar, que serán desarrolladas más adelante, como la telarca o la pubarca precoz, que si bien no son patológicas, ameritan control evolutivo. Ante los primeros signos de sospecha se debe realizar un seguimiento estricto para monitorizar otros indicios de progresión de la pubertad, ya que en esos casos es necesario indicar un tratamiento.

La PP se clasifica en pubertad precoz central (PPC), la más frecuente, que depende de gonadotrofinas, o pubertad precoz periférica (PPP), que es independiente de ellas.⁸ Las etiologías más frecuentes de cada una se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Causas de pubertad precoz.

Causas de pubertad precoz central • Idiopática • Sistema nervioso central: Tumores: astrocitoma, glioma, hamartoma, craneofaringioma - Lesiones: infecciones, radioterapia, traumatismos - Genéticas - Malformaciones: mielomeningocele, hidrocefalia, quistes aracnoideos • Hormonales: Regulación de las kisspeptinas o mutación de otros alteradores endocrinos
Causas de pubertad precoz periférica • Síndrome McCune-Albright • Tumores de ovario • Tumores suprarrenales • Hiperplasia suprarrenal congénita (HSC) • Hormonas exógenas
Variantes normales • Telarca precoz • Pubarca precoz

Adaptado de: Long D. Precocious Puberty. *Pediatr Rev* 2015 Jul; 36(7): 319-321.

A continuación, se desarrollan los conceptos más importantes que los ginecólogos infantojuveniles deben conocer acerca de la PPC, la PPP y sus variantes.

PUBERTAD PRECOZ CENTRAL

Se postula que existe una activación temprana del eje HHG y que hay varios mecanismos implicados, aún no del todo conocidos. Existen mutaciones genéticas involucradas, por ejemplo la mutación a nivel del receptor de kisspeptinas, cuya función fue explicada anteriormente.^{8,9}

Su etiología es idiopática en un 90%, excepto en los niños, que generalmente tienen una causa

identificable. Cualquier lesión a nivel del sistema nervioso central (SNC) puede causar PPC: anomalías estructurales, tumores, traumatismos, infecciones, hipoxia, convulsiones, entre otras. Entre los tumores del SNC, el más frecuente es el hamartoma.

La presentación clínica habitual en niñas es la aparición de la telarca, sumada a un crecimiento rápido, lineal y avanzado de maduración esquelética. Es importante recordar que, a diferencia de la PPP, la PPC suele seguir la secuencia puberal normal (al comienzo, mamas en estadio Tanner II/III; luego, signos de estrogenización variable, como pigmentación de la vulva) y, de no recibir tratamiento, culmina con la menarca y afecta el potencial de crecimiento restante.⁶ Puede acompañarse o no de signos clínicos de androgenismo. El médico tratante debe interrogar puntualmente acerca del momento de aparición de los eventos puberales.

El diagnóstico de la PP se basa en la anamnesis y el examen físico, acompañado de exámenes complementarios de laboratorio y estudios por imágenes que pongan de manifiesto la progresión de la pubertad. La historia clínica debería incluir: antecedentes personales (enfermedades crónicas, cirugías, medicaciones, infecciones), antecedentes familiares (edad de la menarca en miembros de la familia o enfermedades hereditarias) y a qué edad y en qué orden de aparición se fueron produciendo los eventos puberales.⁸ Al examen físico, se debe realizar la revisión ginecológica para verificar estos cambios y, además, efectuar la valoración antropométrica: talla, peso, índice de masa corporal, y hacer el cálculo de la velocidad de crecimiento.⁹

Para diferenciar entre PPC y PPP se debe solicitar laboratorio con gonadotrofinas. El diagnóstico de PPC se realiza con la determinación de LH en valores puberales: 0.3 mUI/ml, o mayor de 5 mUI/ml luego de la estimulación con la administración de GnRH. Si la relación LH/FSH es mayor de 0.66 tras la prueba de estimulación con GnRH, se confirma la PPC. El laboratorio inicial, además debe incluir:

- Estradiol plasmático. En la PPC, los valores de estradiol están en rango puberal, aunque valores mayores de 100 pg/ml con gonadotrofinas inhibidas orientan el diagnóstico a un tumor productor de estrógenos.

- Prueba de GnRH. Para diferenciar entre PPC y PPP, se miden la FSH y la LH, luego del estímulo con GnRH.

