

# Revista de la Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil



**SAGIJ**

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

JUNTOS EN EL CUIDADO DE SUS PACIENTES



**Promeclim**  
PROGESTERONO

**HIFAMONIL**  
CREMA

**Hipermet**  
METILDOPA 250mg - 500mg

**Sumal**  
Sumatriptán 50mg, 100mg, 150mg, 200mg

**Hierro Quick**  
Microesferas de Hierro Elemental + Ácido Fólico

**Colposan**  
Clindamicina 300mg + Ketokonazol 400mg

**Tanvimil Fólico**  
Ácido Fólico

**Lactibón**  
Ácido Láctico 190mg | ÓVULOS

**Virosupril**  
Virostatina 250mg

**Mafel**  
PROGESTERONA MICROESFERAS

Óvulos de gelatina elástica  
**Vagicural PLUS**

**Tanvimil EB<sup>6</sup>A**

**HONGUIL PLUS**  
Fluconazol 150mg

**HONGUIL**  
Fluconazol 300mg • ÓVULOS

**Tricofin 500**

**Lactibón**  
Acido Láctico 1,1% Loción pH 3,5

**Cicatul NF**  
TETRACICLINA + HIBITANOL

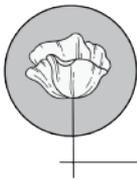
**ASOLMICINA Dox**  
Doxiciclina 100mg

**TUERIS**  
Doxitramina 10mg + Piroxicama 10mg

**Megalabs**

**Aula . digital**

[www.auladigitalmegalabs.com.ar](http://www.auladigitalmegalabs.com.ar)



**SAGIJ**

Sociedad Argentina de  
Ginecología Infanto Juvenil

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 2021 - 2022

<b>Presidente</b>	Dra. Viviana Cramer
<b>Vicepresidente</b>	Dra. Silvia Bonsergent
<b>Secretaria</b>	Dra. Laura Cesarato
<b>Tesorera</b>	Dra. María Alejandra Martínez
<b>Pro-tesorera</b>	Dra. Clara Di Nunzio
<b>Directora de Publicaciones</b>	Dra. Dolores Ocampo
<b>Subdirectora de Publicaciones</b>	Dra. Mariela Orti
<b>Secretaria de Actas</b>	Dra. Vanina Drappa
<b>Vocales</b>	Dra. Sandra Magirena Dra. Andrea Di Fresco Dra. María Laura Lovisolo Dra. Myriam Bonifacio
<b>Vocal suplente</b>	Dra. Cecilia Zunana
<b>Revisores de Cuentas</b>	<b>Titular:</b> Dra. María Soledad Matienzo <b>Suplente:</b> Dra. María Zabalza

## COMISIÓN CIENTÍFICA - PERÍODO 2021 - 2022

**COORDINADORA** Dra. Gabriela Kosoy

### INTEGRANTES

Dra. Elisabeth Domínguez  
Prof. Dr. José María Méndez Ribas  
Dra. Eugenia Trumper  
Dra. Inés de la Parra  
Dra. Beatriz Pereyra Pacheco  
Dra. Carlota López Kaufman  
Dra. Silvia Oizerovich

Dra. Analía Tablado  
Dra. Marisa Labovsky  
Dra. Anahí Rubinstein  
Dra. Paula Califano  
Dra. Dora Daldevich  
Dra. Mirta Gryngarten  
Dra. Mercedes Fidalgo

Dra. María del Carmen Tinari de Platini  
Dra. Patricia Riopedre  
Dra. Gabriela Perrotta  
Dra. Sandra Vázquez  
Lic. Ana Tropp  
Lic. Hilda Santos

**Miembro Board FIGIJ**  
Dra. Marisa Labovsky

**IFA Coordinator FIGIJ**  
Dra. Viviana Cramer

**Secretaria Regional Cono Sur ALOGIA**  
Dra. Carlota López Kaufman

### Escuela de Posgrado SAGIJ

**Directora Ejecutiva** Dra. Miriam Salvo

**Subdirectora** Dra. Andrea Di Fresco

**Secretaria** Dra. Silvia Bonsergent

**Asesor Académico** Prof. Dr. José María Méndez Ribas

## COMITÉS - PERÍODO 2021 - 2022

### Comité Editorial

**Coordinadora:** Dra. Carlota López Kaufman

**Directora de Publicaciones:**

Dra. Dolores Ocampo

**Subdirectora de Publicaciones:**

Dra. Mariela Orti

**Integrantes**

Dra. Vanina Drappa

Dra. Gabriela Ferretti

Dra. María Zabalza

Dra. Cecilia Zunana

Dra. Graciela Ortiz

Dra. Laura Fleider

### Comité Editorial Internacional

Dr. Enrique Pons (Uruguay)

Dr. Carlos Güida Leskevicius (Chile)

Dra. Deborah Laufer (Uruguay)

Dra. Dvora Bauman (Israel)

Dra. Metella Dei (Italia)

Dra. Lillianne Herter (Brasil)

Dr. Andrés Zamora Leiva (Costa Rica)

**Comité Formación de la Especialidad**

**Coordinadora:** Dra. Miriam Salvo

Dra. Silvia Bonsergent, Dra. Laura Cesarato,

Dra. Graciela Ortiz, Dra. Clara Di Nunzio,

Dra. Anahí Rubinstein, Lic. Hilda Santos

### Comité de Derechos Humanos y Derechos SS y R (CODEHU)

**Coordinadora:** Dra. Sandra Vázquez

**Integrantes:** Dra. Silvia Oizerovich, Dra. Gabriela Perrotta, Dra. Eugenia Trumper,

Dra. Alejandra Martínez, Dra. Fabiana Reyna, Dra. María Zabalza

### Comité de Certificación y

**Recertificación:**

Dra. Paula Califano, Dra. Lucía Katabian,

Dra. Dolores Ocampo, Dra. Graciela Ortiz

### Comité Editorial Nacional

Dra. Marcela Bailez

Prof. Dr. José M. Méndez Ribas

### Comité Docencia (CODEI):

Dra. Margarita Fuster,

**Comité de Ética**

**Coordinadora:** Dra. Anahí Rubinstein  
**Integrantes:** Dra. Paula Califano, Dra. Eugenia Trumper, Dra. Mercedes Fidalgo, Dra. Ines de la Parra, Dra. Beatriz Pereyra Pacheco, Lic. Hilda Santos, Lic. Ana Tropp

**Comité Comunicación SAGIJ (Web, Facebook, Instagram)**

**Coordinadora:** Dra. Sandra Magjirena  
**Co-Coordinadora:** Dra. Soledad Matienzo  
**Secretaria apoyo en off:** Dra. Cecilia Zunana  
**Integrantes:** Dra. Andrea Di Fresco, Dra. Myriam Bonifacio, Dra. María Laura Lovisoló, Dra. Vanina Drappa

**Comité IFEPEG**

**IFA Coordinator:** Dra. Viviana Cramer  
**Integrantes:** Dra. Gabriela Kosoy, Dra. Silvia Bonsergent, Dra. Elisabeth Domínguez, Dra. Andrea Elias Dra. Cecilia Zunana

**Comité de Comunidad SAGIJ**

**Coordinadora:** Dra. Lucía Katabian  
**Integrantes:** Dra. Dora Daldevich, Dra. María del Carmen Tinari de Platini, Dra. Miriam Bonifacio, Dra. Carlota López Kaufman, Dra. Patricia Riopedre, Lic. Ana Tropp, Dra. María Alejandra Martínez, Dra. María Laura Lovisoló  
**Cápsula ESI:** Dra. Victoria Gacitúa, Lic. Carolina Corino

**Comité de Investigación**

**Coordinadora:** Dra. María del Carmen Tinari de Platini  
**Integrantes:** Dra. Gabriela Perrota, Dra. Silvia Oizerovich, Dra. Laura Cesarato, Dra. Mirta Gryngarten, Dra. Beatriz Pereyra Pacheco

**Comité Interinstitucional**

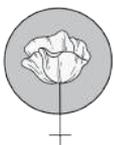
**Coordinadora:** Dra. Marisa Labovsky  
**Internacional:** Dra. Marisa Labovsky, Dra. Carlota López Kaufman, Dra. Mariela Ortí, Dra. Clara Di Nuncio  
**Nacional:** Dra. Silvia Oizerovich, Dra. Sandra Vázquez, Dra. Gabriela Perrota, Dra. María Alejandra Martínez

**DELEGACIONES**

**Coordinadora:** Dra. María Laura Lovisoló

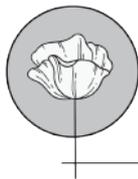
**Co-coordinadoras:** Dra. María Zabalza, Dra. Soledad Matienzo

PROVINCIA	CIUDAD/REGION	RESPONSABLE	CARGO
<b>Buenos Aires</b>	Zona Norte	Dra. Melina Ferder Dra. Lila Burgueño	Delegada Codelegada
	Zona Oeste	Dra. Miriam Salvo Dra. Myriam Bonifacio	Delegada Codelegada
	Bahía Blanca	Dra. Anabel Bualó	Delegada
	La Plata	Dra. Gisel Rahman Dra. Paula Cundom	Delegada Codelegada
<b>Catamarca</b>	San Fernando del Valle de Catamarca	Dra. Daniela Rebelo Dra. Marcela Miranda	Delegada Codelegada
<b>Chubut</b>	Patagonia Atlántica	Dra. Florencia Kiguel Dra. Gabriela Catellani	Delegada Codelegada
<b>Córdoba</b>	Córdoba	Dra. Carolina Vera Dra. Margarita Fuster	Delegada Codelegada
<b>Corrientes</b>	Corrientes	Dra. María Inés Bejarano	Delegada
<b>Entre Ríos</b>	Entre Ríos	Dra. Romina Spoturno Dra. Emilia Bilen Bauche	Delegada Codelegada
<b>Jujuy</b>	Jujuy	Dra. Silvana Del Frari Dra. Vanina Ricca	Delegada Codelegada
<b>La Pampa</b>	La Pampa	Dra. Andrea Sosa	Delegada
<b>La Rioja</b>	La Rioja	Dra. Andrea Davico	Delegada
<b>Mendoza</b>	Mendoza	Dra. Adriana Giaccaglia Dra. Ma. de los Ángeles Domínguez Denaro	Delegada Codelegada
<b>Misiones</b>	Misiones	Dra. Alicia Díaz Dra. Cecilia Roses	Delegada Codelegada
<b>Neuquén</b>	Comahue	Dra. Noelia Zárate	Delegada
<b>Salta</b>	Salta	Dra. María de los Ángeles González Dra. Constanza Saravia	Delegada Codelegada
<b>San Juan</b>	San Juan	Dra. Sandra Merino Dra. Marta Borrego	Delegada Codelegada
<b>San Luis</b>	San Luis	Dra. Claudia Pérsico	Delegada
<b>Santa Fe</b>	Santa Fe Rosario	Dra. Gabriela Ragnogna Dra. Gabriela Ferretti	Delegada Delegada
<b>Santiago del Estero</b>	Santiago del Estero	Dra. María del Carmen Tinari de Platini	Delegada
<b>Tucumán</b>	Tucumán	Dra. Fabiana Reina Dra. Ma. Cecilia Fernández Antruejo	Delegada 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](mailto:sagij@sagij.org.ar)  
<http://www.sagij.org.ar>

**Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)**  
[www.siiusalud.com](http://www.siiusalud.com)



**SAGIJ**

Sociedad Argentina de  
Ginecología Infanto Juvenil

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 29 - Número 1 - 2022

- 1 Autoridades
- 3 Índice
- 5 Editorial  
Dra. Viviana Cramer
- 6 Trabajo Original  
**Sangrado menstrual abundante en adolescentes: estudio retrospectivo en un hospital pediátrico**  
Dra. María Inés Salaberry, Dra. Gisel Rahman, Lic. Paula Risso, Dra. Dolores Ocampo, Dra. Anahí Rubinstein
- 12 Artículos de Revisión
  - a) Vacunación contra HPV en niñas y adolescentes  
Dr. Silvio Tatti, Dra. Agustina Puñal, Dra. Laura Fleider
  - b) Algoritmos diagnóstico terapéuticos de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado en adolescentes  
Dra. Laura Fleider, Dra. Agustina Puñal, Dr. Silvia Tatti
  - c) La menstruación y su relación con el sueño y el deporte en la vida de las adolescentes  
Dra. Andrea Sosa, Dra. María Noelia Zárate
- 32 Casos Clínicos  
**Pólipo fibroepitelial vulvar en lactante menor. A propósito de un caso**  
Dra. Verónica Pólit-Guerrero, Dr. Vicente Salinas-Salinas, Dr. Daniel Acosta-Farina, Dra. Mei Chun Lin-Chen, Dr. Daniel Argotti-Zumbana, Dr. Jimmy Andrade-Montesdeoca
- 35 Consideraciones sobre Trabajos Recomendados
  - a) Anticoncepción hormonal y salud ósea en adolescentes  
Dra. Lucía Katabian
  - b) Implante de etonogestrel en adolescentes: factores asociados con la remoción por sangrado uterino durante el primer año de inserción  
Dra. Lucila Othaz
- 51 Reglamento de Publicaciones 2022



Estimada gente

Una vez más, nos encontramos a través de la palabra de expertos para capitalizar nuestro conocimiento a la hora de la consulta asistencial.

La alteración en el sangrado uterino es una de las consultas más frecuentes en la práctica cotidiana, en especial en niñas perimenárgicas, que genera mucha ansiedad y, a veces, puede llegar a la hospitalización, experiencia poco agradable para un *hito*.

La experiencia del Servicio de Ginecología del Hospital Escuela de Clínicas de la Universidad de Buenos Aires, a través de la mirada del Prof. Dr. Silvio Tatti y la Dra. Laura Fleider, sobre la prevención y el tratamiento en este grupo etario del cáncer de cuello nos posiciona en un lugar de excelencia en la atención primaria.

Los relatos de casos clínicos de otros grupos de trabajo diferentes al nuestro siempre nos suman para la práctica diaria, en especial la patología vulvar de los neonatos y las niñas.

Y un concepto creado en los Estados Unidos, publicado en 2008, “la menstruación como quinto signo vital” en toda mujer en edad fértil, desvela su importancia a la hora de la anamnesis y de su diagnóstico, ante las diversas causas, y no banalizar o minimizar su ausencia asociado con la adolescencia.

Las actualizaciones recomendadas sobre anticoncepción y salud ósea y los factores vinculados con la extracción del implante con etonogestrel nos dejan menos preguntas e incertidumbres a la hora de resolverlos.

Esperando que disfruten este nuevo número y, como siempre, agradeciendo al equipo de publicaciones, quiero recordarles nuestro gran evento de 2022, el *XI Congreso Internacional de Ginecología Infanto Juvenil y XVII Congreso Latinoamericano de Obstetricia y Ginecología de la Infancia y Adolescencia (ALOGIA) “Nuevos paradigmas en Interdisciplina en Ginecología Infanto Juvenil”*, a realizarse entre el 9 y el 11 de noviembre del corriente año en el Complejo Teatral La Plaza, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, en los cincuenta años de nuestra querida sociedad.

Dra. Viviana Cramer  
Presidente SAGIJ

# Sangrado menstrual abundante en adolescentes: estudio retrospectivo en un hospital pediátrico

## *Heavy menstrual bleeding in adolescents: a retrospective review at children's hospital*

María Inés Salaberry<sup>1</sup>, Gisel Rahman<sup>2</sup>, Paula Risso<sup>3</sup>, Dolores Ocampo<sup>4</sup>, Anahi Rubinstein<sup>5</sup>

### Resumen

**Introducción:** El sangrado menstrual abundante (SMA) representa una consulta frecuente durante los primeros años de edad ginecológica. En la adolescencia, los ciclos anovulatorios son la causa principal debido a la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG). El tratamiento hormonal, primera elección terapéutica, interrumpe la hemorragia que puede descompensar y alterar la calidad de vida de las adolescentes. **Objetivos:** En primer lugar, determinar la edad de la menarca en las adolescentes que consultaron en la Unidad de Ginecología Infantojuvenil por SMA. En segundo lugar, comparar la proporción de casos de SMA en función de las categorías de edad ginecológica. En tercer lugar, comparar los días de sangrado con las categorías de anemia. En cuarto lugar, establecer la etiología del SMA. Por último, describir el tratamiento administrado y su respuesta. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, analítico. Se revisaron las historias clínicas de las niñas y adolescentes que presentaron SMA entre enero de 2010 y diciembre de 2019, que consultaron en la Unidad de Ginecología Infantojuvenil. Se registraron la edad de la menarca, la edad ginecológica, los días de sangrado, los valores de hemoglobina en g/dL, la etiología y el tratamiento hormonal recibido. **Resultados:** Se analizaron 402 historias clínicas de pacientes con una edad promedio de 12,7 años. La edad promedio de la menarca fue 11,6 años (desviación estándar [DE]: 1,2). El total de pacientes con SMA en el grupo 1 de edad ginecológica (0-0,5 años) fue significativamente más frecuente en relación con los grupos restantes. La duración promedio del sangrado fue de 18,5 días (DE: 10,2). La mediana de los días de sangrado no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las categorías de anemia. El 5% de las adolescentes presentó trastornos de la coagulación. El 89,6% de las pacientes recibió tratamiento hormonal inicial con progestágenos, con cese del sangrado a las 48 horas. **Conclusión:** La presentación de SMA fue mayor en los 6 primeros meses posteriores a la menarca. La causa más frecuente correspondió a la inmadurez del eje HHG. No se halló relación directa entre los días de sangrado y las categorías de anemia. El uso de progestágenos resultó eficaz para interrumpir la hemorragia y sus complicaciones asociadas. Por su frecuencia, en ginecología infantojuvenil es importante detectar el SMA y brindar un tratamiento integral para la paciente y su familia.

**Palabras clave:** sangrado menstrual, adolescentes, etiología, tratamiento

### Summary

**Introduction:** Heavy menstrual bleeding (HMB) is one of the most frequent reasons for gynecological consultation in the first years of gynecological age (GA). In adolescence, anovulatory cycles are the main cause due to the immaturity of the hypothalamic-pituitary-ovarian (HPO) axis. Hormonal treatment, the first therapeutic choice, provide hemodynamic stability and stopping the bleeding that interferes with their quality of life.

**Objectives:** 1) To determine the age of menarche in adolescents with HMB who consulted in the Unit of Pediatric and Adolescent Gynecology. 2) To compare the proportion of HMB cases according to the GA categories. 3) To compare bleeding days with anemia categories. 4) To describe etiologies of HMB. 5) To describe the treatment and response. **Material and methods:** Retrospective, analytical study, was conducted between January 2010 and December 2019. Medical records of girls and adolescents who presented HMB who assisted the Child and Adolescent Gynecology Unit were reviewed. Retrospective data were collected from their medical charts included age at menarche, GA, bleeding days, etiologies and treatment received. **Results:** 402 patients were included; the mean age was 12.7 years; the mean age at menarche was 11.6 years (SD: 1.2). In Group 1 (G1, the

<sup>1</sup> Médica especialista en Ginecología. Unidad de Ginecología Infantojuvenil. Hospital "Sor María Ludovica", La Plata. Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Médica especialista en Ginecología. Unidad de Ginecología Infantojuvenil. Hospital "Sor María Ludovica", La Plata. Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Licenciada en Biología. Facultad de Ciencias Naturales y Museo, Universidad Nacional de La Plata. Docente de la cátedra de Bioestadística Bayesiana y Clásica, Microbiología Clínica e Industrial, Departamento

de Epizootiología y Salud Pública, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata. Buenos Aires, Argentina.

<sup>4</sup> Médica especialista en Pediatría. Unidad de Ginecología Infantojuvenil. Hospital "Sor María Ludovica", La Plata. Buenos Aires, Argentina.

<sup>5</sup> Médica especialista en Ginecología. Unidad de Ginecología Infantojuvenil. Hospital "Sor María Ludovica", La Plata. Buenos Aires, Argentina.

*menarche up to 0.5 year), menarche was significantly larger than in the other groups. The median bleeding days was 18.5 (SD: 10.2). The median of the days of bleeding did not show statistically significant differences between the categories of anemia. Bleeding disorders were registered in 5% of the evaluated patients. 89.6% of the patients were treated with oral progestins achieves bleeding cessation in 48 hours. Conclusion: HMB was more frequent in the six months after menarche. Most cases of HMB in adolescent girls can be attributed to anovulatory cycles and the immaturity of HPO axis. Bleeding days did not show statistically significant differences among hemoglobin levels. Progestins were effective in stopping bleeding. It is important to detect HMB in adolescents and provide a comprehensive approach to the patient and her family.*

**Keywords:** *menstrual bleeding, adolescents, etiology, treatment*

## INTRODUCCIÓN

El sangrado menstrual abundante (SMA) representa una consulta frecuente en los primeros años de edad ginecológica (EG). La Federación Internacional de Obstetricia y Ginecología (FIGO) lo define dentro del marco de las recomendaciones de terminología y definiciones del sangrado uterino normal y anormal, como la pérdida menstrual excesiva que interfiere con la calidad de vida física, social y emocional de la mujer.<sup>1</sup> En términos prácticos, es el sangrado que excede los 7 días de duración o demanda el cambio de paños o tampones cada una o 2 horas.<sup>2</sup>

Las guías de la FIGO proponen un sistema de clasificación etiológica de la alteración del sangrado uterino en dos grandes grupos: las anomalías estructurales (pólipos, adenomiosis, leiomiomas, hiperplasia y cáncer) y las no estructurales (coagulopatías, disfunción ovulatoria, causa endometrial, iatrogénica).<sup>1</sup> En la adolescencia, la mayoría obedece a causas no estructurales. Los sangrados anovulatorios y los desórdenes de la coagulación constituyen las etiologías más frecuentes.<sup>3</sup>

En la etapa perimenarca, los ciclos anovulatorios son la causa principal debido a la inmadurez del eje hipotálamo-hipofiso-gonadal (HHG), característica de esta etapa, seguidos por aquellos asociados con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), obesidad y otros trastornos endocrinológicos.<sup>4</sup> Los trastornos en la coagulación, infrecuentes en la población general, se presentan en el 7% al 62% de las pacientes con SMA.<sup>5</sup>

El SMA impacta en la calidad de vida y suele interferir con las actividades cotidianas y escolares.<sup>6</sup> El objetivo del tratamiento hormonal inicial es interrumpir la hemorragia que descompensa y altera la calidad de vida de las adolescentes. El uso combinado de estrógenos y progesterona, o

solo progesterona, estabiliza el endometrio y provoca el cese del sangrado en los primeros días de iniciado el tratamiento.<sup>4</sup>

## OBJETIVOS

En primer lugar, determinar la edad de la menarca en las adolescentes que consultaron en la Unidad de Ginecología Infantojuvenil por SMA. En segundo lugar, comparar la proporción de casos de SMA en función de las categorías de EG. En tercer lugar, comparar los días de sangrado con las categorías de anemia. En cuarto lugar, establecer la etiología del SMA. Por último, describir el tratamiento administrado y su respuesta.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico. Entre enero de 2010 y diciembre de 2019 se revisaron las historias clínicas de las pacientes que presentaron SMA y consultaron a la Unidad de Ginecología Infantojuvenil del Hospital de Niños "Sor María Ludovica" de La Plata, Buenos Aires, Argentina. Se registró la edad de la menarca y se agruparon según su EG (tiempo transcurrido entre la edad de la menarca y la edad de la consulta) en cinco categorías: 0-0.5 años (grupo 1), 0.6 a 1 año (grupo 2), 1.1 a 2 años (grupo 3), 2.1 a 3 años (grupo 4) y 3.1 a 5 años (grupo 5). La proporción de SMA se evaluó en función de las categorías de EG mediante la prueba de chi al cuadrado.

Los días de sangrado se categorizaron en cuatro grupos: de 8 días de duración, de 9 a 20, de 21 a 29 y de más de 30 días.

Se utilizó el valor de hemoglobina (Hb) para definir la anemia según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS): anemia grave (< 8 g/dl), moderada (8-10.9 g/dl), leve (11-11.9 g/dl) o registros normales de Hb ( $\geq$  12 g/dl).<sup>7</sup> Las variables SMA y la edad cronológica se evaluaron a

través de la mediana, ya que no mostraron una distribución normal o de Gauss. Los días de sangrado se compararon entre categorías de anemia utilizando el método de Kruskal-Wallis (H). Un nivel de  $p < 0.05$  se estableció como estadísticamente significativo.

En relación con la etiología del SMA, se revisaron los datos de las historias clínicas de las pacientes y se registró la existencia de alguna enfermedad de base. En todas las pacientes se solicitó un perfil tiroideo, determinación de gonadotropina coriónica humana fracción beta y coagulograma completo. En las pacientes que presentaban alteraciones en el coagulograma o criterios clínicos para discrasias sanguíneas, los estudios se profundizaron. Ante la presencia de acné o hirsutismo, se determinó el nivel de andrógenos. El diagnóstico de inmadurez del eje HHG se estableció cuando se excluyeron afecciones estructurales o por enfermedad subyacente.

### Consideraciones éticas

Debido al carácter retrospectivo del estudio, no se requirió consentimiento informado. El estudio fue aprobado por la Sala de Docencia e Investigación del Hospital Superior "Sor María Ludovica" de La Plata, Argentina.

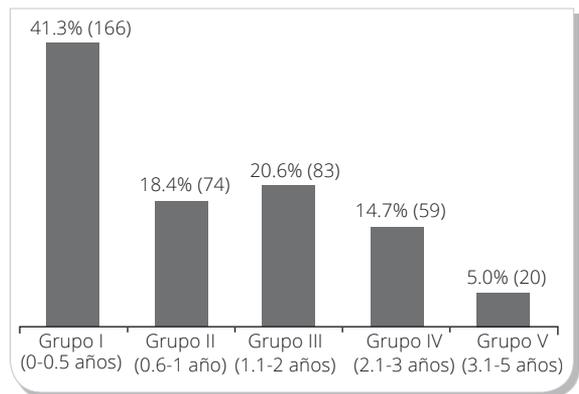
## RESULTADOS

Se analizaron 402 pacientes con una edad promedio de 12.7 años, con un intervalo etario de 9.5 y 17.1 años. La edad promedio de la menarca fue de 11.6 años (desviación estándar [DE]: 1.2), con un intervalo de 9 a 16.2 años. La Figura 1 muestra la distribución de las pacientes según los grupos de EG. La proporción de pacientes con SMA en el grupo 1 de EG fue significativamente mayor en relación con los grupos restantes ( $p \leq 0.0000000000001$ ).

