Volumen 26 - Número 2 - 2019

Revista de la

Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil

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

damsel®

Drospirenona 3 mg
Etinilestradiol 0.03 mg

El hallazgo anticonceptivo

PRESENTACIÓN
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
x28

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

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

IOMA
Instituto de Obra Médico Asistencial

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

Gador
Ginecología

Revista de la

Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil

Miembro integrante de la Federación Internacional de Ginecología Infanto Juvenil (FIGIJ)
Miembro integrante de la Asociación Latinoamericana de Obstetricia y Ginecología de la Infancia y Adolescencia (ALOGIA)
Miembro adherente de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO)

COMISIÓN DIRECTIVA - PERÍODO 2019 - 2020

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

COMISIÓN CIENTÍFICA - PERÍODO 2019 - 2020

COORDINADORA Dra. Lucía Katabian

INTEGRANTES

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

COMITÉS - PERÍODO 2019 - 2020

COMITÉ DE ÉTICA

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

COMITÉ PAGINA WEB

Asesoría
Dra. Carlota López Kaufman
Coordinadoras Página Web
Dra. Andrea Di Fresco
Dra. Myriam Bonifacio
Colaboradoras
Dra. Cecilia Zunana
Dra. Cynthia Pereyra

COMITÉ EDITORIAL

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

COMITÉ EDITORIAL NACIONAL

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

COMITÉ EDITORIAL INTERNACIONAL

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

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

COMITÉ DE CERTIFICACIÓN Y RECERTIFICACIÓN

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

COMITÉ DE DELEGACIONES

Dra. Sandra Magirena
Dra. María Laura Lovisolo

COMITÉ IFEPAG

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

COMITÉ INTERINSTITUCIONAL

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

COMITÉ DE REDES SOCIALES

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

DELEGACIONES

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

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

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

Revista de la

Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil

Miembro integrante de la Federación Internacional de Ginecología Infanto Juvenil (FIGIJ)
Miembro integrante de la Asociación Latinoamericana de Obstetricia y Ginecología de la Infancia y Adolescencia (ALOGIA)
Miembro adherente de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO)

Volumen 26 - Número 2 - 2019

1 Autoridades

4 Editorial
Dra. Elisabeth A. Domínguez

5 Artículo de revisión

Hormona antimülleriana: algunas consideraciones de interés en ginecología infantojuvenil
Dr. Pablo Ariel Sayago, Dra. Antonela Virginia Ravettino

16 Trabajo original

Menarca e índice de masa corporal: estudio en una población pediátrica
Dra. Dolores Ocampo, Dra. Gisel Rahman, Dra. Paula Risso, Dra. Anahí Rubinstein

20 Casos clínicos

Urocolpos secundario a reflujo vesicovaginal: a propósito de dos casos clínicos
Dra. Giselle Tamara Ponce, Dra. Cecilia Zunana, Dra. Paula Califano, Dr. Santiago Weller

Planeamiento virtual preoperatorio para histerectomía en siamesas
Dra. María Ormaechea, Dr. Pedro Mercado, Dra. Laura Cesarato, Dra. Mariela Orti, Dra. María Zabalza, Dra. Valeria Mulli, Dr. Lucas Ritacco, Dr. Miguel Puigdevall, Dr. Francisco de Badiola, Dr. Juan Manuel Moldes

Amenorrea primaria con dolores cíclicos: cuando el examen físico es el soberano
Dra. Cecilia Zunana, Dra. Lucila Álvarez, Dra. Paula Califano

32 Consideraciones sobre Trabajos Recomendados

Síndromes genéticos y repercusiones ginecológicas en adolescentes
Dra. Gisella Ponce

Agenesia mülleriana: diagnóstico, abordaje y tratamiento
Dra. Laura Cesarato

40 Reglamento de Publicaciones 2019

Estimados colegas:

Esperamos que les haya agradado el primer número de la nueva versión *online* de nuestra revista. Al finalizar el tercer número les llegará una encuesta para conocer su opinión respecto de estas tres primeras ediciones. ¡Su mirada será muy valiosa!

En relación con este número, compartiremos con ustedes distintas temáticas, por cierto, muy importantes dentro de la ginecología infantojuvenil.