- Función tiroidea. Dado que el hipotiroidismo puede originar una "seudopubertad precoz" con niveles altos de hormona estimulante de la tiroides (TSH), con valores bajos de hormonas tiroideas periféricas. En estos casos se recomienda solicitar prolactina sérica.

- Andrógenos suprarrenales. Dihidroepiandrosterona (DHEAS), testosterona y 17-hidroxiprogesterona (17-OH progesterona), para realizar diagnóstico diferencial con PPP y sus causas más frecuentes, hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), tumores suprarrenales, entre otras.⁸

Se debe solicitar una radiografía de mano y muñeca izquierda (con foco en tercer metacarpiano) que permita evaluar la edad ósea y constatar el crecimiento acelerado.⁶ La ecografía ginecológica es una herramienta útil que puede poner de manifiesto los siguientes hallazgos de sospecha: aumento del grosor endometrial, volumen ovárico y tamaño uterino (aumento de la relación cuerpo/cuello, a expensas de un aumento del tamaño del cuerpo). Asimismo, permite identificar o descartar la presencia de quistes o tumores de ovario.⁸ Si hubiera sospecha de afección del SNC, se recomienda solicitar una resonancia magnética (RM).

La progresión de las manifestaciones clínicas en el tiempo, el aumento de la velocidad de crecimiento con una edad ósea avanzada y la aparición de caracteres sexuales secundarios son indicadores de un proceso patológico.

El objetivo principal del tratamiento es preservar el potencial crecimiento de la niña, así como prevenir secuelas psicológicas que la PP puede generar en quienes la presentan. El tratamiento de la PPC consiste en la utilización de análogos de la GnRH, que actúan suprimiendo el eje HHG. Los más utilizados son acetato de leuprolide o de triptorelina.⁵

PUBERTAD PRECOZ PERIFÉRICA

Se la llama "seudopubertad precoz". A diferencia de la PPC, es menos frecuente y es independiente de las gonadotrofinas, es decir que se genera por la producción periférica de esteroides sexuales provenientes del ovario o de la glándula suprarrenal, o bien exógenos.^{5,10}

Existen múltiples etiologías de la PPP en niñas (detalladas previamente en la Tabla 1), pero fun-

damentalmente puede deberse a causas genéticas o congénitas, tales como HSC o síndrome de McCune-Albright, o adquiridas, como tumores productores de hormonas sexuales o fuente de esteroides exógenos. Independientemente de la etiología, el inicio suele ser súbito. El tratamiento de la PPP depende de la etiología. Se describen a continuación las causas de PPP más frecuentes.

Hiperplasia suprarrenal congénita

La HSC es una afección autosómica recesiva que provoca el déficit de enzimas esteroidogénicas. Se debe a múltiples defectos enzimáticos. Existen diferentes manifestaciones clínicas, según cuál sea la enzima involucrada y a qué nivel tenga lugar la mutación.¹⁰ La causa más frecuente, en un 90%, es el déficit de la 21-hidroxilasa.

La clínica depende del grado de deficiencia enzimática y se clasifica en: HSC clásica perdedora de sal, clásica no perdedora de sal (virilizante simple) o no clásica. La forma clásica, habitualmente diagnosticada al nacimiento, puede presentar genitales ambiguos o grados variables de virilización.

Las niñas con formas no clásicas pueden presentar PPP. Los síntomas varían desde hirsutismo o acné hasta sangrados o irregularidades menstruales. En estos casos, el diagnóstico se realiza mediante la medición de la 17-OH progesterona. Valores mayores de 10 ng/ml confirman el diagnóstico de déficit de 21-hidroxilasa. Ante resultados entre 2 y 10 ng/ml, se sugiere realizar test de hormona adrenocorticotropa (ACTH).

El tratamiento se realiza con glucocorticoides para suprimir la producción adrenal de andrógenos.¹⁰

Síndrome de McCune-Albright

Es una afección infrecuente, con una prevalencia estimada entre 1/100 000 y 1/1 000 000. Presenta la tríada clásica de máculas de color café con leche, displasia ósea y sangrado por genitales, sin desarrollo de caracteres sexuales secundarios. En las niñas puede originar quistes ováricos autónomos que liberan altos niveles de estrógenos y presentar PPP. La fisiopatología del desarrollo de quistes es compleja; la literatura postula que mutaciones en el gen *GNAS1* conllevan a la hiperactivación de las funciones endocrinas.¹⁰

La evolución en niñas con PP por síndrome de McCune-Albright es impredecible y variable. Algu-

nas debutan con sangrado genital, sin episodios subsiguientes o con intervalos largos entre ellos. El sangrado asociado con quistes foliculares, sin desarrollo mamario, es motivo de sospecha.⁷ Por eso, la consulta temprana con el endocrinólogo pediatra es fundamental ante niñas con sangrado genital prepuberal, una vez descartadas otras causas de hemorragia (infecciones, cuerpo extraño, abuso sexual infantil, entre otras). Otras niñas presentan un cuadro clínico progresivo, caracterizado por sangrado genital, crecimiento acelerado y compromiso de la talla.