El 19.9% ( $n = 80$ ) de las pacientes tuvo anemia leve, el 25.9% ( $n = 104$ ) anemia moderada y el 13.7% ( $n = 55$ ), anemia grave. El 40.5% ( $n = 163$ ) no presentó valores compatibles con anemia.

La duración promedio del sangrado fue de 18.5 días (rango de 8 a 90 días).

La mediana de los días de sangrado no mostró diferencias estadísticamente significativas entre las categorías de anemia ( $H = 5.0$ ;  $p = 0.17$ ). La Tabla 1 muestra la distribución de días de sangrado según el grado de anemia de las pacientes.



**Figura 1.** Pacientes con sangrado menstrual abundante según la edad ginecológica.

**Tabla 1.** Días de sangrado en relación con las categorías de anemia.

	Sin anemia	Anemia leve	Anemia moderada	Anemia grave
Mediana en días	17.0	14.0	16.0	15.0
Desviación estándar	10.6	11.1	9.7	9.0
Rango	8-90	8-60	8-60	8-50

La causa más frecuente de SMA correspondió a la inmadurez del eje HHG. Los trastornos de la coagulación se presentaron en el 5% de las pacientes (18 adolescentes con enfermedad de von Willebrand y 2 pacientes con alteración de la adhesividad plaquetaria) (Tabla 2).

El 89.6% de las pacientes recibió tratamiento hormonal inicial con progestágenos (360/402). El 72.2% de las niñas y adolescentes tratadas recibieron terapia de mantenimiento (260/360), que en el 90.8% se realizó con 3 ciclos de progestágenos en fase lútea (236/260), mientras que el 9.2% (24/260) recibió anticonceptivos orales combinados. El 11.7% (47/402) del total de las pacientes requirió internación con transfusión posterior.

## DISCUSIÓN

La menarca es un acontecimiento tardío del desarrollo puberal. En nuestro estudio, la edad promedio de la menarca en las niñas y adolescentes que consultaron por SMA fue de 11.6 años, valor que no difiere de la edad promedio de las pacientes que consultan por otros motivos en la Unidad de Ginecología Infantojuvenil.<sup>8</sup>

Las alteraciones del ciclo menstrual, como el SMA, son más frecuentes en los primeros años

**Tabla 2.** Etiologías del sangrado menstrual abundante.

Causas		n	%
Inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal		322	80.1%
Oncohematológicas (11.4%; 46)	Enfermedad de von Willebrand	18	4.5%
	Púrpura trombocitopénica idiopática	11	2.7%
	Leucemia linfocítica aguda	6	1.5%
	Aplasia medular	3	0.7%
	Leucemia mieloide aguda	2	0.5%
	Alteración plaquetaria	2	0.5%
	Síndrome hemofagocítico	1	0.2%
	Leucemia mieloide crónica	1	0.2%
	Linfoma	1	0.2%
	Osteosarcoma	1	0.2%
Síndrome de ovarios poliquísticos/resistencia a la insulina		15	3.7%
Hipotiroidismo		8	2.0%
Patología de la gestación		4	1.0%
Insuficiencia renal crónica		3	0.7%
Lupus eritematoso sistémico		2	0.5%
Anticoagulación (cardiopatía)		1	0.2%
Pólipo endometrial		1	0.2%

de EG. Entre el 37% y 40% de las adolescentes experimentan un episodio de SMA, cuya causa, en la mayoría de los casos, es por la anovulación asociada con la inmadurez del eje HHG, característica de los primeros años posmenarca.<sup>9,10</sup> El 60% de las pacientes evaluadas presentó SMA en el primer año, porcentaje que disminuyó a medida que aumentó la EG.

En relación con los días de sangrado, se podría suponer que, a mayor cantidad de días, mayor probabilidad de cuadros de anemia; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas. Esto podría explicarse por la dificultad para cuantificar el sangrado, sumado al impedimento de precisar los antecedentes menstruales de las adolescentes por varios factores: relatos inconsistentes, falta de registro y variabilidad de los ciclos.<sup>11</sup> Todas estas situaciones pueden manifestarse, entonces, con un amplio espectro de presentación. Algunas pacientes con varios días de sangrado registran valores de Hb casi normales. En otros casos, consultan luego de varias menstruaciones voluminosas y anemia grave, que requiere internación y, en casos graves, transfusión.

En la adolescencia, la mayoría de los SMA obedece a causas no estructurales. Los sangrados anovulatorios y los trastornos de la coagulación constituyen las más frecuentes.<sup>11</sup> La inmadurez del eje HHG alcanza el 80.1% de los casos evaluados en nuestro trabajo. Le siguen los SMA asociados con trastornos de la coagulación: 11.4%. Acorde con nuestra revisión, se ha descrito en varias publicaciones que los trastornos de la coagulación, como la enfermedad de von Willebrand o la disminución de la adhesividad plaquetaria, constituyen causas de SMA junto a otros déficits de factores de la coagulación, la trombocitopenia autoinmune, la disfunción plaquetaria y las trombocitopenias secundarias a enfermedad oncológica y su tratamiento.<sup>4,12,13</sup>

La menarca y los primeros ciclos menstruales pueden ser momentos muy estresantes para las niñas y adolescentes con trastornos de la coagulación. A las niñas con coagulopatías ya diagnosticadas y a sus familias se les debe ofrecer asesoramiento antes de la menarca, ante un eventual episodio de SMA futuro. Es fundamental descartar estas afecciones en cualquier paciente joven que

presente SMA, con el fin de prevenir complicaciones ginecoobstétricas futuras.<sup>14,15</sup>

En las pacientes con insuficiencia renal crónica pueden producirse cambios hematológicos, como la disminución de los niveles de fibrinógeno y la disminución plaquetaria. Los niveles elevados de prolactina, que se observan en pacientes en diálisis, suelen generar estados anovulatorios y consecuente SMA.<sup>16,17</sup>

El SOP es un trastorno endocrinológico heterogéneo que frecuentemente empieza a manifestarse en la adolescencia, y se caracteriza por disfunción ovulatoria e hiperandrogenismo, considerado otra causa de SMA.<sup>18</sup> La pubertad se asocia con un estado de resistencia a la insulina y con la existencia de niveles relativamente elevados de andrógenos, en comparación con los valores estrogénicos. La aparición de SOP durante esta etapa, o posmenarca, puede manifestarse con varias alteraciones del ciclo menstrual: desde sangrado menstrual ausente o infrecuente hasta hemorragia genital.<sup>2</sup> En nuestro trabajo, el 3.7% de la población con SMA presentó criterios diagnósticos para SOP, según las recomendaciones para su diagnóstico en la adolescencia (alteración del patrón menstrual para la edad o la EG y evidencia clínica o bioquímica de hiperandrogenismo).<sup>19</sup>

El objetivo del tratamiento hormonal inicial del SMA es interrumpir la hemorragia. Su persistencia puede ocasionar desde anemias leves hasta estados graves de descompensación hemodinámica con necesidad de internación y, en algunos casos, transfusión. Si bien en las salas de emergencias los anticonceptivos combinados son de primera elección, en general los especialistas en ginecología infantojuvenil suelen indicar progestágenos, con muy buena evolución.<sup>20</sup>

En nuestra unidad, el uso de acetato de noretisterona, en dosis de 10 mg cada 12 horas, habitualmente logró el cese del sangrado a las 48 horas, rango de tiempo similar a otras publicaciones.<sup>21</sup> Luego, se indicó una dosis diaria hasta compensar el cuadro clínico. En el seguimiento, solemos indicar 3 ciclos de progestágenos en fase lútea o anticonceptivos orales combinados si las pacientes son sexualmente activas o tienen un cuadro clínico compatible con SOP.

El 89% de las pacientes evaluadas en nuestro estudio recibió tratamiento hormonal inicial con progestágenos por vía oral, con buena evolución. Solo una adolescente que presentó un pólipo endometrial requirió, en forma asociada, un procedimiento de aspiración manual endouterina. El 11% restante se controló clínicamente, sin necesidad de tratamiento clínico, ya que, al momento de la consulta, no presentaba sangrado activo ni síndrome de repercusión general.

La indicación de transfusión debe basarse en el estado hemodinámico y la presencia de sangrado activo, y no solo en el nivel de Hb. De ser posible, se prefiere la transfusión de una unidad de glóbulos rojos sedimentados (GRS) a la transfusión automática histórica de sangre completa.<sup>22</sup> En nuestro trabajo, la internación con posterior transfusión fue necesaria en el 11.7% (47/402) de las pacientes estudiadas: 38 pacientes con anemia grave y 9 con descompensación hemodinámica. Solo el 69% de las anemias graves recibió una transfusión con GRS, debido a que algunas de estas pacientes consultaron luego de una larga historia de alteración del sangrado uterino que fue condicionando anemia crónica compensada por vía hemodinámica, sin necesidad de transfusión inmediata.

La fortaleza del presente estudio destaca el gran número de pacientes adolescentes estudiadas con análisis riguroso, que permitió arribar a conclusiones de validez estadística.

Sin embargo, debido a la naturaleza retrospectiva del estudio, el registro de la información en la historia clínica no siempre es completo.

## CONCLUSIÓN

La presentación de SMA fue mayor en los primeros 6 meses posteriores a la menarca. La causa más frecuente correspondió la inmadurez del eje HHG. No se halló relación directa entre los días de sangrado y las categorías de anemia. El uso de progestágenos resultó eficaz para interrumpir la hemorragia y sus complicaciones asociadas.

Por su frecuencia, en ginecología infantojuvenil es importante detectar el SMA y brindar un tratamiento integral para la paciente y su familia.

## Referencias

- Munro MG, Critchley HO, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorder Committee. 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 Gynecol Obstet* 2018; 143(3): 393-408.
- ACOG Committee Opinion No. 651 Summary: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol* 2015; 126(6): 1328.
- Karaman K, Ceylan N, Karaman E y col. Evaluation of the hemostatic disorders in adolescent girls with menorrhagia: experiences from a tertiary referral hospital. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2016; 32(3): 356-361.
- Haamid F, Sass AE, Dietrich JE. Heavy menstrual bleeding in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017; 30(3): 335-340.
- Dowlut-McElroy T, Williams KB, Carpenter SL, Strickland JL. Menstrual patterns and treatment of heavy menstrual bleeding in adolescents with bleeding disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015; 28(6): 499-501.
- Moon LM, Pérez Milicua G, Dietrich JE. Evaluation and management of heavy menstrual bleeding in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2017; 29(5): 328-336.
- Organización Mundial de la Salud. Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad. Ginebra, OMS, 2011. Disponible en [http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin\\_es.pdf](http://www.who.int/vmnis/indicators/haemoglobin_es.pdf) (15/10/2020).
- Rubinstein AV, Rahman G, Riso P, Ocampo DC. Presentación de la menarca en madres e hijas. ¿Existe un adelanto? *Acta Pediatr Mex* 2017; 38(4): 219-227.
- O'Brien B, Mason J, Kimble R. Bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding: The Queensland Statewide Paediatric and Adolescent Gynaecology Service. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2019; 32(2): 122-127.
- Graham RA, Davis JA, Corrales-Medina FF. The adolescent with menorrhagia: diagnostic approach to a suspected bleeding disorder. *Pediatr Rev* 2018; 39(12): 588-600.
- Sánchez J, Andrabi S, Bercaw JL, Dietrich JE. Quantifying the PBAC in a pediatric and adolescent gynecology population. *Pediatr Hematol Oncol* 2012; 29(5): 479-484.
- Elmaogullari S, Aycan Z. Abnormal uterine bleeding in adolescents, review. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2018; 10(3): 191-197.
- Ahuja SP, Hertweck SP. Overview of bleeding disorders in adolescent females with menorrhagia. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23(6): S15-S21.
- Venkateswaran L, Dietrich JE. Gynecologic concerns in pubertal females with blood disorders. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2013; 26(2): 80-85.
- Díaz R, Dietrich JE, Mahoney D y col. Hemostatic abnormalities in young females with heavy menstrual bleeding. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014; 27(6): 324-329.
- Serret-Montoya J, Villasis-Keever M, Aguilar-Kitsu A y col. Experiencia en el tratamiento de la hemorragia uterina anormal en adolescentes con enfermedad renal crónica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2018; 75(5): 295-302.
- Kaw D, Malhotra D. Platelet dysfunction and end-stage renal disease. *Semin Dial* 2006; 19(4): 317-322.
- Maslayanskaya S, Talib HJ, Northridge JL y col. Polycystic ovary syndrome: an under-recognized cause of abnormal uterine bleeding in adolescents admitted to a children's hospital. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017; 30(3): 349-355.
- Rosenfield RL. Perspectives on the international recommendations for the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescence. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2020; 33(5): 445-447.
- Huguelet PS, Buyers EM, Lange-Liss JH, Scott SM. Treatment of acute abnormal uterine bleeding in adolescents: what are providers doing in various specialties? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016; 29(3): 286-291.
- Santos M, Hendry D, Sangi-Haghpeykar H y col. Retrospective review of norethindrone use in adolescents. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2014; 27(1): 41-44.
- ACOG Committee Opinion No 785. American College of Obstetricians and Gynecologists. Screening and management of bleeding disorders in adolescents with heavy menstrual bleeding. *Obstet Gynecol* 2019; 134(3): e71-e83.

# Vacunación contra HPV en niñas y adolescentes

## HPV vaccination in girls and adolescents

Silvio Tatti<sup>1</sup>, Agustina Puñal<sup>2</sup>, Laura Fleider<sup>3</sup>

### Resumen

El 70% de la población adolescente se infectará con el virus del papiloma humano (HPV). El conocimiento del HPV y sus distintos genotipos como agente causal del cáncer cervical nos permitió avanzar en su prevención primaria con la implementación de vacunas como profilaxis. Las vacunas están diseñadas para prevenir los cánceres producidos por el HPV y sus lesiones asociadas, entre las cuales cobran real importancia las verrugas genitales, altamente frecuentes en la población adolescente. En la Argentina tenemos disponible la vacuna cuadrivalente que protege contra los tipos 6, 11, 16 y 18. En el camino hacia la eliminación del cáncer cervical, el objetivo es que el 90% de las niñas menores de 15 años complete el esquema de vacunación. Las tasas de vacunación aún no son óptimas; por lo tanto, debemos trabajar en estrategias orientadas al personal de la salud y la comunidad para lograr el objetivo.

**Palabras clave:** virus del papiloma humano (HPV), cáncer de cuello uterino, adolescentes, vacunación, vacuna cuadrivalente

### Summary

70% of the adolescent population will be infected with HPV. Knowledge of HPV and its different genotypes as the causal agent of cervical cancer allowed us to advance in its primary prevention with the implementation of prophylactic vaccines. These are designed to prevent cancers caused by HPV and its associated lesions, among which genital warts, highly frequent in the adolescent population, take on real importance. In Argentina we have available the quadrivalent vaccine that protects against types 6, 11, 16 and 18. On the road to eliminating cervical cancer, the goal is for 90% of girls under 15 years of age to complete the vaccination schedule. Vaccination rates are not yet optimal; therefore we must work on strategies aimed at health personnel and the community to achieve the goal.

**Keywords:** HPV vaccines, cervical cancer prevention, intraepithelial lesions, adolescents

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CCU) se considera uno de los mayores problemas de salud pública en todo el mundo, muy especialmente en los países en vías de desarrollo, en los que sucede en más del 80% de los casos y corresponde a aproximadamente el 10% de todos los cánceres detectados en mujeres.<sup>1</sup>

A partir de la década de 1970, basados en los trabajos de Harald zur Hausen, se llegó a una definición en la etiología de la enfermedad al cono-

cerse el virus del papiloma humano (HPV) y su relación directa con el CCU; su presencia se detectó en el 99.7% de estos cánceres, con predominio de los tipos de alto riesgo oncogénico, principalmente 16 y 18 (factor etiológico del 70% de ellos), seguidos en menor proporción por el 31 y 45.<sup>2,3</sup>

Aproximadamente, el 70% de la población adolescente se infectará con HPV; la duración media de la infección será de 6 a 12 meses, aunque puede ser mayor cuando los tipos involucrados son el 16 y el 18.<sup>4,5</sup> Del 10% al 20% de las mujeres infectadas presentan persistencia viral y constituyen un grupo de riesgo para presentar cáncer cervical.<sup>6</sup>

Gracias al conocimiento del HPV como agente causal del cáncer cervical se puede avanzar en su prevención al neutralizar este agente mediante la administración de vacunas como profilaxis.

Las vacunas contra el HPV están diseñadas para prevenir los cánceres producidos por el virus y sus lesiones asociadas,<sup>7,8</sup> como las verrugas

<sup>1</sup> Profesor titular de Ginecología. Universidad de Buenos Aires (UBA). Director del Programa de prevención, diagnóstico, terapéutica y vacunación en patologías del tracto genital inferior (TGI). Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA. Director de la carrera de médico especialista en Patologías del TGI. UBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

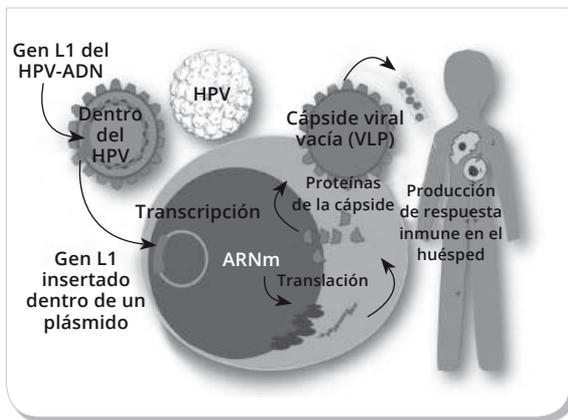
<sup>2</sup> Médica ginecóloga. Programa de prevención, diagnóstico, terapéutica y vacunación en patologías del TGI. División Ginecología. Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Docente Aut. Ginecología. UBA. Jefa de la Sección Patología Cervical. Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA. Subdirectora de la carrera de médico especialista en Patologías del TGI. UBA. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

genitales, el cáncer y las lesiones preneoplásicas de cuello uterino, vulva, ano, vagina y pene, el cáncer de orofaringe y la papilomatosis respiratoria recurrente.<sup>9,10</sup>

### VACUNAS CONTRA EL HPV

En la Argentina tenemos disponible la vacuna cuadrivalente, que protege contra los tipos 6, 11, 16 y 18. No tienen capacidad infectante, debido a que las proteínas L1 se autoensamblan dando lugar a cápsides virales vacías morfológicamente idénticas al HPV,<sup>11-14</sup> por lo que el organismo produce anticuerpos específicos, diseñados especialmente para cada tipo de HPV.



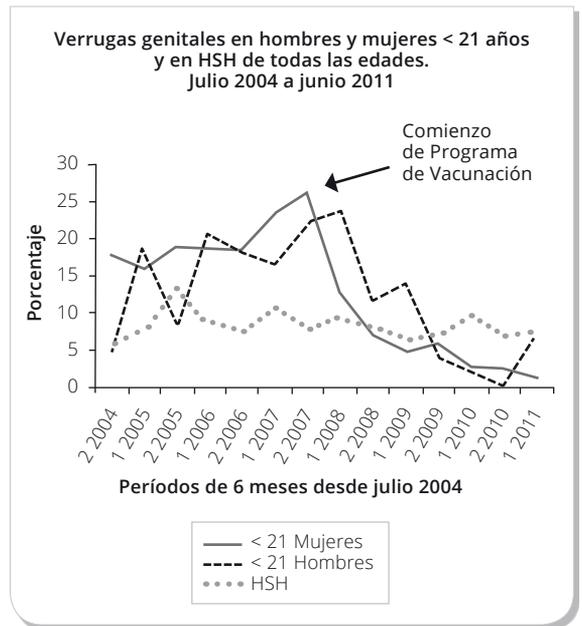
**Figura 1.** Cómo se producen las vacunas contra el HPV.<sup>15</sup>  
Fuente: <https://slideplayer.com/slide/3348669/> (27/3/2022).

La respuesta inmune a la infección natural por HPV es lenta y débil, motivo por el cual aproximadamente solo un 60% de los individuos infectados desarrolla anticuerpos contra el virus.<sup>16-19</sup> De todas formas, la infección por HPV es muy común y generalmente la mayoría de las lesiones regresa de manera espontánea debido a la inmunidad celular.<sup>20</sup>

Por el contrario, los anticuerpos otorgados por las vacunas son altos y se mantienen persistentes y en valores suficientes para otorgar protección, demostrada, por ahora, durante 9 años, que es el tiempo que dura el seguimiento de los trabajos de investigación, sin perder eficacia clínica con ninguna de las vacunas disponibles,<sup>21</sup> con excelente eficacia,<sup>22,23</sup> ya que se administran por vía intramuscular, por lo cual ingresan rápidamente en la sangre, se ponen en contacto con el sistema inmunitario, tienen adyuvantes<sup>24,25</sup> y otorgan

memoria inmune y protección cruzada,<sup>26</sup> todo esto demostrado en gran cantidad de ensayos clínicos.<sup>27-43</sup>

Cabe mencionar que la vacuna de la cual disponemos en el Calendario Nacional de Vacunación protege contra las verrugas genitales, afección muy frecuente en niñas y adolescentes, que se adquiere fácilmente luego del contacto con una pareja infectada.<sup>44-50</sup> En Australia se implementó el uso de la vacuna cuadrivalente en el Programa Nacional de Vacunación en 2007. Allí se realizó un estudio retrospectivo entre 2004 y 2011, en 36 055 pacientes,<sup>51</sup> en el cual se evaluó la incidencia de verrugas genitales luego de implementada la vacunación en mujeres. Al comparar los dos períodos de 12 meses (2007-2008 frente a 2010-2011), las verrugas genitales disminuyeron de 18.6% a 1.9% en mujeres menores de 21 años, y de 22.9% a 2.9% en hombres heterosexuales menores de 21 años. No se observó disminución de las verrugas genitales entre los hombres que mantienen sexo con hombres (Figura 2), lo que llevó a que, a partir de febrero de 2013, se incluyera dentro del Plan Nacional de Vacunación de Australia a los niños de 12 y 13 años.



**Figura 2.** Disminución de verrugas genitales en Australia.  
Fuente: Read TR, Hocking JS, Chen MY, Donovan B, Bradshaw CS, Fairley CK. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. Sex Transm Infect 87:544e547. 2011.

El hombre también se beneficia con la vacuna contra el HPV.<sup>34-37</sup>

Esta vacuna está aprobada para prevenir el CCU, de vagina, vulva y ano, y las verrugas genitales; la última aprobación incluye la prevención de la neoplasia intraepitelial anal.<sup>52,53</sup> No debe aplicarse en embarazadas.<sup>54,55</sup> Se ha demostrado eficacia clínica en la población inmunocomprometida.<sup>55,56</sup>

## ESQUEMAS DE VACUNACIÓN Y DURACIÓN DE LA EFICACIA

Los trabajos de investigación se realizaron con un esquema de 3 dosis en un año, a cualquier edad.<sup>57,58</sup> Los estudios posteriores demostraron que el nivel de anticuerpos en niñas y niños inmunocompetentes menores de 14 años es suficiente para tener un alto nivel de eficacia.<sup>59,60</sup> Actualmente, la indicación es un esquema de 2 dosis (0-6 meses) en individuos inmunocompetentes menores de 14 años; los mismos esquemas de vacunación rigen para la vacuna nonavalente, que ya se encuentra aprobada, pero no disponible en la Argentina.

## SITUACIÓN ACTUAL DE LA VACUNACIÓN EN EL MUNDO

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud y Unicef, el 55% de los Estados miembros han introducido la vacuna en programas nacionales de forma parcial o total. De acuerdo con datos de Globocan 2019, los países que han introducido la vacuna representan un 39% de la carga global de cáncer cervical.

Estamos en camino hacia la eliminación del cáncer cervical; para ello, el 90% de las mujeres tienen que estar vacunadas antes de los 15 años; el 70% de las mujeres, testeadas para HPV entre los 35 y 45 años y el 90% de las mujeres con resultados positivos deben recibir tratamiento adecuado.<sup>61</sup>

En la pandemia por COVID-19, las tasas de vacunación en las niñas han disminuido y los esquemas se han interrumpido. Si se interrumpe el calendario de vacunación, no es necesario reiniciar el esquema. El número de dosis recomendadas se basa en la edad en el momento de la administración de la primera dosis. Para que esto no ocurra, es fundamental aconsejar a nuestras pacientes y a sus padres o tutores acerca de la vacunación contra el HPV siguiendo 5 escalones

en la comunicación: enseñar, informar, comunicar, recomendar y vacunar.