En esta oportunidad haremos hincapié en la importancia de tener presentes las malformaciones genitales en esta etapa de la vida; las obstructivas que impiden la salida de la menstruación, asociada con dolores cíclicos y la consecuencia a futuro de presentar endometriosis, como también aquellas donde se expone la falla en los conductos de Müller, sin la formación del conducto uterovaginal, por lo que, en consecuencia, tendremos una adolescente con desarrollo puberal completo, pero sin menarca. Estas situaciones marcan la importancia de una historia clínica completa y un examen ginecológico detallado, que permitirán ponernos en la mira de dichas problemáticas.

Otro punto para destacar en este número es la presentación de síndromes genéticos que se expresan de manera diferente.

Seguimos trabajando con el comité editorial para optimizar cada vez más los próximos números, y esperamos sorprenderlos con material interesante y, como siempre, invitarlos a participar de la publicación de casos clínicos o investigaciones, siguiendo nuestro nuevo reglamento de publicaciones que se encuentra en la página de SAGIJ.

Les envío un gran saludo.

Dra. Elisabeth A. Domínguez
Presidente SAGIJ

Hormona antimülleriana: algunas consideraciones de interés en ginecología infantojuvenil

Antimüllerian hormone: some considerations of interest in child and youth gynecology

Pablo Ariel Sayago,[1] Antonela Virginia Ravettino[2]

Resumen

La hormona antimülleriana, perteneciente a la superfamilia de los factores de transformación y crecimiento beta, es secretada por la célula de Sertoli del testículo fetal, provocando la regresión de los conductos de Müller. La ausencia de esta hormona determina el desarrollo de las trompas de Falopio, el útero y el tercio superior de la vagina. La hormona antimülleriana se ha detectado en la infancia y la adolescencia. *Objetivos:* Describir su fisiología, reseñar las variaciones en sus niveles circulantes en las etapas embriofetal, de recién nacida, infancia y pubertad-adolescencia, y proporcionar una visión general de su comportamiento en diferentes situaciones clínicas. Disminuye el reclutamiento inicial de folículos primordiales y el reclutamiento cíclico de folículos dependiente de la hormona foliculoestimulante, y modula negativamente la expresión de la aromatasa. Es detectable en la recién nacida (1 ng/ml), aumenta luego en los primeros tres meses de vida (2,1 ng/ml) y continúa aumentando linealmente hacia los 10 años (3,13 ng/ml). Se ha informado una disminución del 30% durante los dos años posteriores al inicio de la pubertad, luego los valores alcanzarán una concentración máxima alrededor de los 24 años. El último ciclo menstrual ocurre aproximadamente 5 años después del momento en que la hormona se ha hecho indetectable. Niveles aumentados se encontrarán en el síndrome de ovarios poliquísticos y en casos de tumores de células de la granulosa, mientras que se hallarán niveles disminuidos en caso de terapias gonadotóxicas o cirugía ovárica. El papel más establecido para la medición sérica es como biomarcador de reserva ovárica, lo cual podría resultar de utilidad para evaluar gonadotoxicidad en niños y adolescentes. Asimismo, se encuentran en exploración aplicaciones terapéuticas tales como anticoncepción, protección ovárica, endometriosis, síndrome de ovarios poliquísticos y cánceres de ovario, endometrio, cervix y mama.

Palabras clave: hormona antimülleriana, niñas y adolescentes, reserva ovárica.