En niñas con clínica sugestiva de síndrome de McCune-Albright, los exámenes de laboratorio que muestren estrógenos elevados y gonadotrofinas inhibidas confirman el diagnóstico de PPP. Se recomienda, además, solicitar estudios hormonales por su asociación con otras alteraciones endocrinas: hipertiroidismo, acromegalia, síndrome de Cushing y raquitismo.⁴ En la ecografía ginecológica se pueden observar quistes ováricos, habitualmente unilaterales y de gran tamaño. La densitometría mineral ósea evalúa la presencia de displasia perióstica. Se puede realizar un estudio genético, aunque a veces la mutación es específica de órgano y no aparece en sangre periférica. Por este motivo, el diagnóstico es clínico.¹⁰

El tratamiento se basa en la terapia con antiestrógenos, tales como el tamoxifeno, o con inhibidores de la aromatasas, como el letrozol; ambos han demostrado ser efectivos y seguros en pacientes en seguimiento a largo plazo. El letrozol, como los fármacos pertenecientes a su familia, bloquean competitivamente la enzima aromatasas p450, que cataliza la conversión de andrógenos a estrógenos ováricos. Otras opciones terapéuticas descriptas incluyen fármacos como acetato de medroxiprogesterona, antiandrógenos (espirolactona) o ketoconazol.¹⁰

Tumores

Los tumores de ovario o suprarrenales son una causa infrecuente de PPP en niñas.

Entre los tumores de ovario, los más frecuentes en la población infantojuvenil son los de origen no epitelial, derivados de los cordones sexuales y germinales. Estos últimos son los más comunes e incluyen teratomas, disgerminomas, tumores del seno endodérmico, poliembrioma o mixtos.

Los más frecuentes entre los tumores derivados de los cordones sexuales son los de células de la granulosa juvenil, que se asocian con PP, con sangrado genital o sin él, en aproximadamente el 70% de los casos. Otros tumores productores de hormonas son los tumores de Sertoli y Leydig. Las representaciones clínicas de estos se asocian con la sobreproducción androgénica o estrogénica.¹⁰

Raramente, los tumores suprarrenales aparecen durante la infancia o el período prepuberal. Representan el 1% de los tumores malignos en niñas y adolescentes. Clínicamente pueden manifestarse con signos de virilización tales como engrosamiento de la voz, clitoromegalia e hirsutismo, y por exceso de glucocorticoides, aumento de peso, fascia de luna llena, estrías rojo-vinosas abdominales e intolerancia a la glucosa.¹⁰ Se recomienda solicitar marcadores tumorales. El tratamiento suele ser quirúrgico.¹⁰

Exposición exógena

Existen distintas fuentes de estrógenos exógenos como la ingesta de anticonceptivos orales combinados, geles de estrógeno o testosterona y exposición a otras sustancias contaminadas con hormonas como los fitoestrógenos en la soja. Un ejemplo clásico son los productos para cuidado y crecimiento capilar; otros, como aceites de lavanda o aceite de árbol de té, se han asociado con desarrollo mamario en niñas. Es esencial realizar un interrogatorio dirigido al escribir la historia clínica, ya que puede que lo desestimen en el relato. Al examen físico se puede observar hiperpigmentación en aréolas mamarias y a nivel de la vulva, sobre todo en los labios menores. Al suspender la fuente de exposición a dichos estrógenos, se revierte el cuadro clínico.^{8,10}

VARIANTES DE PUBERTAD PRECOZ

Telarca precoz

Se trata del desarrollo mamario en niñas antes de los 8 años.⁹ Puede tener lugar en niñas de 1 a 3 años u observarse desde el nacimiento. Suele ser aislado y habitualmente unilateral.^{7,9}

Se cree que, durante la infancia, hay actividad basal del eje HHG que se caracteriza por niveles altos de FSH y estradiol. Sin embargo, su etiología no es del todo clara, por lo que se la denomina telarca precoz idiopática. Se recomienda descartar afección tiroidea asociada.