## MEJORAR LA VACUNACIÓN CONTRA EL HPV EN NIÑAS Y ADOLESCENTES

- Se debe considerar bajar la edad de vacunación de 11 a 9 años en las niñas, en quienes la vacuna está autorizada.
- La menor edad de vacunación implica mejor adhesión, es decir, mayor cantidad de niñas vacunadas.
- Nos garantizamos un bajo porcentaje de niñas que hayan iniciado las relaciones sexuales.
- En los EE. UU., el rango de vacunación a los 13 años fue del 68.1% frente al 51.1% a los 17 años. El 40% de las adolescentes menores de 13 años completó el esquema de vacunación. Para mejorar la cobertura debemos realizar las siguientes acciones:
  - Entrenamiento a distancia de los efectores de los centros de vacunación.
  - Lecciones aprendidas de la pandemia por COVID-19 en cuanto al registro informático de adolescentes vacunados evaluando sus debilidades.
  - Desarrollo de un programa de educación para el HPV que incluya a la comunidad, sobre todo en las poblaciones socialmente vulnerables. Estos programas podrían estar basados en actividades ministeriales o ligados a la acción de las universidades de cada provincia, incluido el personal médico y paramédico.
  - La educación de los padres en la visita al pediatra y ginecólogo infantojuvenil desempeña un papel central en la aceptación de esta vacuna; debe quitarse el estigma que es una vacuna que incentiva la actividad sexual. Protege contra el CCU, de vagina, vulva, ano, pene y orofaríngeo. Es una vacuna de género neutro.
  - En 2018, la vacuna contra el HPV tenía una cobertura promedio del 68% en las mujeres de 13 a 17 años. En el mismo año, la vacuna contra tétanos y difteria tenía una cobertura del 89% en la misma edad. La falta de recomendación de pediatras o ginecólogos infantojuveniles es la primera barrera para que esta vacuna no tenga una cobertura similar a las otras.
  - Habitualmente, los pediatras consideran que siempre volverán a ver a la niña de 9 años en controles sucesivos y postergan la indicación

de la vacuna contra el HPV; está claro que a partir de los 11 años está incluida en el programa nacional de inmunizaciones. La no recomendación es una oportunidad perdida, ya que a medida que la niña crece se hace más difícil que ella o sus padres comprendan la necesidad de vacunarse.

## CONCLUSIONES

La vacuna contra el HPV es segura, otorga un alto título de anticuerpos y ha sido incluida en el Calendario Nacional de Vacunación en la Argentina para niñas y niños. Las tasas de vacunación aún no son óptimas y han disminuido durante la pandemia por COVID-19. Es necesario que los médicos, especialmente los orientados en la atención de niñas, niños y adolescentes, pense-

mos que los adolescentes se van a amoldar en 2022 al pensamiento hegemónico de guías y programas. Los médicos vinculados a la temática debemos tener una visión constructivista de la dinámica de salud, lo que incluye que, para lograr nuestros objetivos de vacunación en la prevención del CCU, deberíamos utilizar los recursos informáticos disponibles, como mensajes de texto, YouTube, Facebook, Instagram y Twitter, a través de las vías institucionales a las que pertenecemos,

con información que incluya videos cortos, fotografías e historias personalizadas, que motiven a los adolescentes a que pidan ser vacunados. Esto es crear la adhesión vacunal en nuestras pacientes adolescentes para que la repliquen en su comunidad y contactos.

## Referencias

- Parkin DM. Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Ca* 2001; 37: 4-66.
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N y col. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM y col. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189: 12-19.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L y col. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 388: 423-428.
- Depuydt CE, Vereecken AJ, Salembier GM y col. Thin-layer liquid-based cervical cytology and PCR for detecting and typing human papillomavirus DNA in Flemish women. *Br J Cancer* 2003; 88: 560-566.
- Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 930-934.
- Baden LR, Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Human papillomavirus vaccine—opportunity and challenge. *N Engl J Med* 2007; 356: 1990-1991.
- Schiffman M, Wacholder S. From India to the world—a better way to prevent cervical cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1453-1455.
- World Health Organization. WHO/ICO Information Centre on Human Papilloma Virus (HPV) and Cervical Cancer. 2010 Summary Report. Disponible en: [www.who.int/hpvcentre](http://www.who.int/hpvcentre) (Oct 2013).
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM y col. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29: 4294-4301.
- Zhou J, Sun XY, Stenzel DJ, Frazer IH. Expression of vaccinia recombinant HPV 16 L1 and L2 ORF proteins in epithelial cells is sufficient for assembly of HPV virion-like particles. *Virology* 185:251-257, 1991.
- Kirnbauer R, Booy F, Cheng N y col. Papillomavirus L1 major capsid protein self-assembles into virus-like particles that are highly immunogenic. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 12180-12184.
- Schiller JT, Lowy DR. Papillomavirus-like particles and HPV vaccine development. *Semin Cancer Biol* 1996; 7: 373-382.
- Harro CD, Pang YY, Roden RB y col. Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 284-292.
- <http://www.womeningovernment.org/home/koutsky> (23/4/2008); <https://slideplayer.com/slide/3348669/> (27/3/2022).
- Geijersstam V, Kibur M, Wang Z y col. Stability over time of serum antibody levels to human papillomavirus type 16. *J Infect Dis* 1998; 177: 1710-1714.
- Safaeian M, Porras C, Schiffman M y col. Costa Rican Vaccine Trial Group. Epidemiological study of anti-HPV16/18 seropositivity and subsequent risk of HPV16 and -18 infections. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 1653-1662.
- Tindle RW. Immune evasion in human papillomavirus-associated cervical cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2: 59-65.
- Scott M, Nakagawa M, Moscicki AB. Cell-mediated immune response to human papillomavirus infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 2001; 8: 209-220.
- Wang SS, Hildesheim A. Chapter 5: Viral and host factors in human papillomavirus persistence and progression. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 35-40.
- De Carvalho N, Teixeira J, Roteli-Martins CM y col. Sustained efficacy and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 7.3 years in young adult women. *Vaccine* 2010; 28: 6247-6255.
- Smith JF, Brownlow M, Brown M y col. Antibodies from women immunized with Gardasil cross-neutralize HPV 45 pseudovirions. *Hum Vaccin* 2007; 3: 109-115.
- Rowhani-Rahbar A, Mao C, Hughes JP y col. Longer term efficacy of a prophylactic monovalent human papillomavirus type 16 vaccine. *Vaccine* 2009; 27: 5612-5619.
- Stanley M. HPV - immune response to infection and vaccination. *Infect Agent Cancer* 2010; 5: 19.
- Stanley M. Pathology and epidemiology of HPV infection in females. *Gynecol Oncol* 2010; 117: 5-10.
- Roberts JN, Buck CB, Thompson CD y col. Genital transmission of HPV in a mouse model is potentiated by nonoxynol-9 and inhibited by carrageenan. *Nat Med* 2007; 13: 857-861.
- Koutsky LA, Ault KA, Wheeler CM y col. A controlled trial of a human papillomavirus type 16 vaccine. *N Engl J Med* 2002; 347: 1645-1647.
- Harper DM, Franco EL, Wheeler C y col. Efficacy of a bivalent L1 virus like-particle vaccine in prevention of infection with human papillomavirus 16 and 18 in young women: a randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1757-1764.
- Villa LL, Costa RL, Petta CA y col. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16 y 18) L1 virus like particles

- vaccine in young women: a randomised double-blind placebo controlled phase II efficacy trial. *Lancet Oncol* 2005; 6: 271-278.
30. Garland S, Hernández-Ávila M, Wheeler CM y col. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital disease. *N Engl J Med* 2007; 356: 1928-1943.
  31. FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007; 356: 1915-1927.
  32. Joura EA, Garland SM, Paavonen J y col. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012; 344.
  33. Paavonen J, Naud P, Salmerón J y col. HPV PATRICIA Study Group. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomized study in young women. *Lancet* 2009; 374: 301-314.
  34. Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S y col. Efficacy of quadrivalent HPV vaccine against HPV Infection and disease in males. *N Engl J Med* 2011; 364: 401-411.
  35. Palefsky JM, Giuliano AR, Goldstone S y col. HPV vaccine against anal HPV infection and anal intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2011; 365: 1576-1585.
  36. Petäjä T, Keränen H, Karppa T y col. Immunogenicity and safety of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in healthy boys aged 10-18 years. *J Adolesc Health* 2009; 44: 33-40.
  37. Reisinger KS, Block SL, Lazcano-Ponce E y col. Safety and persistent immunogenicity of a quadrivalent human papillomavirus types 6, 11, 16, 18 L1 virus-like particle vaccine in preadolescents and adolescents: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 201-209.
  38. Muñoz N, Manalastas Jr R, Pitisuttithum P y col. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009; 373: 1949-1957.
  39. Castellsague X, Muñoz N, Pitisuttithum P y col. End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24-45 years of age. *BJC* 2011; 105: 28-37.
  40. Schwarz TF, Spaczynski M, Schneider A y col. Immunogenicity and tolerability of an HPV-16/18 AS04-adjuvanted prophylactic cervical cancer vaccine in women aged 15-55 years. *Vaccine* 2009; 27: 581-587.
  41. Malagón T, Drolet M, Boily MC y col. Cross-protective efficacy of two human papillomavirus vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Inf Dis* 2012; 12(10): 781-789.
  42. Brown DR, Kjaer SK, Sigurdsson K y col. The impact of quadrivalent human papillomavirus (HPV; types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine on infection and disease due to oncogenic nonvaccine HPV types in generally HPV-naive women aged 16-26 years. *J Infect Dis* 2009; 199: 926-935.
  43. Wheeler C, Castellsagué X, Garland S y col. Cross-protective efficacy of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by non-vaccine oncogenic HPV types: 4-year end-of-study analysis of the randomised, double-blind PATRICIA trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 100-110.
  44. Kjaer S, Tran T, Sparen P y col. The burden of genital warts: a study of nearly 70,000 women from the general female population in the 4 Nordic countries. *JID* 2007; 196: 1447-1454.
  45. Insinga RP, Dasbach EJ, Myers EI. The health and economic burden of genital warts in a set of private health plans in the United States. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 1397-1403.
  46. <http://www.hpa.org.uk/cdr/archives/2001/cdr3501.pdf>
  47. Koutsky L. Epidemiology of genital human papillomavirus infection. *Am J Med* 1997; 102: 3-8.
  48. Cuschieri KS, Cubie HA, Whitley MW y col. Multiple high risk HPV infections are common in cervical neoplasia and young women in a cervical screening population. *J Clin Pathol* 2004; 57: 68-72.
  49. <http://www.cdc.gov/std/hpv/common-linicians/sp/ClinicianBroSp-fp.pdf>
  50. Palefsky JM. Human papillomavirus-related disease in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4: 52-56.
  51. Read T, Hocking J, Chen MY y col. The near disappearance of genital warts in young women 4 years after commencing a national human papillomavirus (HPV) vaccination programme. *Sex Transm Infect* 2011; 87: 544-547.
  52. Center for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010; 59: 630-632.
  53. Disposición ANMAT 5598, 25/9/2012. Disponible en [http://www.anmat.gov.ar/boletin\\_anmat/septiembre\\_2012/Dispo\\_5598-12.pdf](http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/septiembre_2012/Dispo_5598-12.pdf) (23/5/2022).
  54. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010; 59: 626-629.
  55. Markowitz L, Dunne E, Saraiya M y col. Quadrivalent human papillomavirus vaccine recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56: 1-24.
  56. Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended adult immunization schedule: United States, 2010. *Ann Intern Med* 2010; 152: 36-39.
  57. Roteli-Martins C, Naud P, De Borja P y col. Sustained immunogenicity and efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine up to 8.4 years of follow-up. *Hum Vaccin Immunother* 2012; 8(3): 390-397.
  58. Kjaer SK. Nordic Long Term Follow-up of Effectiveness, Immunogenicity, and Safety of Gardasil™. 27th International Papillomavirus Conference and Clinical Workshop. Berlin, Germany. September 17-22; 2011.
  59. Romanowski B, Schwartz T, Ferguson LM y col. Immunogenicity and safety of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine administered as a 2-dose schedule compared with the licensed 3-dose schedule: results from a randomized study. *Human Vaccines* 2011; 7: 1374-1386.
  60. Neuzil K, Canh Do G, Thiem VD y col. Immunogenicity and reactogenicity of alternative schedules of HPV vaccine in Vietnam. A cluster randomized noninferiority trial. *JAMA* 2011; 305: 1424-1431.
  61. OMS. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem. Disponible en [www.who.int/publications/i/item/9789240014107](http://www.who.int/publications/i/item/9789240014107) (23/5/2022).

# Algoritmos diagnóstico terapéuticos de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado en adolescentes

## *High-grade SIL: diagnostic-therapeutic algorithms in adolescents*

Laura Fleider<sup>1</sup>, Agustina Puñal<sup>2</sup>, Silvio Tatti<sup>3</sup>

### Resumen

Desde hace más de dos décadas es sabido que el 80% de las mujeres se infectarán por el virus del papiloma humano (HPV) durante su vida, en tanto que algo más del 50% lo hace en los primeros 5 años de iniciadas sus relaciones sexuales. La media edad de inicio de las relaciones sexuales es aproximadamente a los 16,9 años. Esto convierte a las adolescentes en uno de los principales grupos de riesgo de contraer distintos tipos de infecciones de transmisión sexual, entre ellas HPV, cuya persistencia puede desencadenar lesiones que requieren tratamiento quirúrgico y comprometer la fertilidad de la mujer y, en algunos casos, continuar su historia natural sin ser detectado y, en gran parte de ellas, avanzar hacia el carcinoma invasor de cuello uterino. Se recomienda iniciar el tamizaje de cáncer de cuello uterino (CCU) entre los 21 y 25 años, excepto en pacientes con algún inmunocompromiso, en las que se puede iniciar antes. La decisión de la edad de inicio del tamizaje se debe a la cronología de la historia natural de la infección por HPV. El pico de incidencia de CIN 2 se produce en mujeres menores de 25 años, en quienes la progresión al CCU es muy lenta, por lo que hay un largo periodo en el que se pueden detectar y tratar las lesiones cervicales precancerosas, siguiendo algoritmos diagnósticos preestablecidos. Un caso sumamente complejo es el diagnóstico de CIN 2 en la adolescencia. Nuestra recomendación para las pacientes adolescentes con CIN 2 indica la observación, siempre y cuando la paciente sea inmunocompetente, tenga posibilidades de seguimiento, no esté dentro del grupo de riesgo, no haya tenido lesiones previas por lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) en el tracto genital inferior y que acepte el tratamiento. El seguimiento incluye colposcopia y citología a intervalos de 6 meses. Si el CIN 2 histológico persiste durante 2 años, se recomienda el tratamiento. La premisa fundamental es evitar el sobretratamiento y, así, el aumento del riesgo de efectos adversos obstétricos.

**Palabras clave:** HPV, cáncer de cuello uterino, adolescentes, HPV de alto riesgo, CIN 2, tamizaje

### Summary

For more than two decades it has been known that 80% of women will be infected by the human papillomavirus (HPV) during their lives, slightly more than 50% do so in the first 5 years of having sexual intercourse. The age of onset of sexual intercourse is approximately 16.9 y. Adolescents are one of the main risk groups for acquiring different types of sexually transmitted infections, including HPV, whose persistence can trigger lesions that require surgical treatment and compromise a woman's fertility, and in some cases that the lesions are not detected, they can continue their natural history and most of them can progress to invasive carcinoma of the cervix. Cervical cancer screening is recommended to begin between the ages of 21 and 25, except in patients with some type of immunocompromise, in whom it could be started earlier. The decision of the age to start screening is due to the chronology of the natural history of HPV infection. The peak incidence of CIN 2 occurs in women under 25 years of age, in whom progression to cervical cancer (CC) is very slow, so there is a long period of time in which precancerous cervical lesions can be detected and treated, following diagnostic algorithms presets. An extremely complex case is the diagnosis of CIN 2 in adolescence, our recommendations for adolescent patients with CIN 2 indicate that the preference is observation (as long as the patient is immunocompetent, has follow-up possibilities, is not within the group of risk patients, or had previous HSIL lesions in the LGT) and that the treatment could be acceptable. Follow-up includes colposcopy and cytology at 6-month intervals. If histologic CIN 2 persists for 2 years, treatment is recommended. The fundamental premise is to avoid overtreatment, and thus avoid the increased risk of adverse obstetric effects

**Keywords:** HPV, cervical cancer, adolescents, high risk HPV, CIN 2, cervical cancer screening

<sup>1</sup> Docente Aut. Ginecología UBA, Jefa de la Sección de Patología Cervical, Hospital de Clínicas "José de San Martín", Universidad de Buenos Aires (UBA), Subdirectora de la carrera de médico especialista en Patologías del Tracto Genital Inferior (TGI), UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>2</sup> Médica ginecóloga, Programa de prevención, diagnóstico, terapéutica y vacunación en patologías del TGI, División Ginecología, Hospital de Clínicas

"José de San Martín", UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>3</sup> Profesor titular de Ginecología, UBA, Director del Programa de prevención, diagnóstico, terapéutica y vacunación en patologías del TGI, Hospital de Clínicas "José de San Martín", UBA, Director de la carrera de médico especialista en Patologías del TGI, UBA, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CCU) representa la cuarta enfermedad maligna más común que afecta a las mujeres en todo el mundo, y la segunda en países en vías de desarrollo. En estas áreas, la carga de la enfermedad sigue siendo importante debido a la dificultad en la ejecución de los programas de tamizaje basados en la citología. Los principales obstáculos inherentes a estos países son la pobreza, que se acompaña con la falta de infraestructuras en salud, el bajo nivel de educación y la dificultad para concurrir a los centros de atención médica. En la región de las Américas, en 2018, más de 72 000 mujeres recibieron el diagnóstico de CCU y casi 34 000 fallecieron por esta enfermedad. Las tasas de mortalidad son 3 veces más altas en América Latina y el Caribe que en América del Norte, lo que demuestra las enormes desigualdades en salud.<sup>1</sup> En la Argentina, cada año se diagnostican alrededor de 4000 casos nuevos de CCU y mueren cerca de 2000 mujeres a causa de la enfermedad. El 82% de las muertes se produce en mujeres mayores de 40 años.<sup>2</sup>

Con la disponibilidad de las nuevas tecnologías, en el mundo se han tratado de encontrar nuevas estrategias que se adapten a países de escasos recursos e ingresos medios para promover el diagnóstico precoz del CCU. La información actual sugiere que las pruebas de detección del virus del papiloma humano (HPV) son más eficaces que la citología para la detección del CCU. Por lo tanto, se han creado pruebas altamente sensibles para el tamizaje primario. Los métodos moleculares para la detección de ADN del HPV están actualmente disponibles en el mercado. Esto constituye un hito en la detección del cáncer cervical en entornos de escasos recursos, ya que puede ayudar a superar la gran mayoría de los obstáculos inherentes a los programas anteriores de tamizaje. A pesar de estas ventajas diversas, el tamizaje basado en la detección del HPV tiene un bajo valor predictivo positivo para el CCU y las lesiones preinvasoras, de modo que las mujeres con resultado positivo para HPV deben atravesar un triaje para determinar el tratamiento óptimo, como pruebas de inspección visual, citología y nuevos biomarcadores, entre otras opciones.<sup>3</sup>

La persistencia viral es un paso decisivo en la transformación maligna porque permite la inte-

gración del HPV y la sobreexpresión de las oncoproteínas E6 y E7, capaces de interferir en el funcionamiento normal de las proteínas p53 y pRB de la célula huésped. Desde el punto de vista clínico, la persistencia del HPV en las células del epitelio cervical resulta en la evolución de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino, que aparecen con mayor frecuencia en mujeres jóvenes, con una edad promedio de 20 a 30 años. Un alto porcentaje de ellas presentará lesiones intraepiteliales de alto grado, que deben tratarse con técnicas quirúrgicas para evitar su transformación maligna.

La incorporación de métodos de diagnóstico citohistológicos y el aporte de otros métodos diagnósticos moleculares al tamizaje del cáncer cervical permiten, en la actualidad, la detección de lesiones precursoras, facilitando la administración de un tratamiento precoz y, por lo tanto, reduciendo el impacto.

Desde hace más de dos décadas es sabido que el 80% de las mujeres se infecta con HPV durante su vida, y algo más del 50% lo hace en los primeros 5 años de iniciadas sus relaciones sexuales. La duración media de la infección es de aproximadamente 12 meses, aunque el tiempo puede ser mayor cuando los tipos involucrados son HPV 16 y 18.<sup>4</sup> Las mujeres infectadas que presentan persistencia viral constituyen un grupo de riesgo para presentar cáncer cervical.<sup>5</sup> Los tipos de HPV con mayor índice de persistencia y, por ende, más frecuentes en el cáncer cervical son los 16, 18, 45, 31, 33, 52, 58 y 35. Los tipos 16, 18, 31, 33 y 45 son la causa de aproximadamente el 95% de los CCU.<sup>6</sup>

En la Argentina, para 2019, los tipos de HPV 16 y 18 se encontraban en el 61.4% y 16.5% de los casos, respectivamente; seguidos, en orden de frecuencia, por los tipos 45, 51, 31, 39, 33, 59, 52 y 58 (Figura 1).<sup>7</sup>

Actualmente, la infección por HPV se puede detectar mediante técnicas moleculares que obtienen ADN o ARN viral, por lo que desde hace varios años se comenzó a proponer su implementación en el tamizaje. La mayoría de los métodos moleculares disponibles para el diagnóstico de infección viral por HPV se basan en el análisis de ADN (detección del ADN del genoma viral), que permite demostrar la presencia del virus, pero poco dice acerca de su integración. Los métodos que detec-

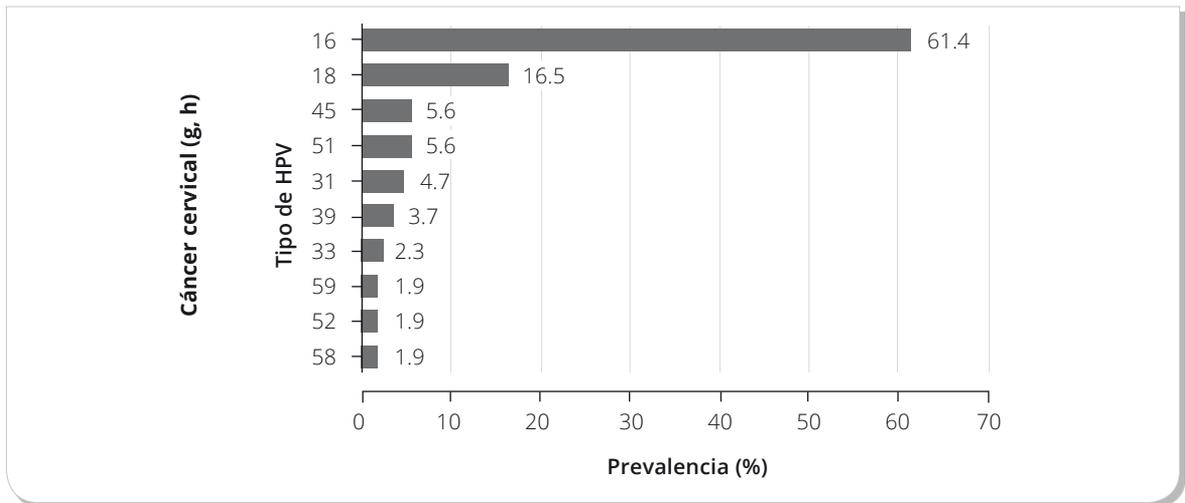


Figura 1. Tipos de HPV en el cáncer de cuello uterino en la Argentina en 2019.<sup>7</sup>

tan ADN son mucho más sensibles, pero menos específicos que la citología en la detección de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) y de cáncer cervical, tanto escamoso como glandular.<sup>8</sup>

Entre las pruebas moleculares disponibles en la actualidad para la detección de ADN del HPV, las más utilizadas son la reacción en cadena de la polimerasa y la captura de híbridos tipo 2, con muy buena sensibilidad, pero muy baja especificidad, debido a que detectan infecciones que tienen alta posibilidad de regresión, por lo cual carecerían de significado clínico.

Otras pruebas detectan ARN mensajero (ARNm) de las oncoproteínas E6/E7, con mayor especificidad que las que detectan ADN –ya que estas proteínas solo se expresan una vez que el HPV se ha integrado al genoma de la célula huésped–, pero menor sensibilidad, ya que detectan el ARNm de unos pocos tipos de HPV.<sup>9-11</sup>

En nuestro país, el Ministerio de Salud de la Nación ha aprobado la incorporación del test de HPV como método de tamizaje para la prevención del CCU a partir de los 30 años. En 2011, el Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino (PNPCC), dependiente del Instituto Nacional del Cáncer, comenzó la introducción del test de HPV mediante un proyecto de demostración en la provincia de Jujuy. Luego de 3 años de implementación del proyecto quedó demostrado que esta nueva tecnología duplica la capacidad de detección de lesiones precancerosas y cáncer.

A partir de estos buenos resultados obtenidos en la provincia de Jujuy, en 2014 y 2015 se incorporaron 5 provincias nuevas al tamizaje basado en el test de HPV: Catamarca, Neuquén, Misiones, Tucumán y tres partidos de la provincia de Buenos Aires. En los años subsiguientes, dicho test se ha ido incorporando a los programas de tamizaje de otras provincias y del Gran Buenos Aires. A partir de la incorporación del test de HPV como estrategia de tamizaje en la provincia de Jujuy, en 2011 el PNPCC elaboró una primera versión de las recomendaciones con el objetivo de establecer los criterios de acción para el tamizaje, el seguimiento y el tratamiento de las mujeres para la prevención del CCU en este contexto. En 2015, a partir de la incorporación de nuevas provincias al tamizaje con dicha estrategia y de la introducción de la autotoma al tamizaje programático, se evaluó la necesidad de actualizar el documento. Para ello, se revisó la información científica nueva acerca del tamizaje con test de HPV en ambas modalidades (toma convencional y autotoma) y se analizaron las guías programáticas.

Asimismo, durante 2012 y 2013, el Ministerio de Salud de la Nación, en conjunto con el Ministerio de Salud de la Provincia de Jujuy y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), llevó adelante el Proyecto EMA, un estudio aleatorizado cuyo objetivo principal fue evaluar la eficacia de la autotoma para el aumento de la cobertura y su eficacia para la detección de lesiones CIN 2+. Los resultados de dicho estudio mos-

traron que con la autotoma se logró aumentar 4 veces la cantidad de mujeres tamizadas, en tanto que la tasa de detección de lesiones CIN 2+ fue superior a la obtenida con la prueba de Papanicolaou durante 2011. A partir de los resultados obtenidos en este estudio, las provincias de Jujuy y Tucumán incorporaron la autotoma al tamizaje programático en 2014 y 2015, respectivamente.<sup>12</sup>

## HISTORIA NATURAL DE LA INFECCIÓN POR HPV

Al iniciar su actividad sexual, la mujer puede ser contagiada con HPV de alto riesgo, que, en la gran mayoría de los casos, dará lugar a una infección transitoria, haciéndose indetectable en 6 a 12 meses.<sup>4</sup> Cualquier variable ligada a la actividad sexual, incluyendo la edad joven, el número de parejas sexuales, las parejas sexuales recientes y tener relaciones sexuales con parejas que tienen otras parejas sexuales, tanto hombres como mujeres, es un factor de riesgo para la infección genital por el HPV.