Summary

The antimüllerian hormone (AMH) belonging to the superfamily of the transformation and growth beta factors, is secreted by the Sertoli cell of the fetal testicle causing regression of Müllerian ducts; in its absence, these develop and origin the Fallopian tubes, the uterus and the upper third of the vagina. The AMH has been detected in childhood and adolescence. Objectives: *Describe its physiology, review the variations in circulating levels and embriofetal stages, as well as, newborn, childhood, puberty-adolescence and provide to an overview of their behavior in different clinical situations. AMH decreases initial recruitment of primordial follicles, cyclic recruitment of FSH dependent follicles and negatively modulates aromatase expression. It is detectable in the newborn (1 ng/ml), then increases in the first three months of life (2,1 ng/ml) and continues to increase linearly by 10 years (3,13 ng/ml). A decrease of 30% has been reported during the two years after the onset of puberty, subsequently the values will reach a maximum concentration around 24 years. The last menstrual cycle occurs approximately 5 years after the time the hormone has become undetectable. Increased levels should be found in polycystic ovary syndrome and granulose cell tumors while low levels were found in case of gonadotoxic therapies or ovarian surgery. The most established role for seric measurement is as an ovarian reserve biomarker; this could be useful to evaluate gonadotoxicity in children and adolescent. Therapeutic applications are also being explored such as contraception, ovarian protection, endometriosis, PCOS and cancers of the ovary, endometrium, cervix and breast.*

Keywords: *antimüllerian hormone, childhood and adolescent, ovarian reserve.*

1 Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Certificado en Ginecología Infanto Juvenil (SAGIJ). Profesor Universitario. Jefe de Trabajos Prácticos del Dpto. de Tocoginecología de la Universidad de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Médico de Planta a cargo del Consultorio de Ginecología Infanto Juvenil. Servicio de Tocoginecología del Hospital Zonal General de Agudos Narciso López, Lanús, Argentina.
2 Médica residente de tercer año de Pediatría. Servicio de Pediatría. Hospital Zonal General de Agudos Narciso López, Lanús, Argentina.

INTRODUCCIÓN

Las funciones somática y trófica del ovario humano, que se cumplen por la producción de esteroides sexuales, se hallan relacionadas con la talla, la distribución grasa, el sistema piloso, las

proporciones corporales y el trofismo del aparato génito-mamario, entre otros. Su déficit se hará más marcado en las insuficiencias ováricas primarias. La función generativa del ovario, relacionada con la producción de gametos maduros, es la más compleja y estará involucrada en las alteraciones del ciclo sexual.[1]

Si bien la medición de esteroides sexuales circulantes y gonadotrofinas hipofisarias proporciona una base sólida para la evaluación de la función ovulatoria y el diagnóstico de los principales trastornos relevantes en la práctica clínica, estas hormonas no reflejan la actividad de la gran mayoría de los folículos dentro del ovario. Los folículos más pequeños son un factor determinante de la vida reproductiva; en este sentido, la medición de la hormona antimülleriana (HAM) se ha establecido rápidamente en la concepción asistida[2] y, de hecho, gran parte de los datos sobre la HAM provienen de mujeres durante los últimos años reproductivos, cuando su concentración está disminuyendo.[3]

La HAM lleva dicho nombre por su acción fundamental en la diferenciación sexual fetal: secretada por la célula de Sertoli del testículo, provoca la regresión de los conductos de Müller; en su ausencia, estos se desarrollan y forman las trompas de Falopio, el útero y el tercio superior de la vagina, según lo demostraron los pioneros experimentos de endocrinología fetal del científico francés Alfred Jost a mediados del siglo XX.

A más de cuarenta años de su descubrimiento, se demostró que la HAM es producida también en el ovario por las células de la granulosa, cumpliendo una función en el crecimiento del folículo ovárico.[3]

La HAM se ha detectado, asimismo, en la infancia y la adolescencia en ambos sexos.

Partiendo de este punto, nos proponemos efectuar una revisión del conocimiento actual en niñas y adolescentes.

OBJETIVOS

1. Describir la fisiología de la HAM.

2. Reseñar las variaciones en sus niveles circulantes en las distintas etapas de desarrollo: embriofetal, recién nacida, infancia, pubertad y adolescencia.

3. Proporcionar una visión general de su comportamiento en distintas situaciones clínicas y de su potencial utilidad terapéutica.

ETAPA EMBRIOFETAL: PAPEL EN LA DIFERENCIACIÓN SEXUAL

Aunque el sexo cromosómico de un embrión se determina en el momento de la fecundación, el desarrollo de las características fenotípicas masculinas y femeninas no comienza hasta la séptima semana, por lo tanto, el período inicial de desarrollo genital se denomina estado indiferenciado del desarrollo sexual.