Clínicamente, las mamas se encuentran en estadio III de Tanner, pero la mucosa vaginal no está estrogenizada. No se acompaña de otros signos de desarrollo puberal. Presentan crecimiento y maduración esquelética normal para la edad. Se debe interrogar acerca de exposición a estrógenos exógenos. La radiografía para evaluar la edad ósea es normal y la ecografía ginecológica muestra estadios prepuberales.

Es un cuadro benigno, independientemente de su etiología, pero se recomienda el control evolutivo de estas niñas, ya que si aparece algún signo adicional se debe realizar diagnóstico diferencial con PP.

Pubarca precoz

Es la aparición de vello axilar o pubiano antes de los 8 años por aumento circulante de andrógenos (adrenarca). Puede acompañarse de olor sudoral y acné. Se debe a un proceso de maduración de la zona *reticularis* de la glándula suprarrenal, lo que resulta en altas concentraciones de andrógenos, que se convierten en testosterona en la periferia.^{7,9} Es más frecuente en niños de ambos sexos con antecedente de bajo peso al nacer o sobrepeso infantil. Algunos trabajos sugieren un riesgo aumentado de síndrome de ovarios poliquísticos, resistencia a la insulina o síndrome metabólico en la infancia o adolescencia. Por eso, es importante el asesoramiento acerca del control de un peso saludable por los riesgos de la exposición de andrógenos a lo largo del tiempo.

Para la evaluación inicial se solicita radiografía de mano, donde la edad ósea suele estar acelerada. No suele verse afectada la talla final, sino que se rige por su genética. Se deben solicitar exámenes complementarios de laboratorio que incluyan: DHEAS, el marcador bioquímico de adrenarca por excelencia; testosterona y 17-OH progesterona. Los dos últimos son fundamentales para descartar HSC o tumores suprarrenales. El valor de DHEAS es mayor de 40 µg/dl, y la testosterona y 17-OH progesterona se encuentran dentro de valores normales. En casos de duda diagnóstica se puede realizar la prueba de ACTH que permite diagnosticar o descartar HSC. Otras causas descritas son exposición hormonal exógena.

Al igual que la telarca precoz, amerita seguimiento y reevaluación.⁷

Menarca prematura

Se describe como sangrado uterino aislado en una niña que no ha tenido otras manifestaciones de desarrollo puberal. Se acompaña de crecimiento y maduración ósea normal. Se trata de un cuadro benigno, pero no fisiológico, y se produce por la síntesis de estrógenos del ovario. Se deben solicitar estudios de laboratorio hormonal: FSH, LH, estradiol y andrógenos para evaluar si se trata de alguna de las afecciones previamente descritas o de un evento aislado. La ecografía pelviana revela útero y ovarios prepuberales, sin evidencia de infección por cuerpo extraño. Hay que descartar

Tabla 2. Características importantes de las entidades más frecuentes: PPC, PPP, telarca precoz, pubarca precoz.

Entidad	Pubarca precoz	Telarca precoz	PPC	PPP
Edad de comienzo	4-7 años	1-2 años	< 8 años	< 8 años
Factores de riesgo	Bajo peso al nacer Sobrepeso infantil	Antecedente familiar	Lesiones a nivel del SNC	Resistencia a la insulina Obesidad Síndrome metabólico
Fisiopatología propuesta	Maduración de la zona reticularis de la suprarrenal	Alteradores enzimáticos, o activación parcial del eje HHG	Activación temprana del eje HHG (kisspeptinas)	Depende de la etiología (tumores, síndrome McCune-Albright, estrógenos exógenos)
Evaluación diagnóstica	Ecografía ginecológica Radiografía mano izquierda	Ecografía ginecológica Edad ósea	Gonadotropinas altas	Gonadotropinas normales DHEAS, 17-OH-progesterona, testosterona
Tratamiento/seguimiento	Seguimiento	Seguimiento	Acetato de leuprolide/ triptorelina	Depende de la causa: HSC: glucocorticoides Tumores: cirugía Estrógenos exógenos: interrumpir exposición

PPC, pubertad precoz central; PPP, pubertad precoz periférica; SNC, sistema nervioso central; HHG, hipotálamico-hipófiso-gonadal; DHEAS, dihidroepiandrosteronediol; HSC, hiperplasia suprarrenal congénita.