La historia natural de una enfermedad pasa por cuatro etapas sucesivas: en primer lugar, el comienzo biológico, no la detectamos, pero está presente. En segundo lugar, el diagnóstico precoz posible, no hay síntomas, pero sí hay cambios estructurales o funcionales que se pueden poner de manifiesto con las pruebas apropiadas. En tercer lugar, el diagnóstico clínico usual, aparecen los síntomas, el individuo se enferma y solicita ayuda. Por último, en cuarto lugar, el resultado, la enfermedad llega a su "resultado", la recuperación, la incapacidad o la muerte.

Hutchinson describió hace más de 40 años el *concepto de punto crítico*, considerado como aquel punto de la evolución de la enfermedad antes del cual el tratamiento es más eficaz o fácil de administrar que más tarde en el tiempo.

Los estudios retrospectivos demuestran que la infección cervical persistente por HPV de alto riesgo precede a la aparición de las lesiones intraepiteliales cervicales y es necesaria para la evolución, el mantenimiento y la progresión de estas lesiones.

Una microabrasión del epitelio es necesaria para que el HPV infecte las células basales del epitelio estratificado genital, especialmente en la zona de transformación. Los estudios de prevalencia e incidencia de infecciones detectadas durante seguimientos longitudinales de las mujeres

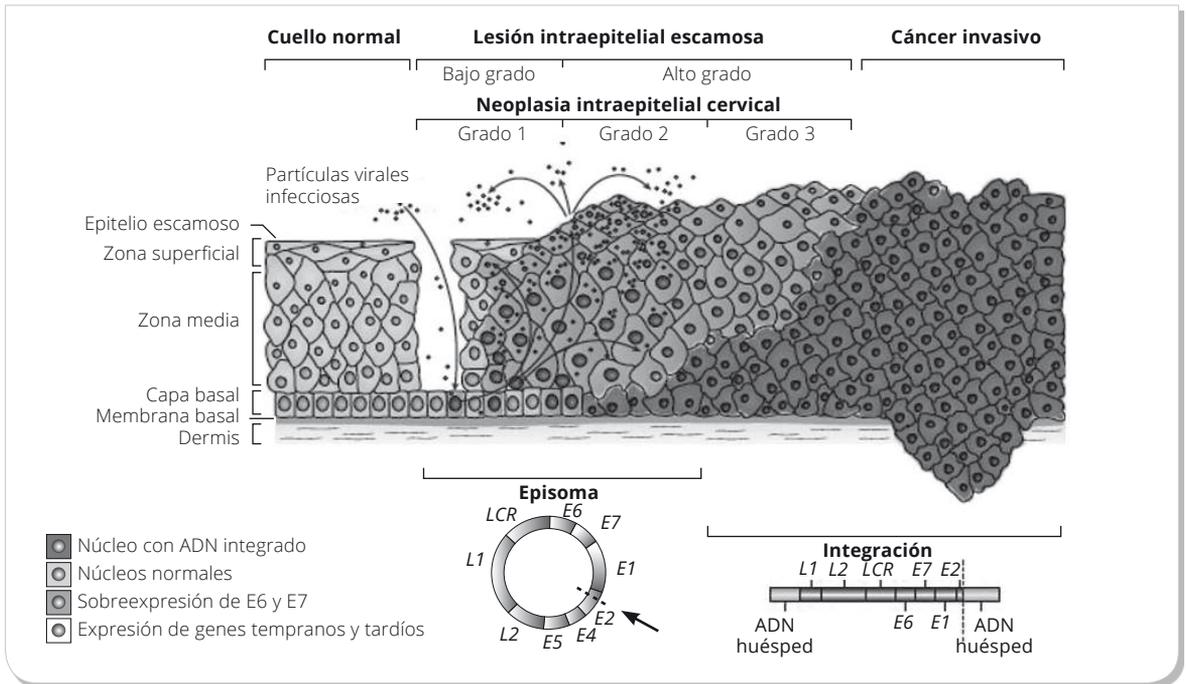
jóvenes muestran que la mayoría de las infecciones por HPV cervical son benignas y se resuelven espontáneamente, sin necesidad de la intervención médica.<sup>13</sup> Ocasionalmente, esta infección evolucionará con una lesión intraepitelial diagnosticada por citología o histología que, en la mayoría de los casos, se resuelve espontáneamente. Cuando el virus no se elimina y la infección por HPV de alto riesgo persiste, la lesión precursora se mantiene y tiene altas posibilidades de progresar a cáncer invasor.<sup>14</sup> La Figura 2 muestra la progresión de la infección por HPV al CCU.

El paso previo a la invasión es el CCU *in situ*, denominado CIN 3, que aparece en mujeres jóvenes con una media de edad de 28 años. En estos casos, la necesidad de realizar tratamientos con exéresis para prevenir el cáncer expone a estas jóvenes a tener alteraciones en la fertilidad como consecuencia.

A diferencia de los HPV de bajo riesgo, que permanecen en el núcleo de la célula infectada en situación episómica, los HPV de alto riesgo ejercen su actividad oncogénica, aunque no exclusivamente, tras integrarse en el genoma celular. El mecanismo más conocido de inducción neoplásica por HPV parece producirse a partir de la síntesis de las proteínas virales E6 y E7. Estas proteínas se ligan a las proteínas producidas por los genes supresores de tumores p53 y pRb, respectivamente, alterando su función. Esta interacción en las células proliferativas, como las del cuello uterino y, especialmente, las de la zona de unión escamocilíndrica con un epitelio inestable, impide la correcta reparación del ADN, conduce a inestabilidad genómica y aumenta la probabilidad de presentar mutaciones específicas, esenciales para la progresión a cáncer invasor.<sup>16</sup>

Varios cofactores se han asociado con la persistencia de la infección por HPV en el cuello del útero; todos han sido estudiados y se ha establecido su relación con la persistencia viral. Entre ellos, citamos el tabaquismo, los anticonceptivos orales a largo plazo, los múltiples partos, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el inmunocompromiso, entre otros,<sup>17-22</sup> pero el genotipo del HPV sigue siendo el mejor predictor de riesgo para la progresión de la enfermedad.

Jacobs y Walboomers,<sup>23</sup> en un trabajo sobre 3305 extendidos normales, detectaron un pico



**Figura 2.** Progresión al cáncer mediada por el HPV.<sup>45</sup>

de prevalencia de 19.6% para todos los tipos de HPV, en mujeres de 25 a 29 años, que disminuyó a 4.3% en mujeres mayores de 30 años. Las mujeres mayores tienen menor riesgo de adquirir infecciones nuevas por HPV que aquellas más jóvenes. La alta incidencia y la corta duración son las características representativas de la infección por HPV en la mujer joven. Las mujeres con extendidos de Papanicolaou normales y ADN de HPV de alto riesgo, tuvieron un riesgo 116 veces mayor de presentar una lesión intraepitelial de alto grado.<sup>24</sup>

Una alta carga viral de HPV de alto riesgo oncogénico en un primer examen se asocia de manera significativa con la persistencia de la infección y con la aparición de lesiones de alto grado durante su seguimiento.<sup>8</sup> Nobbenhuis y col.,<sup>25</sup> en un seguimiento de 353 pacientes con diagnóstico de discariosis moderada a grave, detectaron que las 33 pacientes que presentaron progresión clínica también tenían infección persistente por HPV de alto riesgo, mientras que no se detectó progresión en las pacientes que tenían un resultado negativo en el test de HPV.

No es posible monitorizar la latencia de una infección mediante marcadores inmunológicos específicos, ya que una proporción significativa

de las mujeres infectadas por HPV no presentan anticuerpos detectables HPV específicos. Aún no se entiende bien el motivo por el cual algunas mujeres tienen anticuerpos y otras no. Desde una perspectiva práctica, esta observación hace que sea poco probable que un simple examen de sangre para detectar la infección por HPV esté disponible alguna vez. El HPV tiene mecanismos de evasión inmunitaria, que hacen factible su persistencia a través de los años, la integración y la evolución del cáncer.

La utilidad de las pruebas de detección proviene de la ubicación del punto crítico en la historia natural de la enfermedad. Solo cuando el punto crítico se encuentre entre el diagnóstico precoz posible y el diagnóstico clínico usual, la enfermedad será vulnerable a la detección oportuna.<sup>26-29</sup> El cáncer de cuello cumple con estos requisitos para el diagnóstico precoz.

### PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CCU

El objetivo de la prevención secundaria mediante el tamizaje es la detección de las HSIL (CIN 2-3), cáncer microinvasor y adenocarcinoma *in situ* para realizar un tratamiento temprano y disminuir la incidencia y la mortalidad por cáncer cervical.

El tamizaje no es una técnica diagnóstica y debe cumplir los criterios siguientes: ser simple, aceptable, no dolorosa, segura, validada y económica. Hay varios prerrequisitos para que un programa de tamizaje sea eficaz; los más conocidos fueron publicados por Wilson y Jungner en 1968, y son válidos actualmente.<sup>30</sup> Estos criterios incluyen: primero, la condición buscada debería ser un importante problema de salud; segundo, debería existir un tratamiento aceptable para las pacientes con esa enfermedad; tercero, el diagnóstico y el tratamiento deberían ser accesibles; cuarto, debería tener un estado latente o de síntomas tempranos; quinto, debería tener un test o examen apropiado; sexto, el test debe ser aceptado por la población; séptimo, la historia natural de la enfermedad debería ser comprendida adecuadamente; octavo, debería haber un acuerdo sobre quiénes considerar pacientes; noveno, el costo debería ser económico, incluidos los gastos del cuidado médico; décimo, el hallazgo de casos debería ser un proceso continuo y no una sola vez para todo el proyecto.

El tamizaje se puede realizar desde dos estrategias distintas. Una es la denominada "de catastro": aquí se realizan pruebas a personas de la población general con el objeto de identificar aquellas con más chance de presentar una enfermedad determinada y, luego de identificadas, se la estudia definitivamente (tamizaje de masas o *mass screening*). La segunda estrategia se basa en que el médico es visitado con frecuencia y esta es una buena oportunidad para realizar un test, independientemente del motivo de consulta. Esta estrategia se denomina "búsqueda de casos" (*case finding*).

Por último, el tamizaje, en realidad, no hace el diagnóstico, sino que selecciona una población a la que se le realizarán otras pruebas más específicas para confirmar la sospecha (triaje). Esta diferencia sutil es la que hay entre tamizaje y diagnóstico precoz.<sup>31</sup>

Analicemos ahora cómo seleccionar un test o prueba que detecte la enfermedad en su período asintomático. La evaluación de una prueba de detección no difiere de la de cualquier otra prueba diagnóstica. La confiabilidad de la prueba vendrá dada por la precisión y la exactitud, así como por la reproducibilidad, la validez y el valor de predicción. De estos parámetros cobran mayor im-

portancia la validez, que estará compuesta por la sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo.

La sensibilidad de una prueba reside en su capacidad para detectar la presencia de un cáncer existente o lesión precancerosa y se define por la proporción de personas afectadas con un resultado positivo en la prueba.

La especificidad es la exactitud con que una prueba demuestra la ausencia de un cáncer o lesión precursora inexistente y se define por la proporción de personas no afectadas con resultado negativo de la prueba.

Una prueba de baja sensibilidad producirá falsa tranquilidad y pérdida de recursos en la detección. Una prueba de baja especificidad provocará falsos positivos y, por lo tanto, alarma innecesaria, ansiedad y pérdida de recursos en investigaciones ulteriores, además de posible iatrogenia.

Con respecto a la sensibilidad, debemos tener en cuenta, además, que en general no contamos con el número de personas con resultado negativo que realmente no tienen la afección, ya que estas personas no se estudian ulteriormente. Por lo tanto, se dispone de más información acerca del valor predictivo positivo de una prueba. Este valor es la probabilidad de que un resultado positivo se confirme en estudios posteriores, y se define por la proporción de personas con resultado positivo que realmente está afectada.

## **ALGORITMOS DIAGNÓSTICO TERAPÉUTICOS DE LAS HSIL EN LA ADOLESCENCIA**

Definimos a la adolescencia como la etapa, luego de la infancia, que abarca desde la pubertad hasta el completo desarrollo del organismo. Se trata de un cambio de cuerpo y mente, pero que no solo acontece en el propio adolescente, sino que también se conjuga con su entorno. La adolescencia varía su duración en cada persona.

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, la sexualidad abarca al sexo, las identidades, el género, el erotismo, el placer, la intimidad, la reproducción y la orientación sexual. En esta etapa cobra gran relevancia, lo que coloca a los adolescentes en una situación de vulnerabilidad.

En las últimas décadas se ha podido observar el descenso de edad en el inicio de las relaciones sexuales. El estudio Afrodita, publicado en 2009, reveló que la edad de inicio de actividad sexual

ha bajado casi 6 años respecto del de las mujeres de entre 56 y 65 años, situándose ahora en una media de edad de 16.9 años.<sup>32</sup> A su vez, el inicio precoz en las relaciones sexuales se acompaña del aumento en el número de infecciones de transmisión sexual, entre ellas, HPV, *Chlamydia*, sífilis, entre otras, potenciando la vulnerabilidad.

Según los algoritmos de tamizaje que hemos elaborado en el Hospital de Clínicas “José de San Martín” de la Universidad de Buenos Aires para 2020, recomendamos iniciar el tamizaje del CCU entre los 21 y los 25 años, salvo en pacientes con algún tipo de inmunocompromiso, en terapia con corticoides o algún otro factor de inmunodepresión, en las cuales se podría iniciar antes. La decisión de la edad de inicio del tamizaje se debe a la cronología de la historia natural del CCU, ya que hoy sabemos que la media edad de detección de lesiones CIN 3 es a los 29 años, así como a la baja carga de morbilidad que presentan las pacientes a corta edad. La tasa baja de mortalidad por CCU en pacientes menores de 25 años, según estadísticas argentinas que coinciden con estadísticas globales, avala esta decisión.

Aclaremos que el método elegido es la citología, ya que las pruebas moleculares detectan un número elevado de infecciones transitorias que se curan espontáneamente y llevarían a sobretratamientos. También es importante destacar el aumento de riesgo de los efectos adversos obstétricos que se relacionan con las lesiones precursoras tratadas en exceso. La premisa fundamental es evitar el sobretratamiento, como se verá más adelante.

Múltiples estudios han demostrado que la población adolescente es uno de los grupos etarios con tasas más altas de infección por HPV. Un porcentaje muy alto de ellos adquirirán la infección 2 o 3 años después del inicio de las relaciones sexuales. El pico de infección se produce antes de los 25 años, para luego disminuir.

La vulnerabilidad de estas pacientes tiene que ver, por un lado, con sus hábitos sexuales y, por el otro, con que el cuello uterino de las adolescentes tiene grandes áreas de epitelio inmaduro y predominancia de epitelio columnar y metaplásico expuesto hacia la vagina. La unión entre el epitelio glandular y el escamoso se localiza en la etapa neonatal en el orificio cervical externo y permanecerá allí hasta la pubertad, momento en

el cual, como consecuencia de los cambios hormonales, se producirá una transformación de las células glandulares en escamosas, proceso denominado “metaplasia escamosa”. La consecuencia es el desplazamiento de la unión escamocilíndrica y la adquisición de una zona de transformación, el sitio más vulnerable para las lesiones producidas por la infección por HPV.

Las resecciones utilizadas para el tratamiento de las lesiones intraepiteliales de alto grado tienen consecuencias adversas en el futuro reproductivo, incluidos el incremento de la tasa de cesáreas, los partos prematuros y la morbilidad neonatal, especialmente cuando la resección es mayor a 1.5 cm de profundidad. Un estudio publicado en 2012<sup>33</sup> analizó 353 pacientes sometidas a una exéresis grande con asa de la zona de transformación (LLETZ [*large loop excision of the transformation zone*]), que posteriormente tuvieron un embarazo; 321 fueron elegidas para participar en el estudio. De este total, un 76.3% resultó en un embarazo a término, el 9.1% tuvo un parto antes de las 37 semanas de gestación y el 14.6% tuvo un aborto espontáneo antes de la semana 24 de gestación. También se observó un incremento de 3 veces en el riesgo de trabajo de parto pretérmino si el volumen de la exéresis superaba los 6 cm (riesgo relativo: 3.00; intervalo de confianza del 95%: 1.45 a 5.92) o cuando el grosor del tejido extirpado era superior a los 12 mm. Por el contrario, el intervalo entre el tratamiento con LLETZ y el embarazo no pareció tener efecto sobre estas tasas.

También, los tratamientos destructivos, como crioterapia, vaporización y electrocoagulación, pueden tener consecuencias adversas en este sentido. Así, en caso de realizarse el tamizaje en mujeres de este grupo etario, el tratamiento de las alteraciones citológicas e histológicas debe adaptarse a la historia natural de la infección por HPV y tener como premisa fundamental evitar el sobretratamiento.

El CIN 1 es un diagnóstico histológico asociado con la replicación viral benigna y, en la mayoría de los casos, regresa espontáneamente. Los estudios en mujeres adultas muestran tasas de regresión del 70% al 80%, mientras que, en adolescentes y mujeres jóvenes, más del 90% muestra regresión. Debido a estas tasas altas de regresión, recomendamos tratar de manera conservadora

con observación, en lugar de tratar el CIN 1 en adolescentes.

Por el contrario, el CIN 3 se considera un verdadero precáncer, con el potencial de progresar a un cáncer invasivo con una tasa del 0.2% al 4% en 12 meses, y siempre debe tratarse por métodos de exéresis, independientemente de la edad de la mujer.

El comportamiento biológico de CIN 2 es más discutible. Desde un punto de vista morfológico, se define con lesiones que comprometen dos capas del epitelio escamoso. Esto genera un desafío diagnóstico, ya que se pueden presentar dificultades para diagnosticar lesiones que comprometen una o 2 capas del epitelio. En el estudio ALTS publicado en 2007, que incluyó a 545 mujeres con diagnóstico histológico de CIN 2, se verificó que la concordancia interobservador fue del 43%.<sup>34</sup> Desde el punto de vista biológico, se incluyen en las HSIL cuando se encuentran indicios moleculares que alteran las mitosis de la célula huésped, lo que indica fenómenos de progresión al cáncer.

El pico de incidencia de CIN 2 se produce en mujeres menores de 25 años; a su vez, la progresión a CCU es muy lenta, por lo que hay un largo período en el que se pueden detectar y tratar las lesiones cervicales precancerosas. Ciertamente, las tasas de CCU son bajas en adolescentes y mujeres jóvenes, lo que respalda que la progresión de CIN 2 a cáncer en este grupo de edad es extremadamente rara, y es muy alta la regresión espontánea.

Al igual que con CIN 1, los datos en adolescentes sugieren que CIN 2 tiene una probabilidad

mucho mayor de regresión. En un análisis en el que participaron 95 mujeres de 13 a 24 años, remitidas por diagnóstico histológico de CIN 2, el 38% se eliminó en el primer año, el 63% en el segundo año y el 68%, en el tercer año. El 15% de las mujeres mostró progresión en el tercer año.<sup>35</sup> Podemos concluir que la tasa alta de regresión de CIN 2 en adolescentes respalda la observación clínica de estas lesiones.

Es sabido que entre los riesgos de realizar amplias resecciones innecesarias con LLETZ en pacientes con CIN 2 figuran el parto pretérmino, el bajo peso al nacer y la ruptura prematura de membranas.

Por todo lo expuesto antes, es importante preguntarnos si es realmente necesario realizar tratamiento del CIN 2 en todas las pacientes menores de 25 años. El tratamiento conservador se relaciona con que el 20% de las mujeres tratadas inmediatamente luego de ser diagnosticadas tuvieron histología normal o con lesiones de bajo grado histológico en la biopsia de la pieza escisional.<sup>36</sup>

Nuestras recomendaciones para las pacientes adolescentes con CIN 2, en coincidencia con las recomendaciones de la *American Society of Colposcopy and Cervical Pathology* para 2020, indican que la preferencia es la observación y el tratamiento podría ser aceptable. El seguimiento incluye colposcopia y citología a intervalos de 6 meses. Si el CIN 2 histológico persiste durante 2 años, se recomienda tratamiento. Enfatizamos que, ante un diagnóstico histológico de CIN 3, debe tratarse siempre.

## Referencias

1. OPS. Cáncer cervicouterino. Disponible en [https://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5420:2018-cervical-cancer&Itemid=3637&lang=es](https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=5420:2018-cervical-cancer&Itemid=3637&lang=es) (10/5/2020).
2. Guía programática abreviada para el tamizaje del cáncer cervicouterino. Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervicouterino. Disponible en [http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000433cnt-Guia\\_Programatica\\_Abreviada\\_BAJA.pdf](http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000433cnt-Guia_Programatica_Abreviada_BAJA.pdf) (14/6/2020).
3. Catarino R, Petignat P, Dongui G, Vassilakos P. Cervical cancer screening in developing countries at a crossroad: emerging technologies and policy choice. *World J Clin Oncol* 2015; 6: 281-290.
4. Ho GY, Bierman R, Beardsley L y col. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 388: 423-442.
5. Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 930-934.
6. Bosch FX, Lorincz A, Muñoz M y col. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55: 244-265.
7. Human papillomavirus and related diseases reports. Argentina (Jun 2019). Disponible en <https://hpcvcentre.net/statistics/reports/ARG.pdf?t=1570460788215> (10/5/2020).
8. Clavel C, Masure M, Bory JP y col. Hybrid capture II-based human papillomavirus detection, a sensitive test to detect in routine high-grade cervical lesions: a preliminary study on 1518 women. *Br J Cancer* 1999; 80(9): 1306-1310.
9. Sotlar K, Stubner A, Diemer D y col. Detection of high-risk human papillomavirus E6 and E7 oncogene transcripts in cervical scrapes by nested RT-polymerase chain reaction. *J Med Virol* 2004; 74(1): 107-116.

10. Cuzick J. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. *JAMA* 2000; 283(1): 108-109.
11. Lie AK, Risberg B, Borgea B y col. DNA-versus RNA-based methods for human papillomavirus detection in cervical neoplasia. *Gynecol Oncol* 2005; 97(3): 908-915.
12. Recomendaciones para el tamizaje, seguimiento y tratamiento de mujeres en el marco de programas de tamizaje basados en el test de HPV. Actualización 2015. Disponible en [http://www.msaf.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000017cnt-manual\\_recomendaciones\\_tamizaje\\_2015\\_baja.pdf](http://www.msaf.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000000017cnt-manual_recomendaciones_tamizaje_2015_baja.pdf) (29/5/2020).
13. Winer RL, Hughes JP, Feng Q y col. Early natural history of incident, type-specific human papillomavirus infections in newly sexually active young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(4): 699-707.
14. Schiffman M, Castle PE. The promise of global cervical cancer prevention. *N Engl J Med* 2005; 353: 2101-2104.
15. Woodman C, Collins S, Young L. The natural history of cervical HPV infection: unresolved issues. *Nature Reviews Cancer* 2007; 7: 11-22.
16. Alazawi W, Pett M, Arch B y col. Changes in cervical keratinocyte gene expression associated with integration of human papillomavirus 16. *Cancer Res* 2002; 62: 6959-6965.
17. Castellsague X, Munoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis-role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 20-28.
18. Plummer M, Herrero R, Franceschi S y col. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 805-814.
19. Moreno V, Bosch X, Muñoz N y col., for the International Agency for Research on Cancer (IARC) Multicentric Cervical Cancer Study Group. Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1085-1092.
20. Muñoz N, Franceschi S, Bosetti C y col., for the International Agency for Research on Cancer (IARC). Multicentric Cervical Cancer Study Group Role of parity and human papillomavirus in cervical cancer: The IARC multicentric case-control study. *Lancet* 2002; 359: 1093-1101.
21. Vermund S, Kelley K. Impact of HIV on human papilloma virus-mediated cervical disease progression. *AIDS* 2018; 32: 1715-1717.
22. Reinholdt K, Thomsen L, Dehlendorff C y col. Human papillomavirus (HPV)-related anogenital premalignancies and cancer in renal transplant recipients: a Danish nationwide, registry-based cohort study. *Int J Ca* 2020; 146(9): 2413-2422.
23. Jacobs M, Walboomers J, Snijders P y col. Distribution of 37 mucosotropic HPV types in women cytologically normal cervical smears: the age-related patterns for high-risk and low-risk types. *Int J Cancer* 2000; 87: 221-227.
24. Rozendaal L, Walboomers J, van der Linden J y col. PCR-based high-risk HPV test in cervical cancer screening gives objective risk assessment of women with cytologically normal cervical smears. *Int J Cancer* 1996; 68(6): 766-769.
25. Nobbenhuis M, Walboomers J, Helmerhorst T y col. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354: 20-25.
26. Nielsen C, Lang R. Principles of screening. *Med Clin North Am* 1999; 83(6): 1323-1337.
27. Fink D, Mettlin C. Detección del cáncer: pautas para la revisión periódica en busca de cáncer. In: Murphy GP, Lawrence W, Lenhard RE. *Oncología clínica. Manual de la American Cancer Society*. 2a. ed. Washington, DC.: OPS; 1996. Pp. 202-219.
28. MacLean C. Principios de la detección de cáncer. *Clínicas Médicas de Norteamérica* 1996; 1: 1-13.
29. Sackett D, Haynes R, Guyatt G, Tugwell P. Diagnóstico precoz. In: *Epidemiología clínica. Ciencia básica para la medicina clínica*. 2a. ed. Buenos Aires: Panamericana; 1994. Pp. 158-175.
30. Wilson J, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. *World Health Organization Public Health Paper* 34. Geneva: WHO; 1968.
31. Cabello López J. El consejo médico: la prevención primaria y secundaria de la enfermedad, principios del screening. *Medicine* 1998; 7(104): 4866-4871.
32. Puig-Tintoré L, Bosch X, Castellsagué X y col. Estudio Afrodita: cribado del cáncer de cuello uterino en España y factores relacionados: análisis de la conducta sexual, de la historia reproductiva y del conocimiento causal del cáncer de cérvix y su prevención entre las mujeres españolas. GlaxoSmithKline; 2009.
33. Khalid S, Dimitriou E, Conroy R y col. The thickness and volume of LLETZ specimens can predict the relative risk of pregnancy-related morbidity. *BJOG* 2012; 119(6): 685-691.
34. Castle P y col. ASCUS/LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol* 2007; 127: 805-815.
35. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C y col. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010; 116(6): 1373-1380.
36. McAllum B, Sykes P, Sadler L y col. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(5): 478.e1-7.