Las gónadas se desarrollan a partir de tres estructuras:

- El mesotelio (epitelio mesodérmico) que reviste la pared abdominal posterior. De este tejido deriva también la corteza de las glándulas suprarrenales.
- El mesénquima subyacente (tejido conjuntivo embrionario).
- Las células germinales primitivas.

El desarrollo gonadal comienza durante la quinta semana, momento en el que se forma un área engrosada de mesotelio en el lado medial del mesonefros, la cresta gonadal. A continuación,

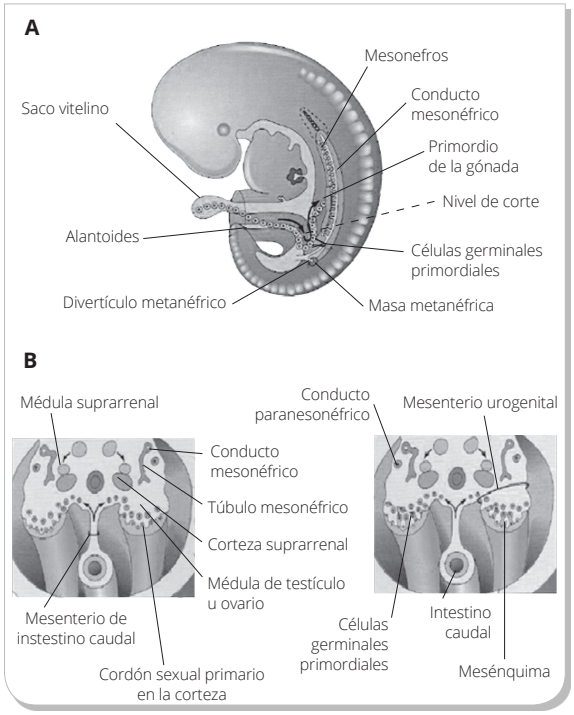


Figura 1 A y B. Origen de las gónadas y de las células germinales primordiales. A) Diagrama de un embrión de cinco semanas que ilustra la migración de las células germinales primordiales a partir del saco vitelino hacia el embrión. B) Cortes transversales del embrión que muestran las gónadas indiferenciadas, las células germinales primordiales, los cordones gonadales ubicados sobre las crestas gonadales y los conductos paramesonéfricos.

crecen unos cordones epiteliales digitiformes, los cordones gonadales, hacia el mesénquima subyacente. La gónada indiferenciada consta de una corteza externa y una médula interna. En los embriones con una dotación cromosómica sexual XX, la corteza de la gónada indiferenciada se diferencia en un ovario y la médula sufre regresión. En aquellos con una dotación XY, la médula da lugar a un testículo y la corteza involuciona.[4]

Las células germinales primitivas son células esféricas, de gran tamaño, visibles a comienzos de la cuarta semana entre las células endodérmicas del saco vitelino, cerca del origen de la alantoides. A lo largo de la sexta semana, las células germinales primitivas penetran en el mesénquima subyacente y se incorporan a los cordones gonadales.

Determinación sexual

El desarrollo del fenotipo masculino requiere un cromosoma Y, en este cromosoma se ha localizado el gen *SRY* que codifica un factor determinante del testículo (TDF). Son necesarios dos cromosomas X para el desarrollo del fenotipo femenino. El cromosoma Y tiene un efecto determinante de testículos sobre la médula de la gónada indiferenciada. Bajo la influencia del TDF los cordones gonadales se diferencian en cordones seminíferos (primordios de los túbulos seminíferos). La ausencia de un cromosoma Y determina la formación de un ovario. Por consiguiente, el tipo de dotación cromosómica sexual establecida en la fecundación determina el tipo de gónada que surge a partir de la gónada indiferenciada. A continuación, el tipo de gónada presente determina el tipo de diferenciación sexual que ocurre en los conductos genitales y en los genitales externos. La testosterona producida por los testículos fetales determina el sexo masculino. La diferenciación sexual femenina primaria en el feto no depende de la producción hormonal.[4]

Desarrollo de los testículos

Las células intersticiales de Leydig comienzan a secretar, hacia la 8ª semana, testosterona y androstenediona, que inducen la diferenciación masculina de los conductos mesonéfricos y los genitales externos. La producción de testosterona es estimulada por la gonadotrofina coriónica humana (HCG), cuyas concentraciones son máximas entre la octava y la duodécima semanas. Además de testosterona, los testículos fetales fabrican una glucoproteína conocida como HAM o sustancia inhibidora mülleriana (SIM) que pertenece a la familia de los factores de transformación y crecimiento β (TGF-β).[3] Esta hormona es producida por las células de Sertoli que constituyen casi todo el epitelio seminífero del testículo fetal, hasta la pubertad, y a partir de entonces sus concentraciones se reducen.