Adaptado de: Eugster EA. Update on precocious puberty in girls. J Pediatr Adolesc Gyneco 2019; 32(5): 455-459.

tar otras etiologías, como infecciones, cuerpo extraño, traumatismos, tumores, entre otras.

En la Tabla 2 se muestra un resumen que compara las alteraciones descriptas.

COMENTARIO FINAL

En la revisión de Eugster se realiza una actualización sobre pubertad precoz y los complejos mecanismos que la desencadenan. A pesar de ser un tema recurrente en la endocrinología ginecológica o la ginecología infantojuvenil, la fisiopatología y los mecanismos precisos responsables de la activación prematura de la pubertad aún permanecen en estudio.

Existen múltiples teorías propuestas que buscan explicar que dicha activación involucra factores endocrinos, genéticos, inmunológicos, ambientales, entre otros, y se produce una compleja interacción entre ellos. El conocimiento del papel de las kisspeptinas y otras sustancias, tales como la leptina y la ghrelina, permite la mejor comprensión de su fisiopatología. Recientemente se ha descubierto que, tal como detalla la revisión, la ganancia de función para genes que codifican para los receptores de las kisspeptinas, sumada a la inactivación de otras moléculas en estudio, podrían comenzar a explicar la compleja fisiopatología de la PP. A medida que se comprendan mejor dichos mecanismos habrá menos casos categorizados como idiopáticos.

Si bien la PP es una entidad infrecuente, es fundamental contar con un equipo interdisciplinario para detectar algunos de estos signos de manera temprana, ya que su libre evolución podría afectar el crecimiento óseo y la talla final. Los pediatras deben tener la sospecha inicial, ya que

son ellos quienes evalúan el crecimiento de niñas y adolescentes desde edades tempranas. Como hace referencia la revisión de Eugster, ante una presunción diagnóstica inicial, se debe realizar la derivación al ginecólogo infantojuvenil o al endocrinólogo pediátrico. Los especialistas deben conocer las etiologías y poder realizar los estudios pertinentes, ya que son herramientas esenciales para el abordaje diagnóstico.

Nuestra reflexión debe contemplar el impacto psicológico que la PP puede traer para una niña, ya que la mirada desigual de sus pares ante un crecimiento acelerado puede repercutir negativamente en su desarrollo psicosocial. Asimismo, considerar la preocupación que la PP genera en la familia, especialmente para los padres. Es por ello que la literatura disponible hace hincapié en trabajar de modo integral, en equipo interdisciplinario, es decir contar con pediatras y ginecólogos infantojuveniles, así como psicólogos y endocrinólogos.

Como se mencionó previamente, la evidencia científica actual ha revelado más información acerca de las hormonas y moléculas involucradas en la activación de la pubertad. Sin embargo, no se ha esclarecido aún por qué dichas hormonas se activan prematuramente. Podemos concluir, como postula esta autora, que si bien se conoce mucho más acerca de la PP actualmente, aún hacen falta más estudios de investigación para poder responder numerosas incógnitas, abordar un diagnóstico más preciso y proponer un tratamiento específico. Afortunadamente, existen tratamientos eficaces, aunque no hay nuevas propuestas terapéuticas, según la literatura actualizada. El mejor conocimiento sobre la fisiopatología contribuirá al advenimiento de nuevas terapias en el futuro.

Referencias

1. Sociedad Argentina de Pediatría. Evaluación de la maduración física. Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3ra. ed. Buenos Aires: Editorial Ideográfica; 2013, pp. 115-122. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/libro_verde_sap_2013.pdf. (consultado 17/04/2020).
2. Eckert Lind C, Busch AS, Petersen JG y col. Worldwide secular trends in age at pubertal onset assessed by breast development among girls: A systematic review and meta-analysis. JAMA Pediatr 2020. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/article-abstract/2760573>. (consultado 24/04/2020).
3. Hoy LT, Niu L, Pachucki MC y col. Timing of puberty in boys and girls: Implications for population health. SSM Popul Health 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7030995/>. (consultado 24/04/2020).
4. Fudvoye J, Lopez-Rodríguez D, Franssen D y col. Endocrine disruptors and possible contribution to pubertal changes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2019; 33(3): 101300.
5. Alotaibi MF. Physiology of puberty in boys and girls and pathological disorders affecting its onset. J Adolesc 2019; 71: 63-71.
6. Chen M, Eugster EA. Central precocious puberty: update on diagnosis and treatment. Paediatr Drugs 2015. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5870137/>. (consultado 17/04/2020).
7. Berberoğlu M. Precocious puberty and normal variant puberty: definition, etiology, diagnosis and current management. J Clin Res Ped Endo 2009; 1(4): 164-174.
8. Long D. Precocious puberty. Pediatr Rev 2015; 36(7): 319-321.
9. Arcari AJ, Freire AV, Ballerini MG y col. Desarrollo sexual precoz en niñas. Rev Hosp Niños (Buenos Aires) 2018; 60(270): 244-249.
10. Haddad NG, Eugster EA. Peripheral precocious puberty including congenital adrenal hyperplasia: causes, consequences, management, and outcomes. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2019; 33(3): 101273.