# La menstruación y su relación con el sueño y el deporte en la vida de las adolescentes

## *Relationship between sports and sleeping patterns with menstrual cycle in teenagers*

Andrea Sosa<sup>1</sup>, María Noelia Zárate<sup>2</sup>

### Resumen

Desde hace unos años, en los EE. UU. se habla del ciclo menstrual como quinto signo vital, lo que significa que la menstruación es un indicador de salud tan importante como los cambios del pulso, la presión arterial, la frecuencia respiratoria y la temperatura. En toda mujer en edad fértil que no se encuentre en amenorrea inducida o electiva por anticoncepción, la valoración de su ciclo menstrual otorga una pauta de su estado general. Existen diversas situaciones y condiciones en el contexto de la salud que irrumpen el buen funcionamiento del eje endocrino-reproductivo. Como es sabido, los trastornos del ciclo menstrual constituyen una de las principales causas de consulta en ginecología infantojuvenil, y suelen ser motivo de preocupación tanto para las adolescentes que los padecen como para sus padres. Si bien la etiología de dichos trastornos se relaciona principalmente con la inmadurez del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, existen otras situaciones, donde estos pueden ser la primera manifestación de una alteración general, orgánica o emocional. La participación femenina en deportes ha cobrado mayor relevancia en los últimos años. Es por esto por lo que se comenzó a evaluar la relación entre el ciclo menstrual y el rendimiento deportivo, observando que las hormonas sexuales cobran importancia en el buen desempeño de cada disciplina deportiva, en el metabolismo y en las lesiones musculoesqueléticas. Para que la adolescente deportista tenga un correcto rendimiento deportivo y pueda ajustar su entrenamiento al ciclo menstrual, es de vital importancia que conozca dicho ciclo. Además, la pandemia por COVID-19 nos ha dado la posibilidad de recordar que el hábito del sueño tiene una relación estrecha con el ciclo menstrual. Las horas de descanso, tanto en la adolescencia como en la población en general, se han visto afectadas durante 2020 en particular, debido a la falta de rutina que generó la pandemia. Esta alteración en el sueño ha provocado alteraciones en el ciclo menstrual de pacientes sin patología ginecológica. En el presente artículo se intenta poner de manifiesto la influencia que poseen el deporte y el sueño en el ritmo menstrual.

**Palabras clave:** rendimiento deportivo, ciclo menstrual, sueño, ritmo circadiano

### Summary

*The concept of menstruation as a vital sign appeared in the US some years ago. This means that menstrual cycles are considered a health indicator in women, as important as blood pressure, temperature or pulse and respiratory rate. The assessment of menstruation in women of reproductive age, except those with induced or elective amenorrhea due to contraception use, gives us information about the overall health status of that person. Many conditions and situations may compromise the correct functioning of the endocrine-reproductive axis. Menstrual cycle disorders are one of the most common chief complaints in pediatric and adolescent's gynecology. Although immaturity of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis explains most of them at this age, there are other health conditions in which these disorders can be the first manifestation. Female sport has become more important in recent years. This fact led to the evaluation of the relationship between the menstrual cycle and sports performance. Sex hormones affect the results in different sports disciplines, metabolism and musculoskeletal injuries. It's important for adolescents that practice sports to recognize the different phases of their menstrual cycle in order to adjust their training and to have a proper performance. In addition to that, the COVID-19 pandemic showed that sleeping habits have a close connection with the menstrual cycle. Adolescents and general population modified their resting hours in 2020, mainly because of the loss of regular activities or routines due to the pandemic. These sleeping disorders may lead to menstrual cycle disorders in patients without previous gynecology pathology.*

**Keyword:** sports performance, menstrual cycle, sleep, circadian rhythm

<sup>1</sup> Médica tocoginecóloga. Certificada en Ginecología Infantojuvenil. Fellow IFEPAG. Diplomada en Medicina Deportiva Pediátrica. Delegada de la Sociedad Argentina de Ginecología Infantojuvenil (SAGIJ) en la provincia de La Pampa, La Pampa, Argentina

<sup>2</sup> Médica generalista. Magister en Salud Sexual y Reproductiva. Delegada de la SAGIJ, Región Comahue. Centro Integral de la Mujer (CIDEM), Hospital Bouquet Roldán, Neuquén, Argentina

## LA MENSTRUACIÓN Y SU RELACIÓN CON EL DEPORTE Y EL SUEÑO

### *Ciclo menstrual y rendimiento deportivo*

A lo largo de los siglos, las mujeres han tenido que luchar contra los prejuicios y obstáculos impuestos por la sociedad que consideraba que ellas no podían, o no debían, realizar deportes. Debieron superar barreras basadas en estereotipos sociales y culturales, debido a que se las consideraba en condiciones de inferioridad con respecto al hombre. Si bien el deporte femenino globalmente está cada vez más naturalizado en la sociedad, sigue siendo desparejo con respecto al deporte competitivo masculino.

Debido al aumento del número de mujeres que entrenan, surge el interés por evaluar la relación entre el ciclo menstrual y el rendimiento deportivo para mejorar el proceso de preparación de las mujeres en las distintas modalidades deportivas y prevenir las posibles afecciones de la función menstrual.

Si bien las características del ciclo menstrual de las deportistas de alto nivel no poseen diferencias sustanciales con respecto al ciclo de las mujeres no deportistas, se infiere que podría haber etapas más o menos beneficiosas para lograr un óptimo desarrollo deportivo.

En los artículos de revisión publicados recientemente<sup>3-5</sup> se concluyó que habría mayor potencia y rendimiento deportivo en la fase folicular, una disminución de este en la fase premenstrual y mayor reserva energética en la fase folicular.

En cuanto a la acción de las hormonas involucradas en el ciclo menstrual femenino, vemos que cada una de ellas actúa de manera diferente en el metabolismo. Las hormonas femeninas, estrógeno y progesterona, fluctúan de forma predecible en el ciclo menstrual fisiológico de mujeres eumenorreicas.

Según lo publicado en 2010, el estrógeno aumenta la disponibilidad de ácidos grasos libres como combustible durante el ejercicio, favoreciendo el rendimiento de la resistencia, promueve la oxidación de lípidos en el músculo esquelético y la disponibilidad y utilización de glucosa en las fibras musculares tipo I.<sup>4</sup> Esto proporciona combustible de elección durante el ejercicio de corta duración, beneficioso para el rendimiento en ejercicio aeróbico de mayor intensidad. Además, una alta concentración de estrógeno en la

fase lútea aumenta la capacidad de almacenamiento de glucógeno muscular en comparación con el bajo nivel de estrógenos de la fase folicular temprana.<sup>4</sup>

El estrógeno también promueve la captación de glucosa y glucogenólisis hepática durante el ejercicio de alta intensidad, mejora la sensibilidad a la insulina y posiblemente induzca a un mayor almacenamiento de glucógeno. Además, puede reducir el catabolismo de las proteínas.<sup>4</sup>

En conclusión, todos estos factores conllevan a un aumento de sustrato metabólico y a una mayor disponibilidad de combustible en las fases folicular y ovulatoria. En la fase lútea, habría menor glucólisis anaeróbica.

Con respecto al consumo máximo de oxígeno, este no se modifica según las fases del ciclo menstrual. Lo mismo sucede con los umbrales de lactato y con el umbral ventilatorio.<sup>4</sup>

En cuanto al rendimiento deportivo, las atletas perciben con mayor frecuencia que el rendimiento disminuye en las fases folicular temprana y lútea tardía en comparación con el resto del ciclo menstrual. Esta disminución coincide con la aparición de síntomas menstruales (fatiga o letargo, dismenorrea, entre otros). La percepción de fatiga en las fases folicular temprana y lútea tardía podría explicarse por la producción de serotonina. El estrógeno mejora la transmisión de serotonina y aumenta sus niveles.<sup>5</sup>

En cuanto al ejercicio anaeróbico, el rendimiento en las aceleraciones repentinas (*sprint*) de 100 y 200 metros, es decir, correr a una máxima velocidad una distancia corta, fue mejor en la fase lútea media. La potencia máxima durante un *sprint* repetido de corta duración se incrementó significativamente durante la fase ovulatoria. Los resultados de la prueba de salto no variaron según la fase del ciclo menstrual.

El estrógeno tiene un efecto neuroexcitador. Las pruebas de fuerza tuvieron mayor rendimiento durante la fase folicular temprana y tardía.

Con respecto al rendimiento aeróbico, las actuaciones en *sprints* máximos son mejores durante la menstruación. No se han encontrado diferencias en la prueba de rendimiento de Wingate entre la menstruación y la fase folicular o en *sprints* de 10 segundos entre las fases lútea y folicular. El *Wingate test* es un método anaeróbico de diagnóstico de rendimiento, en el que el deportista debe

realizar, en un tiempo determinado, un esfuerzo máximo por poco tiempo (por regla general, durante 30 segundos). Se observó una mejora del 13% en el rendimiento en *trail running* en la fase folicular y, en ciclismo, mejor rendimiento en la fase folicular tardía en comparación con la fase folicular temprana.<sup>4</sup>

Al evaluar la relación entre hormonas y lesiones deportivas, se advirtió que, si bien el aumento de los estrógenos puede reducir la síntesis y densidad del colágeno, las variaciones de esta hormona durante el ciclo sexual no son lo suficientemente grandes como para producir cambios significativos en la rigidez de los músculos y el tejido conectivo.<sup>5</sup>

La progesterona, por su parte, tiene efectos catabólicos: inhibe la absorción de glucosa en las fibras musculares, aumenta la degradación proteica y reduce la capacidad que tiene nuestro cerebro de reclutar más fibras musculares durante un entrenamiento. Es una antagonista de la testosterona e impide que esta ejerza sus efectos anabólicos.<sup>4</sup>

Dado todo lo descrito anteriormente, en los artículos mencionados se concluye que las atletas que menstrúan regularmente y compiten en deportes específicos de fuerza o anaeróbicos/aeróbicos intensos, deberían ajustar su entrenamiento a la fase del ciclo menstrual para maximizar el rendimiento deportivo.

Por último, un tema de vital importancia es la relación que existe entre la anticoncepción y el rendimiento deportivo. Es fundamental que todas las adolescentes tengan la posibilidad de utilizar el método anticonceptivo que sea más adecuado para ellas en ese momento de su vida. Como especialistas, debemos brindar una buena consejería sobre los beneficios y efectos adversos de las distintas opciones. Todos los anticonceptivos resultan negativos en *dopping*.<sup>6</sup> Es posible utilizar algunos métodos anticonceptivos como tratamiento de síntomas premenstruales sin modificar la fuerza ni el rendimiento aeróbico o anaeróbico. Los que tienen gestágenos antiandrogénicos tienen mayor impacto sobre el estado de ánimo y la motivación y, por lo tanto, pueden disminuir el rendimiento deportivo.

### **Interrelación del sueño y el ciclo menstrual**

Entender la menstruación como signo vital en la adolescencia implica englobar, para su inter-

pretación, múltiples factores relacionados con lo biológico, lo social, lo generacional, así como la dinámica de vida en esta etapa.

Las consultas relacionadas con el ciclo menstrual pueden asociarse con la frecuencia, la cantidad y la duración del sangrado o por la sintomatología asociada. Siempre deben abordarse desde una perspectiva integral: ampliar la anamnesis más allá de los antecedentes ginecoobstétricos, considerar también cómo se vivencia la menstruación o su ausencia, cuándo motiva su consulta, las condiciones sociofamiliares, los hábitos alimenticios, la actividad física, los consumos y la regulación del sueño de la adolescente.

A lo largo de la pandemia por COVID-19, muchos hábitos se han visto modificados y, entre ellos, el sueño fue uno de los más afectados, generando motivos de consulta, ya sea por la mala calidad de este o sus consecuencias. De manera concomitante, el aumento en las alteraciones del ciclo menstrual ha llevado a profundizar el nexo que relacione ambas situaciones, tema que se desarrollará a continuación.

El sueño es un fenómeno fisiológico periódico durante el cual se suspende la interrelación con el medio externo y que alterna cíclicamente con un estado de alerta, constituyendo así ciclos de sueño-vigilia. Este patrón de ciclo circadiano varía en las diferentes etapas de la vida y es el resultado de una compleja interacción entre el sistema neuroendocrino y los relojes biológicos con aspectos ambientales, culturales y sociales.

El ritmo circadiano permite anticipar eventos que se repiten regular y diariamente a la misma hora del día, facilitando así la regulación positiva de vías fisiológicas para obtener una respuesta fisiológica o conductual adecuada en el momento correcto. Su regulación está dada por un sistema de neurotransmisores entre los cuales se encuentran la acetilcolina, la serotonina, el ácido gamma aminobutírico (GABA), la noradrenalina, la histamina, la dopamina y la orexina. Los circuitos colinérgicos están involucrados en el inicio del sueño de movimientos oculares rápidos (REM, *rapid eye movements*) y el sistema de alerta de la vigilia, mientras que la serotonina, la histamina y la noradrenalina se asocian con la activación cortical durante la vigilia. Por su parte, las neuronas gabaérgicas están involucradas en la producción de sueño no REM y en la promoción del sueño.

Las orexinas A y B, además de regular el apetito, entre otras funciones, se activan durante la vigilia y se desactivan durante el sueño.<sup>7</sup>

La coordinación del ritmo circadiano es orquestada por el núcleo supraquiasmático (NSQ), localizado en el hipotálamo anterior, que actúa como marcapaso central, pero a su vez, todos los tejidos y órganos poseen su propio oscilador circadiano (osciladores periféricos). El NSQ regula otros osciladores circadianos centrales que impulsan los ritmos en los tejidos periféricos: la glándula suprarrenal, la glándula tiroidea, los adipocitos, el páncreas y las gónadas.<sup>8</sup>

Tanto en los relojes centrales del cerebro como en los osciladores periféricos, el mecanismo generador de ciclos de aproximadamente 24 h es similar y está compuesto por un conjunto de genes (genes de reloj) y proteínas respectivas que forman un circuito de retroalimentación que regula rítmicamente muchos genes de salida (genes controlados por reloj). La actividad del NSQ se sincroniza con ciertos factores ambientales que actúan como entradas al reloj ajustándose rítmicamente cada 24 h. Entre ellos, el más importante es el ciclo de luz-oscuridad, pero también los horarios de las comidas, la actividad física, los horarios de sueño y los contactos sociales.<sup>9</sup>

El NSQ, a través de señales físicas (temperatura), neurales (conexiones selectivas del sistema nervioso autónomo simpático y parasimpático) y humorales (glucocorticoides y melatonina), puede transmitir su información temporal a otras estructuras cerebrales que participan en la regulación del ritmo de sueño y vigilia.

En los adolescentes, el período circadiano tiene una duración intrínseca de 25 h, lo que genera una latencia del sueño más prolongada. Esto genera un retraso en la fase de conciliación del sueño de causa primariamente biológica más que social. Esta dificultad para iniciar el sueño a una hora más temprana puede asociarse con el *síndrome de retraso de fase*, es decir, una alteración del ritmo circadiano frecuente en esta edad, en donde el tiempo de inicio y finalización del sueño se retrasa en relación con sus tiempos convencionales. Este fenómeno puede observarse los fines de semana, en los que el sueño se retrasa y alarga su duración: el *jet lag* social.<sup>10</sup>

Los malos hábitos de sueño pueden instaurarse en esta edad. El consumo de diversas sustancias

durante la noche (café, alcohol, tabaco), sumado a los horarios de sueño irregulares, el sedentarismo y el exceso de uso de dispositivos tecnológicos nocturnos, derivan en mala calidad del sueño con la consecuente deuda crónica, generando desfases horarios o "insultos" circadianos. Si existiese una alteración de manera persistente entre la relación de fase de los ritmos circadianos y los ciclos ambientales de 24 h, podría generarse un desacople de los osciladores periféricos con el NSQ, generando respuestas autónomas, diferentes a las señales generadas por el NSQ. La traducción de este fenómeno se ha denominado "cronodisrupción", un concepto de particular trascendencia por las patologías asociadas que aparecen o empeoran a corto y largo plazo.<sup>11</sup> Es decir que las consecuencias observables pueden comprender desde bajo rendimiento escolar, alteraciones en el comportamiento y el estado de ánimo, incidencia a largo plazo de hipertensión, obesidad, diabetes, enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares, depresión, entre otras.

### ***Relación del sueño con el ciclo menstrual***

Como se ha mencionado, el ritmo del reloj primario es aproximadamente de 24 h (verdaderamente circadiano), y otros ritmos endocrinos subyacentes a su regulación son ultradianos (p. ej.: pulsos de GnRH de 90 min) o infradianos (más de 24 h, por ejemplo, aumento de hormona luteinizante [LH] de 28 días). Las mujeres exhiben ritmos diarios en la sincronización de patrones de secreción hormonal.

El cerebro, a partir de los fotorreceptores o melanopsinas, regula la secreción de cortisol cuando percibe luz, y melatonina cuando percibe oscuridad, por lo cual la liberación de ambas es inversamente proporcional. Los niveles máximos de cortisol en la mañana (respuesta al despertar del cortisol) se correlacionan con el momento del pico de LH, que normalmente alcanza su punto máximo al final del sueño. La acrofase de pico preovulatorio de LH ocurre en general entre la medianoche y las 8. El momento preciso de la ovulación se estima que ocurre entre 24 y 40 h después.

En el 80% de las mujeres, la ovulación sucedería luego de dormir, alrededor de las 8, siempre y cuando se cumplan los requisitos de combinación de ritmos circadianos y factores homeostáti-

cos. La melatonina tiene relevancia en el sueño y también en la fisiología del ovario, donde cumple funciones antioxidantes, estimula la maduración del ovocito, de las células de la granulosa y células esteroideas. Su concentración en el líquido folicular es 3 veces mayor a la encontrada en plasma, lo cual podría explicar que su inducción adecuada se correlacione con un ciclo menstrual normal.<sup>12</sup>

La reducción de la duración del sueño tiene efecto sobre los patrones de secreción hormonal. Se ha demostrado que las mujeres que duermen menos de 8 horas secretan un 20% menos de hormona foliculoestimulante (FSH). La privación total o parcial del sueño aumenta la amplitud de la LH, las concentraciones de estradiol y FSH. Es posible que la alteración del ciclo menstrual asociada con la desalineación circadiana se deba a un efecto directo del estado de sueño sobre la secreción de hormonas ováricas e hipofisarias.<sup>13</sup>

## CONCLUSIÓN

La adolescencia es una etapa de fundamental importancia en la vida, tanto de la paciente como de su familia. La forma en que vivencie su menstruación en esta etapa marcará su modo de menstruar de forma positiva o negativa para el resto de su vida.

La menstruación, interpretada como quinto signo vital, nos marca su importancia, ya que es el resultado de la interacción de varios mecanismos que se interrelacionan en el marco de una salud ginecológica integral.

Como especialistas, podemos asesorar en la consulta, el uso del calendario menstrual como una herramienta educativa y, a la vez, de detección de alguna alteración del ciclo que motive la consulta oportuna.

El diagnóstico etiológico del trastorno del ciclo no siempre es sencillo; amerita un interrogatorio amplio, considerando las múltiples causas que pueden desencadenarlos, haciendo énfasis en los posibles hábitos de las jóvenes.

En cuanto a la relación que existe entre ciclo menstrual y rendimiento deportivo, es importante que los ginecólogos infantojuveniles estemos sensibilizados con el tema, para poder aportar a las pacientes las herramientas que le permitan mejorar su rendimiento sin interferir en su ciclo menstrual y futura vida reproductiva, en caso de que así lo deseen. Además, no debemos olvidarnos de realizar el pertinente asesoramiento en anticoncepción cuando la adolescente así lo requiera.

En cuanto a la rutina del sueño, los trastornos que sufren los adolescentes ocurren en su mayor parte como consecuencia de factores externos o malos hábitos, potencialmente modificables. Los factores estresantes, la mala calidad del sueño, el tabaquismo, el peso y las condiciones ambientales afectan la fisiología reproductiva femenina. Específicamente, el desfase horario sostenido se asocia con el aumento de la irregularidad del ciclo menstrual, trastornos del estado de ánimo, un mayor riesgo de aborto espontáneo, dificultad para concebir y un mayor riesgo de cáncer de mama a largo plazo.<sup>14</sup>

Conociendo esto, como profesionales de la salud tenemos un rol importante en la educación y podemos ayudar a establecer rutinas, brindar pautas de higiene del sueño, promoviendo hábitos de vida saludable, con horarios regulares para la alimentación y el descanso, desaconsejando el sedentarismo, el uso de pantallas nocturnas, las bebidas estimulantes o energizantes y el consumo de alcohol, tabaco y sustancias.

## Referencias

1. ACOG Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 349, November 2006: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Obstet Gynecol* 2006; 108(5): 1323-1328.
2. Pasqualini D. Los adolescentes y la pandemia: su impacto en el año 2020. *Rev. Hosp. Niños (Bueno Aires)* 2021; 63(281): 91-99.
3. Oosthuysen T, Bosch AN. The effect of the menstrual cycle on exercise metabolism. Implications for exercise performance in eumenorrhoeic women. *Sport Medicine* 2010; 40(3): 207-227.
4. McNulty KL, Elliot-Sale KJ, Dolan E y col. The effects of menstrual cycle phase on exercise performance in eumenorrhoeic women: a systematic review and meta-analysis. *Sports Med* 2020; 50(10): 1813-1827.
5. Carmichael MA, Thomson RL, Moran LJ, Wycherley TP. The impact of menstrual cycle phase on athletes' performance: a narrative review. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(4): 1667.
6. Cabrera Oliva VM, Hernández Hernández A. Las hormonas en el deporte: una vieja herramienta con nuevas perspectivas. *Revista Cubana de Medicina del Deporte y la Cultura Física* 2010; 5(2).
7. Franco-Pérez J, Ballesteros-Zebadúa P, Custodio V, Paz C. Neurotransmisores y regulación del ciclo sueño-vigilia. *Rev Invest Clin* 2012; 64(2): 182-192.
8. Madrid, JA, Pin Arboledas G, Fernández Gomeriz MC. Organización funcional del sistema circadiano. *Pediatr Integral* 2018; 22(8): 385-395.
9. Gordillo A. Cronobiología y salud circadiana. Disponible en <https://docplayer.es/205020754-Modulo-i-introduccion-a-la-cronobiologia-dra-alicia.html> (24/5/2022).
10. Talero-Gutiérrez C, Durán-Torres F, Pérez I. Sueño: características generales. Patrones fisiológicos y fisiopatológicos en la adolescencia. *Rev Cienc Salud* 2013; 11(3): 333-348.
11. Barbero Santillán N. Nuevos enfoques al problema de la obesidad. Papel de la cronodisrupción [tesis]. Universidad de Cantabria; 2016. Pp. 36-49. Disponible en <https://repositorio.unican.es/xmlui/bitstream/handle/10902/8849/BarberoSantillanN.pdf;jsessionid=12F3F3B29C14967275C2E15CFBC1BA1F?sequence=4> (24/5/2022).
12. Kerdelhue B, Brown S, Lenoir V y col. Momento del inicio de la oleada de hormona luteinizante preovulatoria y su relación con el ritmo circadiano de cortisol en el ser humano. *Neuroendocrinología* 2002; 75(3): 158.
13. Tamura H, Takasaki A, Taketani T y col. Melatonin as a free radical scavenger in the ovarian follicle. *Endocr J* 2013; 60(1): 1-13.
14. Gamble KL, Resuehr D, Johnson CH. Shift work and circadian dysregulation of reproduction. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013; 4: 92.

# Pólipo fibroepitelial vulvar en lactante menor. A propósito de un caso

## *Fibroepithelial vulvar polyp in an infant. A case report*

Verónica Pólit-Guerrero<sup>1</sup>, Vicente Salinas-Salinas<sup>2</sup>, Daniel Acosta-Farina<sup>3</sup>, Mei Chun Lin-Chen<sup>4</sup>, Daniel Argotti-Zumbana<sup>5</sup>, Jimmy Andrade-Montesdeoca<sup>6</sup>

### Resumen

El pólipo fibroepitelial vulvar es una tumoración epitelial benigna y poco frecuente en niñas. El diagnóstico se basa en el examen físico y el diagnóstico definitivo, en estudio histopatológico; el tratamiento es la resección. Se describe el caso de una lactante con una lesión polipoide a nivel vulvar, presente desde el nacimiento, que fue tratada con exéresis, sin recidivas.