La HAM suprime el desarrollo de los conductos paramesonéfricos (müllerianos) en las semanas nueve y diez. Los conductos de Müller forman el útero, las trompas y el tercio superior de la vagina.[3,4] Evidentemente, la expresión de la HAM se activa cuando la gónada indiferenciada comienza a diferenciarse en testículo.[3,5]

La producción de HAM en el testículo fetal se inicia independientemente de las gonadotrofinas, pero luego es moderadamente estimulada por la hormona foliculoestimulante (FSH) y, de forma potente, inhibida por la testosterona.

En 1986 se clonó el gen de la HAM y algunos años después se demostró que una mutación inactivante del gen *HAM* era responsable de la persistencia del útero y las trompas en un varón, cuadro conocido hoy como persistencia de los conductos de Müller (PMDS).[3]

Desarrollo de los ovarios

Desde el punto de vista histológico, no es posible identificar el ovario hasta alrededor de la 10ª semana. Alrededor de las dieciséis a dieciocho semanas aparecen rápidamente los folículos primitivos; cada uno de ellos consta de una ovogonia, derivada de una célula germinal primitiva, rodeada de una monocapa de células foliculares procedentes del epitelio de superficie. Cuando fallan en ser rodeadas, entran en apoptosis. Algunos folículos primordiales inician el crecimiento, pero la mayoría permanecerá en estado quiescente. A las veinticinco semanas, el ovario presenta las características morfológicas definitivas. Después del nacimiento no se forma ninguna ovogonia, por lo que el número que tiene el ovario es finito. El número de ovocitos disminuye progresivamente: de un máximo de 3 a 6 millones a los 5 meses de gestación, a 2 millones al momento del nacimiento. Al llegar a la pubertad se contará con 400 000-500 000 folículos primordiales, de los cuales el 1% llegará a la ovulación.[4-7]

La HAM comenzará a expresarse en la subpoblación de células de la granulosa de folículos preantrales desde la semana 36, es decir hacia el final de la vida fetal, y hasta la menopausia.[3,8]

ESTRUCTURA QUÍMICA Y FISIOLOGÍA

La HAM es una glucoproteína dimérica compuesta por dos monómeros de 72 kDal, unidos por puentes disulfuro, que pertenece a la superfamilia de factores de crecimiento transformante beta, que incluye activinas, inhibinas, y a las proteínas morfogenéticas óseas (BMP).

En la Tabla 1 se muestran algunos factores de crecimiento y su papel en el ciclo sexual.

El gen de la HAM se encuentra en el brazo corto del cromosoma 19 (banda 19p13.3). Las diferentes acciones ocurren con distintas concentraciones de HAM y en células que muestran diferentes densidades de su receptor específico. Puede tener acciones endocrinas y paracrinas.[5-9]

La HAM actúa a través de su receptor específico, AMH-RII, el cual se expresa en el mismo tipo celular que la HAM,[3] y otro inespecífico, AMH-RI, reclutado por el primero con el que forman un heterotetrámero. El AMH-RII es una proteína con tres dominios: extracelular, transmembrana e intracelular. Actúa a través de una serina/treonina quinasa por mecanismos de tranfosforilación y su gen se localiza en el cromosoma 12. El receptor tipo I es compartido con otros miembros de la familia del TGF.

El AMH-RII se expresa a nivel de las membranas celulares de los conductos müllerianos, las células de Leydig, las células de Sertoli y las células de la granulosa.

El proceso denominado reclutamiento (que es independiente de la acción gonadotrófica) es aquel por el cual los folículos primordiales se incorporan al *pool* de folículos en crecimiento, pero la mayoría se pierde por atresia si no son rescatados por la acción estimulante de la FSH.