Resumen del Congreso Mundial de Ginecología Pediátrica y de la Adolescencia. Melbourne, Australia, 2019

Del 30 de noviembre al 3 de diciembre de 2019 se llevó a cabo el Congreso Mundial de Ginecología en la Infancia y Adolescencia, en Melbourne, Australia, organizado por la Federación Internacional de Ginecología Pediátrica y de la Adolescencia (FIGJ).

Con gran concurrencia de todos los continentes, la experiencia fue muy enriquecedora, y la Argentina tuvo una activa participación en numerosas actividades.

La Dra. Domínguez dio una excelente conferencia en la Sesión en español sobre el *Impacto del dolor pelviano crónico en la calidad de vida de las adolescentes*.

La Dra. Viviana Cramer disertó en la reunión plenaria: *The Global Epidemics of Obesity and PCOS*, con el tema: *Is PCOS just obesity or is it more than that?*, con muy buenos comentarios por parte de toda la audiencia.



Nuestro país estuvo representado por las doctoras Elizabeth Domínguez, actual presidente de SAGIJ; acompañada por Viviana Cramer, Silvia Bonsergent y Sandra Magirena, integrantes de la Comisión Directiva, así como por las doctoras Carlota López Kaufman, Marisa Labovsky y Analía Tablado, miembros de la Comisión Científica, y la doctora Romina Spoturno, nuestra delegada de Santa Fe.



Durante la asamblea de FIGIJ se eligieron nuevas autoridades; el Dr. Paul Wood, del Reino Unido, resultó electo presidente de la organización. Argentina quedó representada por la Dra. Marisa Labovsky como integrante de la nueva Comisión.



Finalmente, esta experiencia fue compartida en la reunión de fin de año con toda nuestra Comisión Directiva y Científica, que recibieron estas novedades con mucho entusiasmo.

Durante la sesión de la *IFEPAG Fellows Asociation* (IFA), la Dra. Silvia Bonsergent presentó a discusión un caso clínico sobre *Macroadenoma en una niña de 8 años*, con muy buena acogida. Asimismo, en dicha sesión fue elegida la Dra. Viviana Cramer como nueva coordinadora de la IFA para los próximos tres años.

La SAGIJ presentó un póster: *Entrenamiento de recursos humanos, 50 años de experiencia* (*Human resources training, 50 years of experience*), el cual fue seleccionado para ser publicado en *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology* (NASPAG).

Durante el Congreso compartimos muchos momentos gratos con queridos amigos de la región, como la Dra. Selva Lima y el Dr. Enrique Pons, así como con amigos de todo el mundo.



Felicitamos a todos los participantes de este importante evento y le deseamos los mejores augurios a la Dra. Marisa Labovsky en este cargo internacional representando a la SAGIJ, así como a la Dra. Viviana Cramer en el cargo de coordinadora de IFA.



La Revista de la Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil, órgano de difusión de nuestra Sociedad, es una publicación cuatrimestral que brinda un espacio para la publicación de artículos sobre la especialidad, con la intención de aportar información útil y actualizada a la población médica.

- 1 Se aceptarán para su publicación artículos originales, artículos de revisión de un tema, consideraciones sobre trabajos recomendados, artículos descriptivos (casos clínicos, estudios observacionales, comentarios bibliográficos, comunicaciones especiales, etc.) y artículos presentados en otros ámbitos (congresos, jornadas, reuniones de sociedades científicas).
- 2 Las comunicaciones recibidas serán sometidas a su evaluación por el Comité Asesor Científico, reservándose el derecho a aceptar, rechazar o sugerir cambios para su publicación. En los archivos se realizarán las modificaciones y correcciones editoriales que se consideren necesarias, previa comunicación a los autores. En caso de aceptación, la Sociedad no avala el contenido del artículo, siendo los autores responsables de las afirmaciones que contenga.