**Palabras clave:** pólipo fibroepitelial, acrocordón, vulva, lactante

### Summary

*Vulvar fibroepithelial polyp is a benign epithelial tumor infrequent in girls. Diagnosis is based on physical examination and definitive histopathology; treatment is resection. We describe a clinic report of a minor infant with a vulvar lesion present since birth, managed with excision, without recurrence.*

**Keywords:** fibroepithelial polyp, skin tag, vulva, infant

## INTRODUCCIÓN

El acrocordón o pólipo fibroepitelial vulvar es una tumoración de origen epitelial, de comportamiento benigno y de presentación infrecuente en las niñas. La sospecha se basa en la descripción de la lesión que generalmente es observada por los padres y que se comprueba con el examen físico; el diagnóstico definitivo lo revela el estudio histopatológico. El tratamiento es la resección de la lesión, sin nuevas recidivas. En el mundo se han descrito 5 casos de pacientes pediátricas con diagnóstico histopatológico de pólipo fibroepitelial genital, el nuestro fue el sexto caso en informarse.<sup>1-3</sup>

## CASO CLÍNICO

Se presenta una lactante de 5 meses, nacida por cesárea a las 39 semanas de gestación, con peso al nacer de 3650 g, sin antecedentes perinatales, que acudió a consulta externa de cirugía pediátrica por presentar una lesión a nivel vulvar desde el nacimiento, sin cambios en su morfología y sin síntomas acompañantes.

En el examen físico se observa una lesión filiforme que protruye de la cara anterior del introito vaginal, posterior al orificio uretral.

La ecografía abdominopélvica informa vejiga, útero, canal vaginal y ovarios de forma y tamaño normales, sin líquido libre en la cavidad abdominal.

Con anestesia general se realiza examen genital uretral (Figuras 1 y 2) y la exéresis de la lesión desde su base con electrobisturí (Figura 3), sin evidencia de tejido remanente, ni lesiones adicionales (Figura 4). Se aplica anestésico tópico con roxicaina al 2% en jalea y se envía la muestra para histopatología con informe de acrocordón (pólipo fibroepitelial).

La paciente evoluciona favorablemente, con adecuada cicatrización y sin recidiva de la lesión hasta su último control, 2 meses después del procedimiento.

<sup>1</sup> Médica posgradista de Cirugía Pediátrica, Hospital de Niños "Dr. Roberto Gilbert Elizalde", Universidad Católica Santiago de Guayaquil (UCSG), Guayaquil, Ecuador

<sup>2</sup> Médico tratante de Cirugía Pediátrica, Hospital de Niños "Dr. Roberto Gilbert Elizalde", Guayaquil, Ecuador

<sup>3</sup> Jefe de Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital de Niños "Dr. Roberto Gilbert Elizalde". Director de posgrado de Cirugía Pediátrica, Universidad Católica Santiago de Guayaquil (UCSG), Guayaquil, Ecuador

<sup>4</sup> Médica posgradista de Cirugía Pediátrica, Hospital de Niños "Dr. Roberto Gilbert Elizalde", Universidad Católica Santiago de Guayaquil (UCSG), Guayaquil, Ecuador

<sup>5</sup> Médico posgradista de Cirugía Pediátrica, Hospital de Niños "Dr. Roberto Gilbert Elizalde", Universidad Católica Santiago de Guayaquil (UCSG), Guayaquil, Ecuador

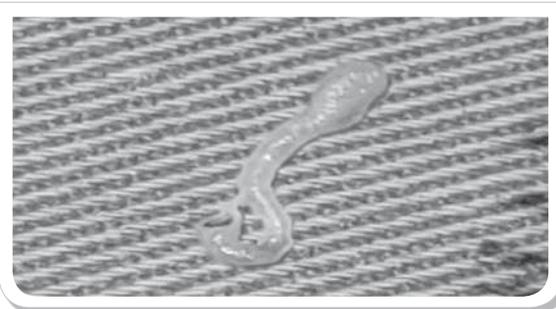
<sup>6</sup> Médico posgradista de Cirugía Pediátrica, Hospital de Niños "Dr. Roberto Gilbert Elizalde", Universidad Católica Santiago de Guayaquil (UCSG), Guayaquil, Ecuador



**Figura 1.** Paciente femenina de 5 meses, se realiza examen ginecológico bajo anestesia general.



**Figura 2.** Lesión filiforme que protruye de la cara anterior del introito vaginal, posterior al orificio uretral.



**Figura 3.** Muestra de biopsia enviada para estudio histopatológico, tomada desde su base con electrobisturí.



**Figura 4.** Revisión del lecho quirúrgico sin presencia de tejido remanente, ni lesiones adicionales.

## DISCUSIÓN

Las masas genitales a nivel interlabial en pacientes pediátricas son poco comunes; el diagnóstico diferencial involucra lesiones benignas, como prolapso uretral, hidrocolpos, pólipo fibroepitelial y lesiones malignas, en las que se incluye el sarcoma botriode.<sup>1,3,4</sup> El pólipo fibroepitelial de la vagina o acrocordón es una lesión benigna que se presenta en zonas de pliegues (párpados, cuello, axilas) y, excepcionalmente, a nivel vulvar. Su prevalencia no se conoce.

La etiología se relaciona con una inducción hormonal que conlleva a hiperplasia del tejido conectivo subepitelial;<sup>5</sup> sin embargo, en los informes de pacientes neonatales no se han descrito antecedentes perinatales ni exposición a hormonas.<sup>3,6</sup>

Las lesiones generalmente son asintomáticas y la primera sospecha se realiza por la observación de los padres; durante la consulta se recurre a examen físico minucioso para determinar el origen (urológico o ginecológico), en el que se identifica una lesión de aspecto pediculado, filiforme o cerebroide, de consistencia blanda, con la misma coloración de la piel o hiperpigmentada. Los exámenes de laboratorio e imágenes no agregan datos de importancia dentro del estudio de las lesiones. El diagnóstico definitivo se obtiene con el informe histopatológico de una muestra que contiene un núcleo de tejido conectivo, fibrovascular, recubierto de epitelio escamoso.<sup>3,5,7</sup>

El tratamiento informado en las pacientes pediátricas es la exéresis quirúrgica de la lesión, que contribuye al procesamiento histopatológico y al diferencial de lesiones benignas y malignas, sobre todo con sarcoma botriode.

Una revisión realizada por Smart y col. presenta un caso de lesiones múltiples que se trataron con resección parcial para biopsia y que se mantienen en observación con conducta expectante por el riesgo de estenosis del canal vaginal.<sup>2</sup> En mujeres adultas se ha utilizado cirugía con láser de CO<sub>2</sub> con buenos resultados en lesiones vulvares; sin embargo, no se dispone de información amplia para su uso en niñas.<sup>8</sup> No existen datos de recurrencia posterior a los procedimientos.

En la revisión de la bibliografía se han descrito 4 casos de neonatos y una paciente de 2 años con informe de pólipo fibroepitelial (Tabla 1). El presente caso es el primero abordado en una lactante de 5 meses, con lesión presente al mo-

mento del nacimiento, sin variaciones morfológicas desde que fue identificada por primera vez. El tratamiento con escisión permitió el diagnóstico

histopatológico de pólipo fibroepitelial. Durante el seguimiento no hubo recurrencia, en concordancia con la bibliografía.<sup>1-3,6,9</sup>

**Tabla 1.** Características de los casos de niñas informados en la bibliografía con pólipo fibroepitelial vulvar, incluido nuestro informe.

Caso	Fuente	Semanas de gestación al momento del nacimiento	Edad al momento del diagnóstico	Hallazgos	Tratamiento	Recurrencia
1	Yilmaz y col. <sup>6</sup>	42 semanas	2 días	Masa polipoide sólida que se origina en el himen, diámetro de 0.8 x 1 cm	Exéresis total	No
2	Jaloulli y col. <sup>9</sup>	39 semanas	En el nacimiento	Masa en la pared posterior de la vagina, pólipo pediculado de 1.5 x 1.4 x 0.7 cm	Exéresis total (con ligadura de la base)	No
3	Alotay y col. <sup>3</sup>	42 semanas	En el nacimiento	Masa vaginal firme de 3 x 3 cm, con origen en la línea media de la pared vaginal anterior, cuello grande	Exéresis quirúrgica (margen de 3 mm alrededor de la base)	No
4	Smart y col. <sup>2</sup>	A término	2 días	2 masas vaginales que emergen del introito, uretra desplazada hacia adelante (resonancia magnética: masa homogénea ovoide circunscrita de 3.6 x 2.4 cm)	Biopsia incisional de 1 cc de tejido de cada una de las 2 masas vaginales distales separadas	No
5	Suzen y col. <sup>1</sup>	---	2 años	Masa que protruye del anillo himenal, polipoidea de 1.2 x 0.5 cm, cuello alto, originada en la pared vaginal superior	Exéresis quirúrgica (con preservación del anillo himeneal)	No
6	Caso actual	39 semanas	En el nacimiento (tratamiento a los 5 meses)	Lesión filiforme que protruye de la cara anterior del introito vaginal, posterior al orificio uretral	Exéresis total con electrobisturí	No

## Referencias

- Suzen A, Erturk N, Celik O. Fibroepithelial polyp of vagina in a two-year-old girl and review of the literature. *Pediatr Urol Case Rep* 2016; 3(2): 52.
- Smart V, Roger E, Ricca R y col. Fibroepithelial vaginal polyps in a newborn female. *Urology* 2019; 132: 161-163.
- Alotay AA, Sarhan O, Alghanbar M, Nakshabandi Z. Fibroepithelial vaginal polyp in a newborn. *Urol Ann* 2015; 7(2): 277-278.
- Nussbaum AR, Lebowitz RL. Interlabial masses in little girls: review and imaging recommendations. *Am J Roentgenol* 1983; 141(1): 65-71.
- Halvorsen T, Johannesen E. Fibroepithelial polyps of the vagina: are they old granulation tissue polyps? *J Clin Pathol* 1992; 45(3): 235-240.
- Pul M, Yilmaz N, Gürses N, Ozoran Y. Vaginal polyp in a newborn—A case report and review of the literature. *Clin Pediatr* 1990; 29(6): 346.
- Navada M, Bhat P, Rao S, G N. Large fibroepithelial polyp of vulva. *Case Rep Dermatol Med* 2011; 2011: 1-2.
- Frega A, Verrone A, Schimberni M y col. Feasibility of office CO2 laser surgery in patients affected by benign pathologies and congenital malformations of female lower genital tract. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(14): 2528-2536.
- Jaloulli M, Trigui L, Gargouri A, Mhiri R. Vaginal polyp in a newborn. *Eur J Pediatr* 2008; 167(5): 599-600.

## Anticoncepción hormonal y salud ósea en adolescentes

### *Hormonal contraception and bone health in adolescents*

Comentario realizado por la **Dra. Lucía Katabian<sup>1</sup>** sobre la base del artículo: ***Hormonal contraception and bone health in adolescents***, de la autora Blachrach LK, integrante de la Stanford University School of Medicine, Stanford, CA, EE. UU.

El artículo original fue editado por *Frontiers in Endocrinology (Review Article)* 2020 Ago; 11: 603.

#### Resumen

La anticoncepción hormonal se prescribe a las adolescentes con varias indicaciones, desde la prevención del embarazo hasta el tratamiento del acné, el hirsutismo o la dismenorrea. Si bien el uso de estas hormonas no tiene efecto en la salud ósea en la premenopausa, es posible que no sea lo mismo para las adolescentes. La adolescencia es un período crítico en el que se adquiere la máxima fuerza ósea. Las hormonas sexuales, la hormona de crecimiento (GH) y los factores de crecimiento similar a la insulina (IGF) interactúan para modular el tamaño, la geometría, el contenido mineral y la microarquitectura de los huesos, determinando la fuerza del esqueleto. Los anticonceptivos orales combinados (AOC) y el acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA) pueden comprometer el aumento esperable en la adolescencia al alterar las concentraciones de estrógenos e IGF. El uso de estos agentes se ha asociado con una acumulación más lenta de la densidad mineral ósea (DMO) y mayor riesgo de fracturas en algunos sitios. Los efectos esqueléticos de los nuevos anticonceptivos reversibles de larga duración (ARLD) son menos conocidos. Esta revisión es una mirada crítica a las brechas que hay en el conocimiento actual de los efectos esqueléticos de los AOC, la DMPA y los ARLD, y subraya la necesidad de investigación adicional.

**Palabras claves:** anticonceptivos orales, medroxiprogesterona de depósito, adolescencia, fracturas, ganancia ósea, densidad mineral ósea

#### Summary

*Hormonal contraception is prescribed commonly to adolescents for myriad indications from pregnancy prevention to treatment for acne, hirsutism or dysmenorrhea. Although use of these hormones generally has no effect or benefits bone health in mature premenopausal women, the same may not be true for adolescents. The teen years are a critical period for acquiring peak bone strength. Sex hormones, growth hormone, and insulin-like growth factors (IGFs) interact to modulate the changes in bone size, geometry, mineral content, and microarchitecture that determine skeletal strength. Combined oral contraceptives (COCs) and intramuscular depo medroxyprogesterone (AMPD) can compromise the expected gains in adolescence by altering estrogen and IGF concentrations. Use of these medications has been associated with slower accrual of bone mineral density (BMD) and increased fracture risk in some studies. Far less is known about the skeletal effects of the newer long-acting reversible contraceptives (ARLDs). This review takes a critical look at the gaps in current knowledge of the skeletal effects of COCs, DMPA, and ARLDs and underscores the need for additional research.*

**Keywords:** oral contraceptives, depo medroxyprogesterone, adolescents, fractures, bone accrual, bone mineral density

## INTRODUCCIÓN

La adolescencia es un período crítico para la salud ósea, ya que la mitad de la masa ósea máxima se adquiere en esta etapa de la vida. La acumulación más rápida de minerales óseos ocurre aproximadamente 6 meses después de alcanzar la velocidad máxima de altura durante el pico de

crecimiento, y continúa incluso después de alcanzar la altura final.<sup>1</sup> A lo largo de la adolescencia, el esqueleto se modifica en relación con la masa ósea, la geometría y la microarquitectura, que son los determinantes clave de la fortaleza o la resistencia ósea.<sup>2-4</sup> La edad a la que se alcanza el pico de masa ósea varía para la cadera, la columna vertebral y otros sitios, pero del 90% al 95% se produce en las mujeres a los 18 años.

Los esteroides sexuales y las hormonas de crecimiento modulan el tamaño óseo, su minerali-

<sup>1</sup> Médica de planta, Sección Adolescencia, Hospital General de Agudos "Bernardino Rivadavia", Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Médica especialista en Ginecología. Certificada en Ginecología Infantojuvenil. Expresidente de la Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil. Expresidente de la Asociación Médica Argentina de Anticoncepción.

zación y su geometría durante la pubertad. Las alteraciones en estas hormonas durante este período crítico del desarrollo esquelético pueden tener efectos duraderos en la fortaleza ósea máxima adquirida en la edad adulta temprana. Algunos anticonceptivos hormonales alteran sus concentraciones.<sup>5</sup> Los efectos a nivel esquelético de estos agentes también varían según la madurez sexual y los hábitos y el estilo de vida de la paciente. Finalmente, los anticonceptivos hormonales pueden ejercer diferentes efectos en mujeres con función reproductiva normal y en aquellas con hipogonadismo.

Este artículo se centra en los efectos esqueléticos de los anticonceptivos hormonales en adolescentes con función reproductiva normal. El uso de estas formulaciones como reemplazo hormonal para la amenorrea hipotalámica asociada con la anorexia nerviosa o la tríada de la atleta femenina se discutirá solo brevemente.

## **CONTROL ENDOCRINO DEL DESARROLLO ÓSEO**

El crecimiento, el modelado y el remodelado óseo son modulados por estrógenos, andrógenos, hormona de crecimiento (GH) y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1).<sup>5</sup> La GH secretada por la hipófisis estimula la producción de IGF-1 en innumerables células y especialmente en el hígado, donde se produce la mayor parte del IGF-1 circulante. El IGF-1 aumenta la formación de hueso al estimular la diferenciación de osteoblastos. El estradiol (E<sub>2</sub>) inhibe la resorción ósea aumentando la apoptosis de los osteoclastos y reduciendo la apoptosis de los osteoblastos. La progesterona actúa en asociación con el estrógeno, teniendo efectos antirresortivos en el hueso.<sup>6</sup> *In vitro*, la progesterona ejerce un efecto estimulador de la diferenciación de osteoblastos en concentraciones fisiológicas, y un efecto inhibitorio, en cantidades farmacológicas.<sup>6</sup>

La producción de GH, IGF-1 y esteroides sexuales aumenta durante la pubertad, con concentraciones variables durante el ciclo menstrual.

El aumento en los niveles de estrógenos entre la fase folicular temprana y la mitad del ciclo estimula el aumento de la GH y el IGF-1.<sup>7</sup> Por el contrario, cuando el estradiol exógeno se administra por vía oral, la respuesta del IGF-1 a la GH exógena se atenúa.<sup>8</sup> Este efecto de los estrógenos

exógenos sobre el IGF-1 puede tener un impacto sobre el metabolismo óseo.

Los estrógenos (E) regulan estos cambios puberales y estimulan la oposición periosteal mientras inhiben la resorción endocortical.<sup>2</sup> Los efectos de los E son bifásicos, ya que en la pubertad temprana, la baja concentración de E estimula la oposición periosteal, mientras que su aumento en la pubertad tardía inhibe este proceso. El resultado es el incremento del diámetro del hueso y de la densidad mineral ósea (DMO) en la diáfisis.

La tomografía computarizada periférica cuantitativa de alta resolución ha proporcionado información adicional con respecto a los cambios en la microarquitectura ósea. La ganancia volumétrica en la DMO trabecular y cortical, la porosidad y el grosor cortical difieren en hombres y mujeres y se modifican con la actividad física.<sup>3</sup>

La morfología ósea evoluciona durante la pubertad, con alternancia en la densidad y la morfología trabecular en el radio y en la tibia en una dirección, favoreciendo la resistencia del hueso.<sup>4</sup> La masa corporal magra demostró ser el correlato más fuerte de los cambios en la morfología trabecular, lo que subraya la importancia de la interacción músculo-hueso. Los osteocitos dentro del hueso son un importante mecanosensor que actúa sobre los osteoblastos formadores de hueso en respuesta a la carga esquelética. Los E incrementan la sensibilidad de los osteocitos al estímulo de carga, lo que influye en el aumento en la resistencia ósea con la actividad durante la pubertad.<sup>9</sup>

## **ANTICONCEPTIVOS ORALES COMBINADOS Y DMO EN ADOLESCENTES SANAS**

En la mujer perimenopáusica, los anticonceptivos orales combinados (AOC) han demostrado no tener efectos o beneficios sobre la salud ósea, como se evaluó tanto por DMO como por los índices de fracturas.<sup>10</sup>

Una revisión de 13 estudios en mujeres de más de 30 años que usaban AOC de dosis baja informó un efecto positivo en 9 estudios y la ausencia de efecto en 4 trabajos.<sup>11</sup> Otros estudios han evaluado si los efectos óseos varían por la dosis de etinilestradiol (EE; de 15 µg frente a 20 µg) o por diferencia en los gestágenos (drospirenona o gestodeno).<sup>12,13</sup> En ambos, los cambios en la DMO en la columna vertebral no difieren entre usuarias de AOC y no usuarias.

Un tercer estudio no encontró diferencia en los cambios porcentuales de DMO en columna, cadera o cuerpo total durante 3 años entre las usuarias actuales de anticoncepción hormonal y los controles (edad 18 a 39 años).<sup>14</sup>

Por el contrario, los estudios realizados en la adolescencia indican que los AOC usados en este grupo etario pueden comprometer la adquisición de la masa ósea, especialmente durante los 3 primeros años posteriores a la menarca. Los primeros informes de Cromer y col., en 2004, demostraron menor índice de ganancia ósea en las adolescentes usuarias de formulaciones de dosis bajas (20 µg de EE), en comparación con controles no usuarias de AOC. El estudio, realizado durante un año, encontró menor ganancia en la DMO en 79 adolescentes (12 a 18 años) que recibían AOC de dosis bajas con respecto a 107 controles, no usuarias.<sup>15</sup> La DMO de la columna aumentó un 2.3% (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 1.49 a 3.18) en usuarias, frente a 3.8% (IC 95%: 3.11 a 4.57) en controles ( $p < 0.001$ ). El aumento en la DMO del cuello femoral también fue significativamente menor (0.3% frente a 2.3%, respectivamente;  $p = 0.03$ ).

Un segundo estudio en usuarias de AOC de dosis baja halló menor adquisición de masa ósea en 67 adolescentes (12 a 19 años), en comparación con no usuarias. Estos hallazgos coinciden con los señalados por Pollatti y col., que informaron que la DMO en la columna vertebral de jóvenes adultas (19 a 22 años) que usaban dosis bajas de AOC se mantuvo sin cambios durante 5 años, mientras que las no usuarias tuvieron un incremento de 7.8%.<sup>16,17</sup>

Otros estudios en adolescentes han informado efectos esqueléticos de los AOC en dosis de 15 µg a 35 µg de EE.<sup>18</sup> Un estudio de observación de 2 años de duración en adolescentes (de 16 a 19 años), que comparó no usuarias con quienes nunca fueron usuarias, encontró que los controles tuvieron aumentos promedio significativamente mayores en la DMO en cadera que aquellas que alguna vez habían usado AOC (diferencia: 0.012 g/cm<sup>2</sup>; IC 95%: +0.001 a +0.023 g/cm<sup>2</sup>/2 años). Las adolescentes que nunca habían usado AOC también tuvieron aumentos mayores en la DMO del cuello femoral y la columna vertebral, que no fueron significativamente superiores respecto de las usuarias. En la cohorte más grande (edades de 16 a 24

años), los cambios ajustados de la DMO no fueron significativamente diferentes en aquellas que recibían AOC con menos de  $\geq 30$  µg de EE.

Las formulaciones disponibles varían no solo en el contenido de E, sino en el número de días de píldoras activas y placebo, induciendo sangrado mensual o cada 3 meses. Los efectos de estas diferentes formulaciones fueron evaluados por Gersten y col. en un trabajo abierto, controlado y multicéntrico durante 12 meses, en 829 adolescentes de 12 a 18 años.<sup>19</sup> Las adolescentes recibieron formulaciones de 28 días (20 µg de EE y 100 µg de levonorgestrel [LNG], seguidos de 7 días de placebo) o de 91 días (84 días de 30 µg de EE y 150 µg de LNG, seguidos de 7 días de 10 µg de EE). Las mujeres que usaron la formulación de 28 días tuvieron significativamente menos contenido mineral óseo (CMO) y DMO en la columna, el fémur proximal y el cuerpo total que los controles, que no recibieron AOC. Sin embargo, la magnitud de estas diferencias entre las usuarias de formulaciones de 28 días y los controles excedieron el 3%, considerado clínicamente significativo por los autores. Por el contrario, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de cambios entre las usuarias de formulaciones de 91 días y los controles.

En la columna lumbar, los cambios medios en la DMO fueron del 2.50% para los controles, 2.25% para el grupo de AOC de 91 días y 1.45% para el grupo de 28 días. El estudio tuvo varias limitaciones, incluida una tasa de deserción del 36%. Además, los controles eran un año más jóvenes que las usuarias de AOC, lo que introdujo un sesgo potencial, ya que las tasas más altas de aumento mineral óseo se esperarían en las adolescentes más jóvenes. Finalmente, la formulación de 91 días contenía dosis más altas de E y progestágeno que las de 28 días, por lo que no fue posible determinar si las concentraciones de esteroides sexuales o los días de tratamiento activo explicaron las diferencias en la DMO. Los autores concluyeron que se necesitaba investigación adicional para confirmar sus observaciones.

Una revisión de investigaciones publicadas en 2008 concluyó que los AOC que contienen 20 µg de EE no proporcionan los esteroides sexuales adecuados para un óptimo aumento óseo.<sup>20</sup>

Un metanálisis posterior utilizó el *pool* de datos de estudios individuales para determinar el efec-

to de los AOC en la acumulación mineral ósea en adolescentes.<sup>21</sup> Los investigadores revisaron 84 publicaciones sobre los efectos en la DMO de adolescentes e identificaron 9 estudios apropiados para la comparación. La diferencia promedio de cambios en la DMO en la columna, a 12 y 24 meses, en las usuarias de AOC fue significativamente menor que en los controles. Esta diferencia fue de  $-0.02 \text{ g/cm}^2$  (IC 95%:  $-0.05$  a  $0.00$ ), equivalente al 60% de una desviación estándar inferior al promedio de los cambios en adultos jóvenes controles.

En 4 estudios, el aumento en el cuello femoral en 24 meses también tendió a ser menor en las usuarias de AOC respecto de los controles. Los cambios en la DMO de la cadera total en 2 años fueron similares en uno de los estudios, y significativamente menores en otros dos.

El aumento en cuerpo entero, después de 12 o 24 meses, también fue menor en usuarias en 2 de los estudios. Los autores concluyeron que la información para un deterioro potencial de la ganancia máxima de DMO en la columna es motivo suficiente de preocupación para justificar futuros estudios controlados y aleatorizados.

Se han expuesto varios mecanismos para explicar el efecto adverso de los AOC en el esqueleto adolescente. Las formulaciones de dosis bajas pueden no proveer un adecuado reemplazo estrogénico.<sup>20</sup> Además, las dosis suprafisiológicas de EE suprimen la resorción ósea necesaria para la remodelación ósea y pueden inhibir la aposición periosteal.<sup>21</sup> También, el EE por vía oral demostró inhibir el IGF-1 e incrementar la producción de la proteína ligando IGF-1, limitando su disponibilidad en forma libre.<sup>5</sup> Este efecto supresor depende de la dosis; las concentraciones de IGF-1 decrecen a medida que aumentan los niveles de EE de  $20 \mu\text{g}$  a  $35 \mu\text{g}$ .<sup>22</sup>

Los patrones de uso son muy variables: las mujeres emplean formulaciones distintas o suspenden su uso. Aún no se sabe si la pérdida en la DMO es completamente reversible después de suspendido el AOC y si hay compromiso en la resistencia ósea.

Un estudio halló que las adolescentes de 14 a 18 años al momento del ingreso, que recibían un AOC de dosis bajas ( $30 \mu\text{g}$  de EE) o dosis estándares ( $30 \mu\text{g}$  a  $25 \mu\text{g}$  de EE), ajustado a 24 meses, tuvieron un pequeño aumento porcentual menor

en la DMO de la columna y el cuerpo total, en comparación con las no usuarias. El cambio medio absoluto también fue significativamente menor.