El rescate y la selección comienza después de la pubertad con la activación del eje hipotálamo-hipofisario, razón por la cual existe una disminución marcada de folículos primordiales desde el nacimiento hasta el desarrollo puberal. De los folículos rescatados por la acción de la FSH, solo uno es seleccionado como folículo dominante.

Tabla 1. Papel de algunas citoquinas y factores de crecimiento en el ciclo normal.

	Ovario				**Endometrio**	**Hipófisis**
	Célula granulosa		**Célula tecal**			
	Fase folicular	**Fase lútea**	**Fase folicular**	**Fase lútea**		
HAM	↓ Crecimiento células granulosa Inhibe meiosis en ovocito ↓ EGF	↓ Crecimiento				
Inhibina A (LH inducida)		↓ FSH		↑ Producción de andostenediona y testosterona		↓ FSH
Inhibina B (FSH inducida)	↓ FSH ↓ Activina ↑ Folistatina		↑ Producción de andostenediona y testosterona			↓ FSH
Activina (FSH inducida)	↑ FSH ↑ Inhibina ↑ Aromatasa ↓ Progesterona ↑ Estradiol ↑ Folistatina	↑ FSH	↓ Producción de andostenediona y testosterona		↑ VEGF	↑ FSH ↑ GnRH
Folistatina	↓ Activina → ↓ FSH ↑ Actividad de inhibina					↓ Activina ↓ FSH

↓ disminuye o inhibe; ↑ aumenta o induce; → lleva a.
El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el factor de transformación y crecimiento alfa (TGF-alfa) y los factores similares a la insulina (IGF) I y II son algunos otros factores cuyas funciones han sido estudiadas en el ciclo menstrual.
Adaptado de Robinson R. The Normal Menstrual Cycle. En: Alvero R, Schlaff W. Reproductive Endocrinology and Infertility. Cap. 2. U.S.A.: Mosby Elsevier; 2007. Pp. 21-22.

Con la ovulación, se reanuda la meiosis del ovocito, que había quedado interrumpida en la etapa fetal. Los procesos de reclutamiento, selección y dominancia continúan hasta tanto se agote el pool de folículos primordiales. El índice de folículos reclutados depende del tamaño de la reserva de folículos primordiales que, con la edad, disminuye exponencialmente.

La transición de folículo primordial a primario es un proceso crítico en la biología del desarrollo ovárico, que afecta directamente al número de ovocitos disponibles para la mujer a través de su vida reproductiva, y está regulado y coordinado por factores paracrinos locales, factores de crecimiento autocrinos, progesterona, factor de células madre, el factor inhibidor de la leucemia (LIF) y la insulina.

Las proteínas morfogenéticas óseas BMP-4 y BMP-7 expresadas por el estroma o las células de la teca regulan la transición del folículo primordial a primario y promueven la activación folicular.

En cambio, existe evidencia de que la HAM producida por folículos de 2 a 6-8 mm actúa como factor regulatorio negativo.[5] Los folículos primordiales no expresan HAM, los folículos secundarios-preantrales y terciarios-antrales son los mayores productores de HAM; luego la expresión disminuye en los folículos preovulatorios, concentrándose sobre todo en el *cumulus.*

Las células germinales, las células de folículos atrésicos, las células tecales y las del intersticio ovárico no producen HAM.[3,5,8]

Por efecto paracrino disminuye el reclutamiento inicial independiente de gonadotrofinas de los folículos primordiales,[3] y la respuesta de la FSH de las células de la granulosa de los folículos primarios y preantrales y su progresión,[5] también modula negativamente el reclutamiento cíclico de folículos secundarios dependiente de FSH[3] (Figuras 2 y 3).

La selección del folículo dominante depende de la sensibilidad diferencial a la FSH entre la cohorte de folículos antrales pequeños en crecimiento; cada folículo tendría su propio umbral para permitir la selección. La menor concentración de HAM alrededor del folículo disminuye este umbral, facilitando la continuación del crecimiento folicular y la ovulación. De esta forma, la HAM estaría implicada en la reducción del umbral de la FSH y relacionada con la supervivencia para los pequeños folículos en crecimiento, expresándose hasta que el folículo alcanza un diámetro de 8 mm aproximadamente;[10] en folículos mayores de 8 mm, el estradiol inhibe la HAM a través del receptor de estrógeno tipo B (ERB).