Instrucciones para los autores

• Título

El título del artículo debe ser conciso, específico e informativo. Debe ser escrito en español e inglés.

• Autor/es

Incluir los datos completos del autor principal (nombre completo, dirección postal y electrónica, título académico, la función y el lugar donde se desempeña profesionalmente, etc.).

De contar con coautores, por favor, incluya también los datos completos respectivos. Pueden incluirse hasta diez autores.

• Institución principal

Escribir los datos completos de la institución donde se llevó a cabo el estudio o el principal lugar de trabajo del autor.

• Palabras clave

Incluya de cinco a diez palabras clave (PC) de su trabajo. Las PC se incluirán de acuerdo con su orden de importancia o peso en el artículo. Es decir, la primera que escriba será la principal, la segunda más importante que la tercera, y así sucesivamente.

Una palabra clave es una palabra o combinación de palabras (por ejemplo, diabetes mellitus, hipertensión arterial), que no incluirá artículos (el, la, los) ni conjunciones (y, o, pero), representativa del tema central del artículo. Son fundamentales para las búsquedas precisas. Se escriben siempre con minúsculas.

• Resumen/Abstract

El artículo se acompañará con un resumen escrito en español e inglés, de entre 220 y 250 palabras. No se admiten abreviaturas en el Resumen, excepto aquellas cuyo uso frecuente reemplazó al nombre completo que representan. El Resumen será una breve, pero exacta e informativa, síntesis del artículo.

Si su artículo es un artículo original, divida los párrafos mediante los subtítulos habituales en que estos se organizan (Introducción, Materiales y métodos, Resultados y Conclusiones) e incluya el objetivo de la investigación. En el caso de una Revisión, el resumen incluirá el objetivo, los subtítulos utilizados por el autor y los resultados y conclusiones del trabajo.

• Tipos de artículos

Artículo Original

Los artículos que describen los resultados de investigaciones originales (por ej., estudios aleatorizados y controlados, estudios de casos y controles, estudios observacionales, series de casos), deben constar de **Resumen, Introducción, Materiales y Métodos, Resultados y Conclusiones**. La **Introducción** es una breve referencia a las generalidades del tema por abordar y a su importancia. La última frase de la Introducción debe estar referida a lo que los autores van a presentar o describir.

Materiales y Métodos describirá la muestra, el origen de los datos analizados, si es retrospectivo o prospectivo, los métodos estadísticos utilizados y la consideración de la significación estadística, en caso de que corresponda.

En Resultados y Conclusiones los autores deben comparar sus resultados con los obtenidos por otros colegas y plantear con claridad las conclusiones a las que han arribado.

Artículo de Revisión (Monografía)

Estos artículos reúnen, resumen y revisan la información disponible sobre un tema.

Para la primera y segunda página valen las mismas consideraciones que para el artículo original. Debe presentarse el Objetivo por el cual se realiza la revisión del tema, las fuentes consultadas y el criterio de selección utilizado; una síntesis de los datos hallados y comparados, así como la Discusión y Conclusiones.

Consideraciones sobre trabajos recomendados

En este caso los autores seleccionan artículos relevantes y comentan aspectos valiosos sobre ellos.

Ejemplo:

Título del artículo, Autor (Dr. Ricardo Plunkett), Especialidad, Institución.

Comentario realizado por el **Dr. Ricardo Plunkett** sobre la base del artículo *Case detection in primary aldosteronism: high-diagnostic value of the aldosterone-to-renin ratio when performed under standardized conditions*, de los autores Vorselaars WMCM, Valk GD, Vriens MR, Westerink J, Spiering W, integrantes de Department of Vascular Medicine, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, Países Bajos. El artículo original fue editado por Journal of Hypertension 36(7):1585-1591, 2018.

Casos clínicos

Ejemplo:

Título del artículo en español e inglés

Autor/es: ver Instrucciones

Resumen/Abstract: El artículo se acompañará con un resumen escrito en español e inglés de alrededor de 50 palabras.

Los casos clínicos deben constar de **Introducción, Descripción del Caso clínico, Discusión y Bibliografía**.