Las adolescentes que discontinuaron los AOC continuaron teniendo aumentos menores en la DMO de la columna, respecto de las no usuarias, a los 12 y 24 meses después de suspenderlos.<sup>23</sup> Son necesarios estudios adicionales en adolescentes para explorar el grado de acumulación ósea después del uso de AOC.

## ANTICONCEPTIVOS TRANSDÉRMICOS

Los datos disponibles sobre los efectos de los anticonceptivos combinados transdérmicos (parches) son limitados en adolescentes. Un estudio piloto comparó la densidad ósea y los niveles circulantes de hormonas en 5 adolescentes (edad: 16 a 18 años) que usaron EE/norelgestromina por 12 meses, con controles no usuarias.<sup>24</sup> No hubo diferencias significativas en la concentración de IGF-1 entre ambos grupos. Sin embargo, las usuarias de los parches no tuvieron aumentos significativos en el CMO de cuerpo entero y cadera o en la DMO de la columna medida por absorciometría de rayos X de energía dual, mientras que en los controles aumentaron 3%, 9%, 2.7% y 2.8%, respectivamente.

## ANTICONCEPCIÓN SOLO CON GESTÁGENOS

La anticoncepción solo con gestágenos está disponible en implantes, dispositivos intrauterinos (DIU), píldoras e inyectables por vía intramuscular o subcutánea. En general, las dosis suministradas fueron relativamente bajas, excepto el acetato de medroxiprogesterona (DMPA). Como resultado, se verificó menor supresión de los niveles de E endógenos.<sup>6</sup> En teoría, el potencial efecto adverso sobre el esqueleto por los anticonceptivos solo con gestágeno (salvo DMPA) también puede ser menor. Lamentablemente, los datos sobre los cambios en la DMO a corto y a largo plazo con estos anticonceptivos son limitados.

## DMPA

El DMPA por vía intramuscular inhibe la producción de los E endógenos y resulta en una concentración de E más baja y en pérdida ósea. Este efecto depende de la dosis, con disminuciones en

la DMO observadas en adolescentes (de 12 a 21 años) que recibieron 150 mg o 104 mg cada 12 semanas, pero no cuando fueron tratadas con 75 mg.<sup>25</sup>

La pérdida se observa en mujeres de todas las edades que usan una formulación estándar de 150 mg cada 12 semanas, pero mayor en las adolescentes que en la mujer madura. En un estudio comparativo entre usuarias de DMPA de 16 a 24 años y de 25 a 33 años, se encontró mayor descenso en la DMO en la columna (-4.2% frente a 3.2%) y en el cuello femoral (-6.0% frente a -4.2%) durante 3 años en las mujeres más jóvenes.<sup>26</sup>

Otro estudio prospectivo comparó los cambios en la DMO entre 70 usuarias y 90 no usuarias como controles (14 a 18 años al inicio).<sup>27</sup> La DMO decreció significativamente en la cadera y la columna, pero no en el cuerpo total, con el uso de DMPA. Las pérdidas fueron mayores en las usuarias nuevas respecto de las usuarias a largo plazo, y más rápidas durante los primeros 1 a 2 años.

Se ha demostrado que la pérdida de la DMO es completamente reversible una vez discontinuado el DMPA.<sup>27,28</sup> La recuperación de la DMO en la columna fue más rápida que en la cadera, y retornó a niveles basales en la columna a las 60 semanas de la última aplicación, 180 semanas en el cuello femoral y 240 en la cadera.<sup>28</sup> La recuperación fue más completa en aquellas con una pérdida de la DMO menor del 5%.

La *Food and Drug Administration* (FDA) en 2004 agregó una advertencia en el envase del DMPA sobre el riesgo de su uso luego de los 2 años. Sin embargo, los proveedores en salud reproductiva publicaron declaraciones que apoyaban la continuidad de su uso más allá de este límite en adolescentes y mujeres jóvenes.<sup>29</sup> Los expertos subrayaron la reversibilidad de la pérdida de masa ósea una vez que se discontinúa su uso y la falta de datos que indiquen un incremento en el riesgo de fracturas. También han argumentado que se debe sopesar el riesgo de la pérdida ósea contra los posibles efectos económicos y psicosociales y sobre la masa ósea de un embarazo adolescente no planificado.

## OTROS ANTICONCEPTIVOS SOLO CON GESTÁGENOS

La minipíldora no es un método de elección en la población adolescente por su alto índice de fra-

caso con el uso típico. Por el contrario, los anti-conceptivos reversibles de larga duración (ARLD), como los DIU que contienen LNG o los implantes de etonogestrel se prescriben cada vez más en la población adolescente, porque se consideran métodos de primera línea por su bajo índice de fracaso, menor sangrado y menor dismenorrea con la menstruación.<sup>30</sup> Los datos sobre los efectos sobre la DMO en la población adolescente son limitados.

Un estudio efectuado solo en 7 adolescentes usuarias de implante de LNG tuvieron aumento en la DMO en 12 meses.<sup>31</sup> Sin embargo, los efectos adversos sobre la salud ósea son limitados, ya que la absorción sistémica de progestágeno es baja, con menor supresión en la producción de E endógenos. Un estudio demostró que la concentración media en suero de E<sub>2</sub> en usuarias de DIU con LNG es similar a niveles en la fase folicular de un ciclo menstrual normal.<sup>32</sup>

## ANTICONCEPTIVOS ORALES USADOS PARA EL REEMPLAZO HORMONAL

Los anticonceptivos orales se han prescrito para tratar el hipogonadismo hipotalámico funcional en mujeres con anorexia nerviosa (AN) o la tríada de la atleta con oligomenorrea.<sup>33</sup> En estas condiciones, la salud ósea está comprometida no solo por la deficiencia estrogénica, sino también por la deficiencia energética y los niveles bajos de IGF-1, que resultan en la disminución en la ganancia de DMO o su pérdida, lo que incrementa el riesgo de fracturas por estrés o fragilidad.<sup>34</sup>

Varios estudios han demostrado que los AOC no son suficientes para incrementar la DMO en las adolescentes con AN.<sup>35</sup> De manera similar, no hay información sólida de que la terapia por vía oral con E/P protege la salud ósea en las bailarinas de ballet o en las corredoras con las características de la tríada de la atleta.<sup>36,37</sup> Sin embargo, en un estudio aleatorizado y controlado de 18 meses en 80 mujeres con AN (edad: 13 a 27 años) se encontró que una combinación de dosis bajas de AOC (20 µg de EE/100 µg de LNG) y de deshidroepiandrosterona (50 mg/día) por vía oral impidió la disminución de la DMO femoral observada en el grupo placebo, y mejoró las medidas de la geometría transversal del hueso.<sup>38</sup>

Un estudio aleatorizado en 100 mujeres corredoras competitivas eumenorreicas y 50 oligoame-

norreicas (de 18 a 26 años) no halló diferencias en el CMO y la DMO o las fracturas por estrés con el uso AOC en dosis de 30 µg de EE y controles no usuarias.<sup>37</sup> El estudio estuvo limitado por el abandono y por las mujeres que eligieron comenzar o suspender los AOC. Solo cuando los datos se reanalaron por el uso real, las tendencias mostraron algún beneficio potencial. Las corredoras oligomenorreicas que recibieron AOC durante al menos 6 meses ganaron alrededor del 1% por año en la DMO de la columna vertebral ( $p < 0.005$ ) y el CMO de todo el cuerpo ( $p < 0.005$ ), cantidades similares a las logradas por las corredoras que recuperaron sus períodos de forma espontánea, y significativamente mayor que aquellas que permanecieron oligomenorreicas ( $p < 0.05$ ).

El *American College of Sports Medicine* y la *European Society of Endocrinology* (ESE) enfatizan en las limitaciones de la terapia farmacológica y subrayan la importancia de la terapia nutricional para abordar la pérdida ósea en atletas con amenorrea hipotalámica funcional.<sup>33,39,40</sup> El tratamiento recomendado implica un enfoque multidisciplinario con apoyo médico, dietario y de salud mental.<sup>47</sup> La ESE desaconseja específicamente el uso de AOC con el único propósito de recuperar la menstruación o mejorar la DMO.

El fracaso de los AOC para mejorar la DMO probablemente refleja la patogenia de la fragilidad ósea en estas afecciones. El reemplazo de los esteroides sexuales no es eficaz si no se aborda el déficit energético y el bajo nivel resultante del IGF-1. La administración de E por vía oral parece comprometer aún más la ya reducida producción de IGF-1.

Los ACO tienen un primer paso hepático, donde el E exógeno suprime la producción de IGF-1 y estimula la producción de las proteínas de unión al IGF-1, dando como resultado la menor circulación de la hormona libre, que es la más bioactiva. El aporte de E por vía transdérmica evita el primer paso hepático y la inhibición resultante del IGF-1, creando una forma más fisiológica de reemplazo hormonal. A diferencia de los AOC, el E transdérmico ha demostrado efectos óseos más promisorios en adolescentes con AN.<sup>41</sup>

En un estudio aleatorizado de 18 meses, 96 mujeres (de 12 a 18 años) que usaban E transdérmico (100 µg de 17 beta estradiol con progesterona natural cíclica) tuvieron ganancias sig-

nificativamente mayores en columna y cadera en el puntaje Z de la DMO, en comparación con las asignadas a un parche o a píldora placebo. Ninguno de los estudios ha sido lo suficientemente amplio o a largo plazo para evaluar el impacto de la terapia hormonal transdérmica en la incidencia de las fracturas por estrés o fragilidad.

Un segundo estudio aleatorizado y controlado en 121 atletas oligomenorreicas (de 14 a 25 años) también encontró beneficios con el E transdérmico.<sup>42</sup>

Abordar el defecto energético es fundamental para mejorar la salud ósea, tanto en la tríada de la atleta como en la AN, y modificar la alimentación restrictiva es una parte importante de la terapia. La dosis de E transdérmico prescripto para la amenorrea hipotalámica no es suficiente como anticonceptivo. A las adolescentes sexualmente activas se les debe recordar la necesidad de una protección eficaz contra el embarazo no intencional.

## ANTICONCEPTIVOS HORMONALES Y FRACTURAS

El riesgo de fragilidad ósea clínica resultante del uso de anticonceptivos en la adolescencia sigue siendo incierto por la falta de datos adecuados sobre la incidencia de fracturas. La mayoría de los estudios se ha basado en indicadores sustitutos de los efectos esqueléticos, incluidos la DMO o los marcadores de recambio óseo. Estos son predictores imperfectos de la fragilidad ósea clínica en individuos más jóvenes. No existe un "umbral de fractura" establecido basado en la DMO o el CMO para adolescentes o mujeres premenopáusicas.<sup>43</sup> El método de referencia para evaluar la fragilidad ósea clínica es el análisis de la incidencia de fracturas.

Una revisión Cochrane de 2015 analizó datos de 14 estudios de observación que compararon las tasas de fracturas en mujeres con antecedentes de uso de anticonceptivos hormonales en la premenopausia y no usuarias.<sup>44</sup> El análisis no encontró asociación entre el uso de AOC y el riesgo de fracturas en general; sin embargo, los subgrupos de mujeres con 10 prescripciones o más o aquellas que usaron AOC por más de 10 años tuvieron mayor riesgo. Por el contrario, los autores llegaron a la conclusión de que el uso de DMPA puede aumentar el riesgo de fracturas

para las usuarias anteriores, riesgo que aumentó con el uso prolongado. Un solo estudio encontró una disminución del riesgo de fracturas con el uso de DIU hormonal. No hubo estudios que indicaran aumento de la incidencia de fracturas en adolescentes.

A partir de esta revisión se publicaron 2 estudios más amplios que examinaron las tasas de fracturas en usuarias de DMPA. El estudio de casos y controles en mujeres adultas (de 20 a 44 años) en el Reino Unido encontró un aumento en las probabilidades de fracturas incidentes en usuarias actuales (con 9 a 27 meses de exposición) o usuarias anteriores de DMPA (con > 30 meses de exposición).<sup>45</sup> Los investigadores advirtieron acerca del uso de DMPA por más de 2 años, especialmente en mujeres más jóvenes.

Un estudio retrospectivo posterior de un gran centro de salud de los EE. UU. comparó las tasas de fracturas no traumáticas en 308 876 mujeres (de 12 a 45 años) que comenzaron a usar AOC, píldoras solo con gestágeno, DMPA o DIU (con Cu o LNG), entre 2005 y 2015.<sup>46</sup> Las mujeres con más de 2 años de uso de AOC o píldoras solo con gestágeno tuvieron menor riesgo de fracturas en comparación con aquellas que no habían usado AOC (*hazard ratio* ajustado: 0.85 [IC 95%: 0.76 a 0.960]) u otros métodos (0.88 [IC 95%: 0.80 a 0.97]). Por el contrario, la tasa de fracturas fue mayor entre las usuarias recientes (dentro de los 2 años) de DMPA y aquellas con más de 2 años de uso acumulado, en comparación con las mujeres que nunca lo habían empleado.

Las tasas de fracturas también fueron más altas entre adolescentes y mujeres de 50 años o más (9.0 y 8.1/1000 persona-años), respectivamente. El riesgo de fracturas no aumentó en las mujeres con una última inyección aplicada en los 2 años anteriores. Los autores concluyeron que dado que el riesgo de fracturas con DMPA fue bajo (2 fracturas por 1000 persona-años), no debería haber contraindicación absoluta para continuar su uso más allá de los 2 años.

## INTERROGANTES

Se necesita más investigación para abordar las limitaciones de los estudios sobre los efectos esqueléticos de la anticoncepción hormonal en adolescentes. Las cohortes de adolescentes han sido pequeñas, las formulaciones de AOC han

sido variadas, lo mismo que la duración del seguimiento para usuarias de AOC y DMPA.

No se han tenido en cuenta distintas variables, como edad ginecológica, tabaquismo, actividad física, raza-etnia, índice de masa corporal o nutrición y edad de inicio de relaciones sexuales, consideraciones importantes ya que los adolescentes que son sexualmente activos antes pueden diferir de sus pares abstinentes en términos de estilo de vida y madurez.

Los esfuerzos de los metanálisis son loables,<sup>21</sup> pero aún dejan varias preguntas sin respuesta. Si los cambios son reversibles, si hay recuperación completa con el uso de DMPA, cuál es la dosis óptima, si hay más beneficios con formulaciones de 91 días o los efectos óseos de los ARLD. Los estudios adicionales en niñas con función reproductiva normal son claramente necesarios para abordar estas cuestiones.

A pesar de estos desafíos, esta investigación es necesaria para asesorar a las adolescentes de manera óptima sobre el impacto de la anticoncepción hormonal en la salud ósea. También se justifica realizar más estudios para determinar el beneficio de la terapia de E transdérmico o de dosis muy bajas para la amenorrea hipotalámica. El reemplazo óptimo de los esteroides sexuales para proteger la salud ósea en la insuficiencia gonadal primaria queda también por determinar.

Hasta que estas preguntas se aborden en estudios futuros, la consejería de adolescentes sobre anticonceptivos hormonales debe basarse en el conocimiento actual.<sup>30</sup> Los riesgos esqueléticos potenciales de cualquier método deben sopesarse contra los beneficios de evitar los daños de un embarazo no planificado.

Para las adolescentes que optan por usar AOC, las preparaciones con 30 µg de EE son las recomendadas. Cualquier adolescente que elija un método hormonal debe recibir asesoramiento sobre hábitos saludables de vida, incluyendo dejar de fumar, actividad física y niveles adecuados de calcio e ingesta de vitamina D.<sup>47</sup>

## CONCLUSIONES

Los efectos esqueléticos de algunas formas de anticoncepción hormonal son mayores en mujeres adolescentes que en mujeres maduras. En particular, el uso de AOC y DMPA se ha asociado con menores ganancias o pérdidas de masa ósea

durante este período crítico para adquirir resistencia ósea. Los datos sobre los efectos esqueléticos de los anticonceptivos solo con gestágenos, incluidos los ARLD, son muy limitados. Aún es incierto que los cambios en la DMO o los marcadores de recambio óseo sean predictores de la fuerza ósea máxima y el riesgo de fracturas de por vida.

Se necesita más investigación para abordar los efectos a largo plazo de todas las formas de anticoncepción hormonal en adolescentes para permitir asesoramiento e información precisa.

## COMENTARIOS

La adolescencia es la etapa del desarrollo caracterizada por una serie de cambios físicos, psíquicos y sociales. El desarrollo biológico se completa antes que el psicológico y social, alcanzando la madurez reproductiva. El inicio temprano de las relaciones sexuales hace esencial el uso de un método anticonceptivo en esta etapa temprana de la vida.

La osteoporosis es una afección con muchas connotaciones en los adultos mayores. Aunque la comunidad médica reconoce el considerable impacto de esta enfermedad, los médicos de atención primaria no tomamos en cuenta que la osteoporosis tiene su origen en la infancia. A menudo se ignoran los diversos factores que pueden interferir con el aumento en la densidad y la estructura óseas durante el crecimiento. Por lo tanto, es fundamental obtener una mejor comprensión de los determinantes de la adquisición ósea, desde la infancia hasta los principios de la edad adulta, y las estrategias para optimizar la masa ósea máxima.

El tejido óseo es metabólicamente muy activo, sometido a un proceso constante de aposición y resorción. Durante la infancia y la adolescencia, hasta la adquisición de la talla adulta, concurren dos fenómenos: formación de hueso nuevo a partir del cartílago de crecimiento (osificación endocondral) y la resorción-neoformación de la matriz extracelular previamente sintetizada (acción de osteoblastos y osteoclastos). Ambos fenómenos se combinan y acoplan teniendo como resultado la adquisición la masa ósea.

A diferencia de lo que sucede en la mujer adulta, los AOC podrían tener un impacto en la

adquisición de adecuados CMO y DMO en la adolescencia. El grado de DMO a lo largo de la vida está en función de la formación ósea durante el período de crecimiento y la pérdida posterior. De su mayor o menor cantidad, dependerán los valores necesarios para una resistencia ósea correcta y el menor riesgo de fracturas por osteoporosis.

La acción sobre la masa ósea es variable y depende del tipo de gestágeno utilizado, la dosis de E y la etapa de la vida de la mujer, ya que su impacto varía de acuerdo con el momento de la adquisición del pico de masa ósea.

Dado que los anticonceptivos hormonales son utilizados con frecuencia por la población adolescente a edades precoces y por períodos prolongados, es de sumo interés analizar cuál es el impacto en la masa ósea en este grupo etario. El impacto de los AOC en adolescentes o mujeres jóvenes es polémica, con algunos estudios de densidad ósea que no informaron diferencias con las no usuarias, pero otros que indican que los AOC podrían alterar el desarrollo normal de la masa ósea máxima.

Si bien no hay datos concluyentes debido a la diversidad de los estudios, la conclusión de algunos autores es que la dosis de 20 µg de EE no proporciona la cantidad suficiente de estrógenos para una ganancia óptima. Los anticonceptivos solo con gestágenos no tienen efectos adversos, excepto el DMPA, por la potente inhibición estrogénica, lo que favorece la pérdida ósea, aunque esta sería reversible al cesar su uso. La FDA hace una advertencia sobre el riesgo de su uso por más de 2 años. Sin embargo, los proveedores en salud reproductiva publicaron declaraciones que apoyaron la continuidad de su uso más allá de este límite en adolescentes y mujeres jóvenes, teniendo en cuenta el riesgo de un embarazo no planificado en esta etapa de la vida.

La adolescencia es el momento de la vida donde se conjugan los factores genéticos, nutricionales, hormonales y del estilo de vida que determinan la magnitud de la ganancia ósea óptima para prevenir la osteoporosis en la edad adulta. Se necesita más investigación para abordar los efectos a largo plazo de todas las formas de anticoncepción hormonal en adolescentes, para permitir asesoramiento e información precisa.

## Referencias

- Gordon CM, Zemel BS, Wren TAL y col. The determinants of peak bone mass. *J Pediatr* 2017; 180: 261-269.
- Garn SM. The course of bone gain and the phases of bone loss. *Orthop Clin North Am* 1972; 3: 503-520.
- Gabel L, Macdonald HM, Nettlefold L, McKay HA. Physical activity, sedentary time, and bone strength from childhood to early adulthood: a mixed longitudinal HR-pQCT study. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 1525-1536.
- Mitchell DM, Caksa S, Yuan A y col. Trabecular bone morphology correlates with skeletal maturity and body composition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 336-345.
- Southmayd EA, De Souza MJ. A summary of the influence of exogenous estrogen administration across the lifespan on the GH/IGF-1 axis and implications for bone health. *Growth Horm IGF Res* 2017; 32: 2-13.
- Seifert-Klauss V, Prior JC. Progesterone and bone: actions promoting bone health in women. *J Osteoporos* 2010; 2010: 845180.
- Juul A, Scheike T, Pedersen AT y col. Changes in serum concentrations of growth hormone, insulin, insulin-like growth factor and insulin-like growth factor-binding proteins 1 and 3 and urinary growth hormone excretion during the menstrual cycle. *Hum Reprod Oxf Engl* 1997; 12: 2123-2128.
- Gleeson HK, Shalet SM. GH responsiveness varies during the menstrual cycle. *Eur J Endocrinol* 2005; 153: 775-779.
- Willems HME, van den Heuvel EGHM, Schoemaker RJW y col. Diet and exercise: a match made in bone. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15: 555-563.
- Nappi C, Bifulco G, Tommaselli GA y col. Hormonal contraception and bone metabolism: a systematic review. *Contraception* 2012; 86: 606-621.
- Kuohung W, Borgatta L, Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based analysis. *Contraception* 2000 61: 77-82.
- Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Acunzo G y col. Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study. *Contraception* 2003; 67: 355-359.
- Nappi C, Di Spiezio Sardo A, Greco E y col. Effects of an oral contraceptive containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 53-60.
- Reed SD, Scholes D, LaCroix AZ y col. Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use. *Contraception* 2003; 68: 177-182.
- Cromer BA, Stager M, Bonny A y col. Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls. *J Adolesc Health* 2004; 35: 434-441.
- Biason TP, Goldberg TBL, Kurokawa CS y col. Low-dose combined oral contraceptive use is associated with lower bone mineral content variation in adolescents over a 1-year period. *BMC Endocr Disord* 2015; 15: 15.
- Polatti F, Perotti F, Filippa N y col. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women. *Contraception* 1995; 51: 221-224.
- Brajic TS, Berger C, Schlammerl K y col. Combined hormonal contraceptives use and bone mineral density changes in adolescent and young women in a prospective population-based Canada-wide observational study. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2018; 18: 227-236.
- Gersten J, Hsieh J, Weiss H, Ricciotti NA. Effect of extended 30 µg ethinyl estradiol with continuous low-dose ethinyl estradiol and cyclic 20 µg ethinyl estradiol oral contraception on adolescent bone density: a randomized trial. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2016; 29: 635-642.
- Agostino H, Di Meglio G. Low-dose oral contraceptives in adolescents: how low can you go? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 23:195-201, 2010.
- Goshtasebi A, Subotic Brajic T, Scholes D y col. Adolescent use of combined hormonal contraception and peak bone mineral density accrual: a meta-analysis of international prospective controlled studies. *Clin Endocrinol* 2019; 90: 517-524.
- Jernström H, Deal C, Wilkin F y col. Genetic and nongenetic factors associated with variation of plasma levels of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 in healthy premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001; 10: 377-384.
- Scholes D, Hubbard RA, Ichikawa LE y col. Oral contraceptive use and bone density change in adolescent and young adult women: a prospective study of age, hormone dose, and discontinuation. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E1380-E1387.
- Harel Z, Riggs S, Vaz R y col. Bone accretion in adolescents using the combined estrogen and progestin transdermal contraceptive method Ortho Evra: a pilot study. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010; 23: 23-31.
- Lange HLH, Manos BE, Gothard MD y col. Bone mineral density and weight changes in adolescents randomized to 3 doses of depot medroxyprogesterone acetate. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2017; 30: 169-175.
- Berenson AB, Rahman M, Breitkopf CR, Bi LX. Effects of depot medroxyprogesterone acetate and 20-microgram oral contraceptives on bone mineral density. *Obstet Gynecol* 2008; 112: 788-799.
- Scholes D, LaCroix AZ, Ichikawa LE y col. Change in bone mineral density among adolescent women using and discontinuing depot medroxyprogesterone acetate contraception. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159: 139-144.
- Harel Z, Johnson CC, Gold MA y col. Recovery of bone mineral density in adolescents following the use of depot medroxyprogesterone acetate contraceptive injections. *Contraception* 2010; 81: 281-291.
- Committee Opinion No. 602: Depot medroxyprogesterone acetate and bone effects. *Obstet Gynecol* 2014; 123: 1398-1402.
- Golden NH. Bones and birth control in adolescent girls. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2020; 33: 249-254.
- Cromer BA, Mc Adler Blair J, Mahan J y col. A prospective comparison of bone density in adolescents girls receiving depot medroxyprogesterone acetate (Depo-Provera), levonorgestrel (Norplant), or oral contraceptives. *J Pediatr* 1996; 129(5): 671-676.
- Bahamondes L, Espejo-Arce X, Hidalgo MM y col. A cross-sectional study of the forearm bone density of long-term users of levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Hum Reprod Oxf Engl* 2006; 21: 1316-1319.
- Nattiv A, Loucks AB, Manore MM y col. American College of Sports Medicine position stand. The female athlete triad. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1867-1882.
- Golden NH, Lanzkowsky L, Schebendach J y col. The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2002; 15: 135-143.
- Strokosch GR, Friedman AJ, Wu S-C, Kamin M. Effects of an oral contraceptive (norgestimate/ethinyl estradiol) on bone mineral density in adolescent females with anorexia nervosa: a double-blind, placebo-controlled study. *J Adolesc Health* 2006; 39: 819-827.
- Liu SL, Lebrun CM. Effect of oral contraceptives and hormone replacement therapy on bone mineral density in premenopausal and perimenopausal women: a systematic review. *Br J Sports Med* 2006; 40: 11-24.
- Cobb KL, Bachrach LK, Sowers M y col. The effect of oral contraceptives on bone mass and stress fractures in female runners. *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1464-1473.
- DiVasta AD, Feldman HA, Beck TJ y col. Does hormone replacement normalize bone geometry in adolescents with anorexia nervosa? Hormone replacement therapy and bone geometry in anorexia. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 151-157.
- Southmayd EA, Hellmers AC, De Souza MJ. Food versus pharmacy: assessment of nutritional and pharmacological strategies to improve bone health in energy-deficient exercising women. *Curr Osteoporos Rep* 2017; 15: 459-472.
- Gordon CM. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1413-1439.