En ratones con deleción del gen HAM, los ovarios muestran un incremento del reclutamiento de folículos primordiales, lo que produce disminución de la reserva ovárica.[5,10] La HAM actúa entonces como un "guardián", un controlador del acceso folicular al crecimiento y la producción posterior de estradiol: producida por los folículos en crecimiento, ejerce una influencia inhibitoria en el arresto de folículos primordiales, interfiere con la acción estimuladora de la FSH en la expresión de la aromatasa (Cyp19a1) impidiendo la progresión del crecimiento de los folículos de la cohorte, y evita la ovulación múltiple; de esta manera, la HAM es la encargada de preservar la reserva folicular inhibiendo la expresión de factores estimulantes del crecimiento.[5]

La FSH aumenta la producción de HAM en cada célula folicular, pero cuando las células maduran por el efecto continuado de las gonadotrofinas y los esteroides, la producción de HAM cae. La HAM disminuye cuando los folículos se seleccionan para el dominio y cuando la producción de estrógeno comienza a aumentar. La estabilidad de la HAM a lo largo del ciclo menstrual no significa que la producción de HAM sea totalmente independiente de la gonadotrofina; sin embargo, está claro que la supresión prolongada de gonadotrofinas por la administración del análogo de la hormona liberadora de gonadotrofina (GnRH) da como resultado una disminución lenta y progresiva de la HAM; una situación similar acontece en el embarazo. La HAM modula negativamente la producción de estradiol al inhibir la actividad de aromatasa en respuesta a la FSH (esta inhibición es dependiente de la dosis).[3] A medida que aumenta la producción de estradiol, disminuye la expresión de HAM, es decir que se produciría una modulación negativa. La HAM asegura que se produzca poco estrógeno antes de la selección y esto contribuiría a que se lleve a cabo, en tiempo oportuno, el "diálogo" hipófisis-ovario que conducirá al evento central del ciclo: la ovulación (Figura 4).

En condiciones fisiológicas, el desarrollo de un folículo a instancias ovulatorias requiere de la síntesis de estradiol para que este esteroide ejerza

una serie de efectos, primero disminuyendo los relativamente altos niveles de FSH de principio de ciclo, bloqueando así la posibilidad de un desarrollo folicular múltiple. Segundo, al sobrepasar el umbral de los 150 pg/ml por más de 36 horas, se sensibiliza la hipófisis a la acción de la GnRH y se produce una descarga espontánea de hormona luteinizante (LH), determinante de la ovulación.

El estradiol no solo no es necesario para el crecimiento folicular, sino que puede ser nocivo para el folículo. Existe información experimental sobre atresias foliculares inducidas por la administración de estradiol.[11]

Entonces, ¿la HAM sería uno de los factores necesarios para la supervivencia del folículo?

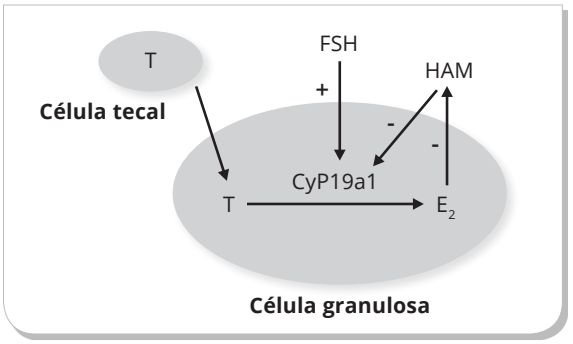


Figura 4. Acciones de la HAM en la célula de la granulosa: la HAM inhibe la expresión de aromatasa. En folículos antrales de aproximadamente 8 mm, el estradiol inhibe la expresión de la HAM.

T, testosterona; FSH, hormona foliculoestimulante; E_2, estradiol. Adaptado de Dewailly D, Andersen C, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. Human Reproductive Update 20(3):370-385, 2014.