• Abreviaturas

Evite escribir abreviaturas en el título y, en lo posible, evítelas en el resumen. En el texto se utilizará la menor cantidad de abreviaturas posible. La definición completa de la abreviatura y siglas deberá anteponerse a su primer uso en el texto, con la excepción de las unidades de medida estándar.

Para los casos de abreviaturas en inglés de uso frecuente, traduzca sus nombres completos al español aclarando que las abreviaturas corresponden a sus denominaciones en inglés.

• Figuras y tablas

Puede incluir tablas y hasta 5 (cinco) figuras en color o blanco y negro.

Presente las tablas en archivos Word o Excel.

Presente las figuras, ilustraciones o fotografías en archivos con extensión JPG o TIFF en por lo menos 300 dpi. Se deben enviar vía e-mail.

Epígrafes y leyendas: Enumere los epígrafes de las figuras y tablas de acuerdo a cómo aparecen en el texto. Escriba una síntesis de la imagen o tabla con más de 10 palabras y menos de 30.

Si los datos, figuras o tablas fueron publicados en otro sitio, cite la fuente original y presente una autorización para reproducir el material.

• Referencias bibliográficas

Las citas deben aparecer en el texto en forma consecutiva y con superíndice.

La numeración deberá seguir el orden de aparición en el texto y deberá coincidir con el listado de referencias que se colocará al final del artículo o trabajo de investigación.

Se presentarán de la siguiente forma: apellido e iniciales de cada autor, como máximo tres autores y luego se colocará "y col."; título del artículo; nombre de la publicación; año; volumen; páginas. No se utilizarán comillas, bastardilla ni negritas. Se aceptarán como máximo 50 citas.

Ejemplo referencia bibliográfica:

- Pérez P, López C, Ratti M y col. Tumores de ovario en niñas. SAGIJ 2007; 1(3): 105-120.

Ejemplo Capítulo de un libro:

Autores igual que en el artículo; título del capítulo; En: autores del libro y título; número de capítulo; lugar de edición; editorial; año; número de página.

- López L. Lesiones dérmicas vulvares en niñas. En: García L, López J (eds.). Lesiones dermatológicas, Capítulo IV. Buenos Aires: López Editores. 2006; 110-136.

Ejemplo Citas de Internet:

Deben constar de autor o autores o ente responsable de la emisión de la información, fecha de la publicación y/o su actualización, título, dirección de Internet y fecha de consulta.

Artículo:

- Harnak A, Kleppinger E. Online! A reference guide to using Internet sources (2003) <http://www.bedfordstmartins.com/online/index.html> (consultado 20/11/06).

Página:

- CDC. HPV information <http://www.cdc.gov/std/hpv> (consultado el 2/12/06).

Revista:

- Bhattacharyya S. Esterilización con quinacrina: aspectos éticos. International Journal of Gynecology & Obstetrics 2003; 83 (Supl. 2) <http://www.elsevier.com/locate/jigo> (consultado 12/12/06).

Libro:

- The Chicago Manual of Style, actualización 19 de junio de 2003, New questions and answers. <http://www.chicagomanualofstyle.org> (consultado 23/11/06).

Los artículos deben ser enviados por correo electrónico en formato WORD, y los gráficos, fotos y/o tablas por separado para asegurar la recepción y calidad en la impresión

Secretaría Administrativa: Sra. Liliana Puleo. Comité Editorial de SAGIJ, Paraná 326, Piso 9°. Of. 36. Teléfono: 011-4373-2002.

E-mail: sagij@sagij.org.ar – www.sagij.org.ar

NUEVO anillo vaginal anticonceptivo

ellering

etonogestrel 0,120 mg + etinilestradiol 0,015 mg

Es la alternativa ideal para mujeres
que buscan un anticonceptivo sin tener
que pensar en una toma diaria.

- Sencillo de administrar y utilizar.
- Con bajo contenido de hormonas.
- Con la más alta eficacia.



BIOEQUIVALENTE

Presentación:
1 anillo vaginal

Laboratorio
ELEA PHOENIX

+info
0-800-999-2495

SALUD FEMENINA
Sabemos de salud. Sabemos de mujeres.



APROBADO POR EMA
Y PRIMER **TRASTUZUMAB BIOSIMILAR** APROBADO
POR FDA, ANVISA y HEALTH CANADA.



B I O S I M I L A R E S



Eficacia y seguridad demostradas
en el estudio Fase 3 HERITAGE (JAMA).¹



Biocon

Tuzepta®
TRASTUZUMAB