41. Misra M, Katzman D, Miller KK y col. Physiologic estrogen replacement increases bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 2430-2438.
42. Ackerman KE, Singhal V, Baskaran C y col. Oestrogen replacement improves bone mineral density in oligoamenorrhoeic athletes: a randomised clinical trial. *Br J Sports Med* 2019; 53: 229-236.
43. Bishop N, Arundel P, Clark E y col. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2014; 17: 275-280.
44. Lopez LM, Chen M, Long SM y col. Steroidal contraceptives and bone fractures in women: evidence from observational studies. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD009849.
45. Kyvernitakis I, Kostev K, Nassour T y col. The impact of depot medroxyprogesterone acetate on fracture risk: a case-control study from the UK. *Osteoporos Int* 2017; 28: 291-297.
46. Raine-Bennett T, Chandra M, Armstrong MA y col. Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptive, intrauterine device use, and fracture risk. *Obstet Gynecol* 2019; 134: 581-589.
47. Golden NH, Abrams SA, Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics* 2014; 134: e1229-e1243.

# Implante de etonogestrel en adolescentes: factores asociados con la remoción por sangrado uterino durante el primer año de inserción

## *The etonogestrel implant in adolescents: factors associated with removal for bothersome bleeding in the first year after insertion*

Comentario realizado por la Dra. Lucila Othaz<sup>1</sup> sobre la base del artículo: ***The Etonogestrel implant in adolescents: factors associated with removal for bothersome bleeding in the first year after insertion***, de las autoras Green S, Sheeder J, Richards M, integrantes de Department of Pediatrics, Section of Adolescent Medicine, Children's Hospital Colorado y University of Colorado School of Medicine; Aurora, Colorado, EE. UU.

El artículo original fue editado por *Journal Pediatric and Adolescent Gynecology* 2021 Dic; 34(6): 825-831.

### Resumen

**Objetivo del estudio:** Las medidas temporales, como el uso de anticonceptivos orales, pueden mejorar por algún tiempo los efectos secundarios asociados con el implante. El objetivo de este estudio fue determinar los factores demográficos que se asocian con el sangrado impredecible y evaluar el impacto al prescribir medidas para su tratamiento en la continuidad del implante. **Diseño:** Retrospectivo de historias clínicas. **Lugar del trabajo:** En clínicas de medicina de atención primaria de adolescentes, medicina familiar y adolescencia, planificación familiar y clínicas de cuidado de adolescentes. **Participantes:** Revisión de historias clínicas de 1200 pacientes de 12 a 24 años que recibieron el implante en 2016. **Intervenciones y principales medidas:** El objetivo principal fue medir la remoción del implante dentro del primer año de uso. Se siguió a cada paciente por un año, para determinar la tasa de remoción, las razones por las que lo hizo y si se tomaron medidas temporales por el sangrado. **Resultados:** Las mujeres con edades menores e índice de masa corporal (IMC) bajo, se asociaron con mayor informe de sangrado impredecible. Las pacientes nulíparas o aquellas que presentaban este sangrado fueron más propensas a querer que se removiera el implante el primer año. Aquellas que recibieron medidas temporales para su tratamiento, fueron más propensas a continuar con el implante por un año, en comparación con aquellas que no recibieron medidas (67.1% frente a 40%,  $p < 0.001$ ). **Conclusiones:** Algunas pacientes son más propensas a preocuparse por el sangrado impredecible o a pedir la remoción del implante dentro del primer año de su colocación. La prescripción de medidas para el tratamiento del sangrado impredecible podría disminuir las tasas de remoción en el primer año de uso.

**Palabras clave:** anticoncepción, adolescentes, implante, etonogestrel, sangrado vaginal

### Summary

**Study objective:** Temporizing measures such as hormonal pills can temporarily improve the side effect of breakthrough bleeding in individuals using the etonogestrel implant. The aims of this study were to determine demographic factors that are associated with bothersome bleeding and to evaluate the impact of prescribing temporizing measures on implant continuation. **Design:** Retrospective chart review. **Setting:** The research was conducted in an adolescent medicine primary and specialty care clinic, an adolescent family planning clinic, and a clinic that cares for parenting adolescents. **Participants:** A chart review was conducted on 1200 patients aged 12-24 years who received the implant in 2016. **Interventions and main outcome measures:** The primary outcome measure was removal of the implant within the first year of use. We followed each patient for 1 year to determine rates of removal, reasons for removal, and temporizing measures prescribed for bleeding. **Results:** Younger age and lower body mass index were associated with reporting bothersome vaginal bleeding. Patients who were nulliparous or had bothersome bleeding were more likely to have the implant removed in the first year. Patients who received a temporizing measure for bleeding were more likely to retain the implant for 1 year than were those who did not receive one (67.1% vs 40%,  $p < 0.001$ ). **Conclusions:** Some patients are more likely to report concerns with bleeding or to have the implant removed in the first year after insertion. Prescribing temporizing measures to control bothersome vaginal bleeding may decrease rates of removal in the first year.

**Keywords:** contraception, adolescent, implant, etonogestrel, vaginal bleeding

<sup>1</sup>. Médica tocoginecóloga. Fellow en Ginecología Infantojuvenil del Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

## INTRODUCCIÓN

El implante de etonogestrel es reconocido por la *American Academy of Pediatrics* y por el *American College of Obstetricians and Gynecologists* como un método anticonceptivo seguro y altamente eficaz para adolescentes y adultas jóvenes. Su porcentaje de continuidad en esta población al año es elevado: del 87% al 91%.

Una de las razones más frecuentes de insatisfacción es el sangrado vaginal. La posibilidad de ofrecer medidas tempranas para detener o posponer el sangrado asociado con el implante, utilizando anticonceptivos orales combinados (AOC) podrían mejorar la satisfacción y la continuidad del método.

Se define como sangrado molesto aquel constatado en la consulta.

Existen pocos estudios que aconsejan qué intervención mejora la continuidad. Las medidas tempranas (como el uso de AOC o antiinflamatorios no esteroides [AINE], entre otros) tienen utilidad a corto plazo. Sin embargo, la hormonoterapia puede ofrecer un patrón de sangrado más predecible o la posibilidad de manejar los tiempos de este. Darle a las adolescentes y adultas jóvenes (AAJ) la posibilidad de abordar los efectos no deseados asociados con el uso del implante y el sangrado podría mejorar la satisfacción con el método.

El propósito del estudio fue evaluar los factores demográficos asociados con el sangrado molesto y evaluar el impacto de la implementación de medidas temporales en la continuidad y el uso del implante.

El objetivo principal fue la remoción del implante, y la causa principal fue la insatisfacción con el patrón de sangrado.

Se utilizó una revisión retrospectiva de historias clínicas de pacientes en quienes se colocó el implante subdérmico liberador de etonogestrel. Se registraron las consultas de cada paciente que había recibido el implante en una clínica en 2016, así como las visitas durante un año por molestias con el sangrado y la tasa de continuidad.

La hipótesis planteada fue que existían factores que se vinculan con mayor número de consultas por molestias por el sangrado y con la discontinuación del método dentro del primer año de uso. A su vez, se propone que, si se les ofrece intervenciones tempranas para mejorar el sangra-

do, es más probable que opten por continuar el método.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron historias clínicas de pacientes de 12 a 24 años, que se colocaron un implante subdérmico entre enero y diciembre de 2016 en 3 clínicas de atención de AAJ.

Las pacientes mayores de 24 años fueron excluidas. A todas se les proveyó de manera gratuita, segura y confidencial consejería anticonceptiva, incluyendo la provisión, inserción y remoción de métodos de anticoncepción de larga duración.

Las clínicas eran atendidas por pediatras generalistas y médicos de adolescencia, todos entrenados en consejería anticonceptiva. Se aconsejó sobre posibles cambios en el patrón de sangrado (incluyendo disminución, impredecibilidad o aumento de este) previo a la provisión del implante.

Una práctica estándar para las pacientes que concurrían por molestias en el patrón de sangrado fue explicarles que no hay gravedad, ni es anormal. Les ofrecieron observarlas, medidas tempranas o remoción del implante. Las medidas tempranas incluyeron AOC, pastillas de progestágenos o AINE.

## RESULTADOS

Se analizaron 1200 historias clínicas de pacientes, con una media de edad de 19.3 años (rango: 12.7-23.9).

### *Características poblacionales*

El 44.6% de la población fue hispana, un 30% blanca no hispana, 11.4% no negra hispana y 14%, otra (incluidas asiáticas, hawaianas nativas o de Islas del Pacífico, indias americanas o nativas de Alaska) (Figura 1).

El 72.8% de las pacientes jamás habían estado embarazadas. La mediana de peso fue de 63.4 kg (rango: 35.7-181.7 kg), y el promedio de índice de masa corporal (IMC) fue de 24.0 kg/m<sup>2</sup> (rango: 15.1-65.2 kg/m<sup>2</sup>).

Al momento de la colocación del implante, un 62.0% de las pacientes no utilizaba ningún otro método anticonceptivo. Un 20.0% ya tenía un implante que estaba por vencer, el 8% usaba AOC, el 7% usaba acetato de medroxiprogesterona (DMPA), un 1.8% un dispositivo intrauterino (DIU),

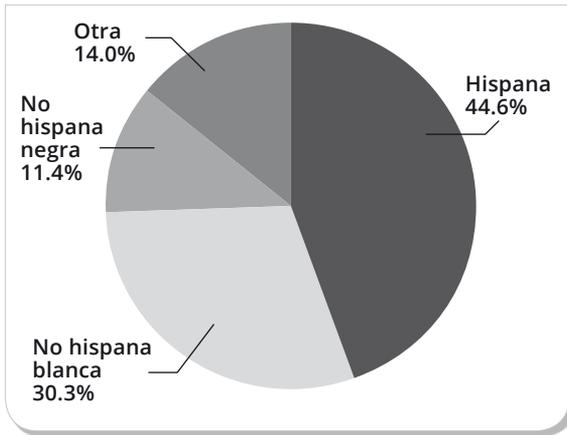


Figura 1. Características poblacionales (n = 1200).

el 0.4% un anillo vaginal, el 0.3% pastillas con progestágenos y el 0.2%, parches (Figura 2).

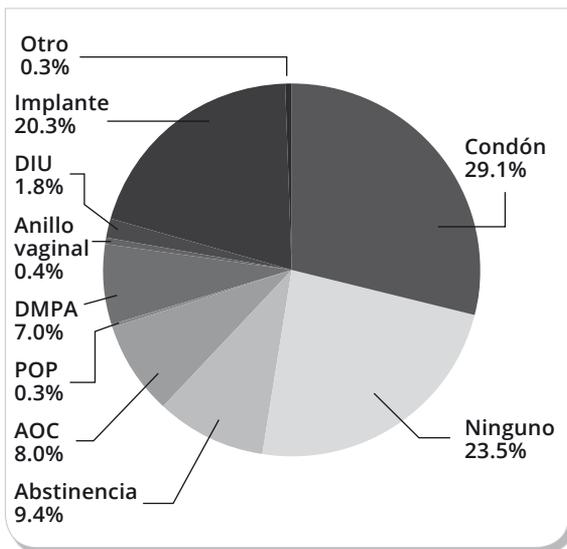


Figura 2. Método anticonceptivo previo a la colocación del implante.

DIU, dispositivo intrauterino; DMPA, acetato de medroxiprogesterona; POP, píldoras solo con progestágenos; AOC, anticonceptivo oral combinado.

### Pacientes con molestias en el patrón de sangrado

Durante el año de colocación del implante, 268 pacientes (22.3%) informaron alguna molestia en el patrón de sangrado durante las consultas de control.

Consultaron por primera vez aproximadamente a los 138 días (con un rango de 3 a 364 días) luego de la colocación.

Las pacientes que presentaron molestias por el patrón de sangrado eran menores en comparación con aquellas que no consultaron (mediana de 18.9 frente a 19.4 años,  $p = 0.01$ ). Las mujeres que referían molestias por el patrón de sangrado molesto tenían un IMC menor que aquellas que no consultaron (media de IMC de aquellas que presentaron sangrado molesto: 23.5 kg/m<sup>2</sup>, frente a aquellas sin sangrado: 24.2 kg/m<sup>2</sup>;  $p = 0.04$ ).

Las pacientes que presentaron sangrado fueron más propensas a solicitar la remoción del dispositivo ( $p < .001$ ), en comparación con las que no lo presentaron. Sus antecedentes obstétricos no se asociaron con el patrón de sangrado molesto.

### Medidas adoptadas

De las 268 pacientes que presentaron molestias en el patrón de sangrado, 155 (57.8%) recibieron alguna medida. De estas, en el 76% se prescribieron AOC; en el 22%, píldoras solo con progestágenos (POP), en menor porcentaje AINE (ibuprofeno, naproxeno o ketorolac), en tanto que el 6.5% recibió otra intervención, como tamoxifeno o un anillo vaginal. Diecisiete pacientes (10.3%) recibieron tratamiento para infecciones, incluidas infecciones de transmisión sexual, vaginosis bacteriana o vaginitis por levaduras.

Ciento trece pacientes (42.2%) no recibieron tratamiento alguno; 93 (82%) de estas decidieron la remoción del implante el mismo día de la consulta. Veinte pacientes optaron por la observación (Figura 3).

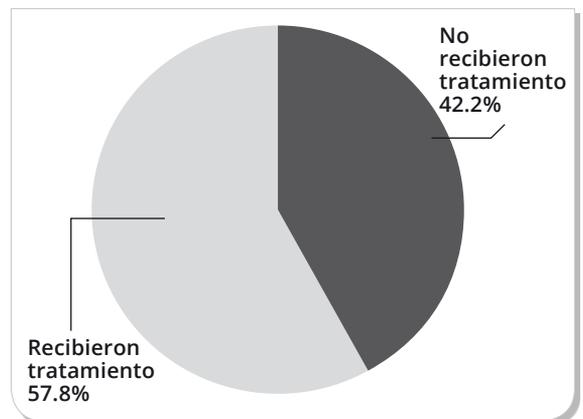
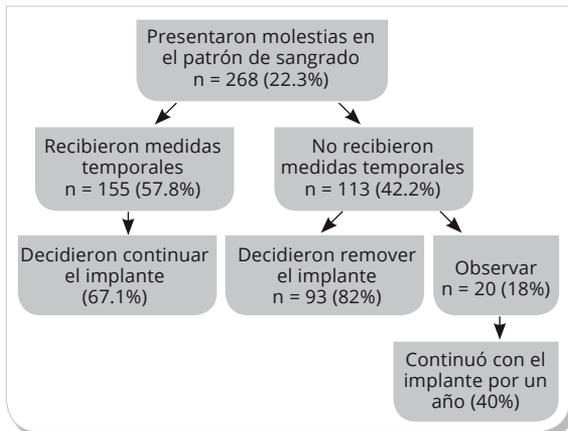


Figura 3. Acceso a medidas temporales frente a la observación.

De aquellas que accedieron a medidas temporales, el 67.1% decidió continuar con el implante por al menos un año. De las 20 pacientes que se

decidieron por la observación, el 40% continuó con el método por un año. La mediana de la remoción fue 289 días desde la inserción (Figura 4).

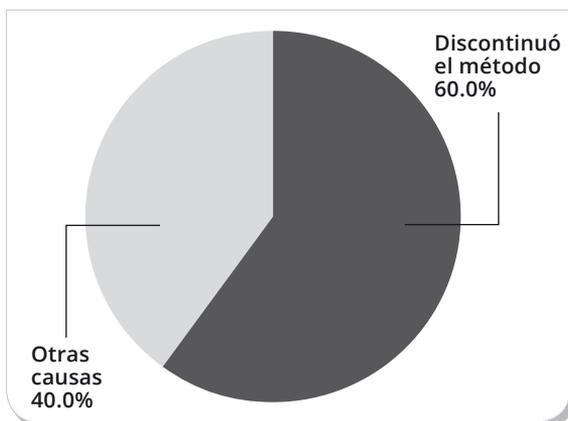


**Figura 4.** Medidas adoptadas en pacientes con molestias en el patrón de sangrado asociado con el implante.

La mediana de tiempo entre la colocación y la discontinuación del método fue significativamente diferente entre el grupo que optó por las medidas temporales, la remoción o la observación en la primera visita.

### Tasas de remoción

De un total de 1200 pacientes, 240 (20%) decidieron la remoción del implante en el primer año de su colocación. De estas, el 60% manifestó querer discontinuarlo por el sangrado. Otras razones para la remoción fueron los cambios en el estado de ánimo, la preocupación por su peso, la incomodidad en el sitio del implante, las cefaleas y el acné. Treinta y siete mujeres decidieron retirarlo por el deseo de lograr un embarazo (Figura 5).



**Figura 5.** Razones para la remoción del método.

### Opción de métodos anticonceptivos luego de remover el implante

Los AOC fueron los más elegidos (27.5%). El segundo más elegido fue el DIU (15%), seguido por el DMPA (10%), el anillo vaginal (5.4%), el parche (0.8%) y el POP (0.4%).

Luego de quitarse el implante, el 20.8% de las pacientes decidió utilizar solo preservativo, el 13.3% no utilizar método alguno (44.3% porque deseaba un embarazo) y el 4.6% abstenerse de mantener relaciones sexuales.

### DISCUSIÓN

En este estudio, la tasa de continuidad del implante al año en nulíparas fue alta. En coincidencia con otros estudios, el 22% de las pacientes informó patrones de sangrado inesperado luego de la inserción. De estas mujeres, el 34.7% decidió el retiro del implante. El 57.8% recibió medidas temporales de tratamiento y el 7.5% prefirió una conducta expectante. Las pacientes que prefirieron utilizar medidas para el tratamiento del sangrado fueron más propensas a conservar el implante durante el primer año, en comparación con aquellas que optaron por una conducta expectante o por su remoción.

Brindar información acerca del patrón de sangrado y ofrecer tratamientos alternativos para mejorar el sangrado puede facilitar un seguimiento oportuno y el aumento de la adhesión al método.

Las mujeres que recibieron medidas tempranas para el tratamiento del sangrado conservaron el implante, en comparación con las que decidieron una conducta expectante.

Dar acceso a las pacientes a una intervención para manejar el patrón de sangrado o su método anticonceptivo parece mejorar la satisfacción con el método, y resulta en la continuidad de este.

En este estudio, el 22% de las usuarias presentó un patrón de sangrado inesperado dentro del año de la colocación, información coincidente con lo señalado en otras investigaciones, que describen un 25% a 50% de sangrado prolongado o frecuente con el implante.

También se observó que el IMC bajo y la menor edad se asociaron con al menos una visita por molestias con el patrón de sangrado, aunque la diferencia entre los dos grupos fue pequeña (0.5 años).

Las pacientes más jóvenes consultaron con mayor frecuencia por alteraciones en el patrón de sangrado, por la escasa tolerancia que presentan al sangrado imprevisto o por preocupaciones asociadas con este o con el método anticonceptivo.

Las razones por las cuales solicitaron remover el implante fueron, en su mayoría, por el patrón de sangrado. En este estudio, la nuliparidad se asoció con la discontinuación del método dentro del primer año, no así la edad de la paciente.

Si bien el trabajo presenta ciertas limitaciones, como que la información proviene de la revisión de historias clínicas, con potencial inherente de sesgos, también puede haber información no divulgada sobre los motivos de la extracción del implante. No obstante, como el objetivo principal del trabajo fue evaluar la satisfacción de la usuaria en el primer año del implante, esto no siempre puede ser exacto.

Como se mencionó anteriormente, el objetivo principal del trabajo fue evaluar la remoción del implante. La satisfacción con el método es el factor principal para conservar el implante o solicitar removerlo, por lo que podría inferirse que las usuarias satisfechas con el método son las que lo conservan por más tiempo. Sin embargo, también hay que entender que no siempre la satisfacción anticonceptiva y la continuidad del método pueden estar relacionadas: por ejemplo, algunas usuarias pueden estar cómodas y querer retirarlo por el deseo de lograr un embarazo o por decidir abstenerse de mantener relaciones sexuales.

Otra limitante es el acceso a la información. Durante este estudio se pudo acceder a un número limitado de instituciones, en tanto que algunas pacientes quedaron afuera por concurrir a instituciones para el seguimiento o la extracción en las que no contaban con acceso.

En este estudio no se evaluó la gravedad del sangrado, ni la eficacia de las medidas ofrecidas para mejorar el patrón de sangrado anómalo, o la adhesión a las intervenciones sugeridas. Su objetivo fue evaluar si tener acceso a información e intervenciones puede mejorar la adhesión al método y su continuación.

Las tasas de extracción del implante durante el primer año entre adolescentes y adultos jóvenes fueron bajas.

El patrón de sangrado impredecible fue una razón común de insatisfacción y, por ende, de

extracción. También, fue más probable el retiro del implante dentro del año si tardaron más en consultar por estas molestias. Las pacientes que eligieron medidas temporales para el tratamiento del sangrado conservaron su implante por más tiempo.

En este estudio se consideró que la clave reside en tratar a cada paciente como individuo, respondiendo a sus necesidades y preferencias específicas. Ofrecer medidas alternativas para conservar el implante puede ser una buena opción para algunas adolescentes y adultos jóvenes, por lo que los proveedores de salud deben asesorarlas y ofrecer estas medidas si les interesa. Brindar esta información, incluso la de la extracción, será esencial en la atención centrada en la paciente.

Se necesitará una investigación futura acerca del impacto del asesoramiento en las intervenciones o la provisión de medidas y la satisfacción en la colocación del implante.

## COMENTARIOS

Como es de amplio conocimiento, en adolescentes y adultos jóvenes, los métodos anticonceptivos de larga duración son una excelente opción. El objetivo principal del estudio fue evaluar la satisfacción de la usuaria durante el primer año de uso del implante. El patrón de sangrado en este trabajo fue un efecto no deseado muy frecuente y, a veces, la causa de su remoción.

Según lo expuesto en el "Estudio de seguimiento y adherencia al implante subdérmico en adolescentes y jóvenes en la Argentina",<sup>1</sup> dentro del primer y el segundo trimestres de la colocación, alrededor de un 50% informó presentar amenorrea, seguido aproximadamente por un 20% de sangrado infrecuente.

En lo que respecta a la extracción del implante, en este trabajo se presenta un informe del 20%, a diferencia de los datos nacionales, que señalan que un 13.1% decidió solicitar el retiro del implante.

Si se comparan los datos de esta publicación con los aportados por el Ministerio de Salud<sup>1</sup> cuando se interroga sobre satisfacción, se observa que la presencia de cambios en el sangrado menstrual no alcanza el 1% de las respuestas, un número bastante menor que el informado en este trabajo. Es más, los principales efectos señalados por las usuarias, definidos como "problemá-

uticos”, fueron las cefaleas, seguidas por el dolor en la zona de inserción y el acné. La cuarta razón es la alteración emocional.

En ambos estudios se consideró de vital importancia brindar, en la consulta anterior a la colocación y durante el seguimiento, información completa sobre los efectos no deseados. Asimismo,

explicar la benignidad del patrón de sangrado y, de este modo, lograr mayor adhesión y continuidad. Seguramente, tener acceso a información de calidad e individualizar el tratamiento podrían ser claves para que las usuarias que presenten alguno de los efectos informados (y no deseados) logren continuar con el método.

## Referencias

1. Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Presidencia de la Nación. Estudio de seguimiento y adherencia al implante subdérmico en adolescentes jóvenes en la Argentina. 1a ed. Nov 2018.

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 Vorselears WCM, 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 dermatocánceres 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/ijgo> (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](mailto:sagij@sagij.org.ar) - [www.sagij.org.ar](http://www.sagij.org.ar)

# Kyleena



CONOZCA

# universo médico

Conocimiento a su alcance

Lo invitamos a descargar la nueva aplicación gratuita **Universo Médico** donde podrá encontrar todo el contenido de

**Kyleena**  
(levonorgestrel 19.5).



Descargar de la  
**App Store**



DISPONIBLE EN  
**Google Play**

**¡DESCÁRGUELA AHORA!**  
Disponible para Android y iOS.



Línea  
**Ginecología**



en  
**ANTICONCEPCIÓN**



**femalvi**®

NOMEGESTROL ACETATO 2,5 mg  
ESTRADIOL 1,5 mg

**Nomegestrol acetato + Estradiol.**

*Anticonceptivo oral.*

**24** comprimidos activos + **4** placebo.



**Drospirenona 3 mg**  
**Etinilestradiol 0,03 mg**

**Drospirenona + Etinilestradiol.**

*Anticonceptivo oral.*

**21** comp. activos + **7** placebo.



**Drospirenona 3 mg**  
**Etinilestradiol 0,02 mg**

**Drospirenona + Etinilestradiol.**

*Anticonceptivo oral.*

**21** comp. activos + **7** placebo.



**Drospirenona 3 mg**  
**Etinilestradiol 0,02 mg**

**Drospirenona + Etinilestradiol.**

*Anticonceptivo oral.*

**24** comp. activos + **4** placebo.

Conocé toda nuestra línea ingresando a [www.raffo.com.ar](http://www.raffo.com.ar)



Información Disponible Para Profesionales: **Departamento Médico Raffo: Tel (011)4509-7100**  
Complejo Urbana 1 - Int. Cnel. Amaro Ávalos 2829 - 3º Piso (B1605 EBQ) Munro/Vte. López/Pcia. de Bs. As.

W W W . R A F F O . C O M . A R