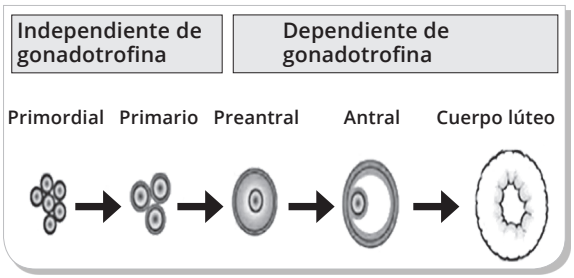


Figura 2. Foliculogénesis: los folículos primarios, preantrales y antrales son folículos en crecimiento.

Adaptada de Zylberstein C. Hormona antimülleriana. Su influencia en la salud reproductiva en la mujer. Revista SAEGRE 15(1):13-28, 2008.

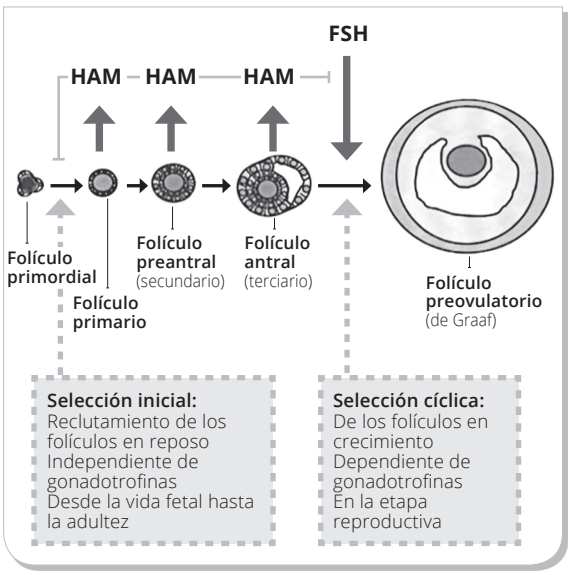


Figura 3. Producción de HAM y acción en el ovario.

La HAM inhibe el reclutamiento no cíclico de folículos primordiales, independiente de la FSH, y el reclutamiento cíclico dependiente de la FSH. Adaptado de Rey R, Bedecarrás P, Brugo Olmedo S y col. Hormona antimülleriana (AMH) como herramienta diagnóstica en la mujer. Revista SAEGRE 20(3):12-25, 2013.

NIVELES CIRCULANTES DE HAM

Los niveles séricos de HAM son aproximadamente 50 veces más bajos en la niña que en el niño antes de la pubertad, por lo que la producción ovárica es mucho más baja que la del testículo (se utilizan enzimoinmunoensayos del tipo ELISA).[3,5]

Si bien la HAM es producida solo por folículos en crecimiento, los niveles séricos reflejan de manera indirecta con notable precisión la masa de folículos primordiales.

La HAM es detectable durante la infancia y se ha descripto el patrón de cambios durante la infancia y la adolescencia.[2]

Recién nacida

En la recién nacida, la HAM puede estar por debajo del nivel de detección (aproximadamente 2,5 pmol/l o 0,35 ng/ml) o puede ser detectable, llegando a valores medios en torno a 7 pmol/l (1 ng/ml). Luego, los niveles circulantes aumentan a lo largo de los primeros meses de vida y la infancia.[3]

Se han informado niveles séricos de HAM en la sangre de cordón umbilical. Un estudio reciente realizado por Cui en 2016 encuentra niveles séricos de HAM de 1,66 mg/l, el límite inferior para el ensayo utilizado fue de 0,08 mg/l.[12] Se confirma entonces su secreción por las células de la granulosa fetal en el útero.

0-1 año

Hagen, en 2010, demostró un aumento posnatal agudo de la HAM sérica en los primeros tres me-

ses de vida de 15 pmol/l o 2,1 ng/ml, aumento significativamente mayor en comparación con el del nacimiento o a los 12 meses (8 pmol/l o 1,2 ng/ml).

Resultados similares fueron informados por Johannsen en 2018, quien puso de manifiesto concentraciones significativamente mayores en suero de niñas de 3,5 a 5 meses de vida que en las niñas de 2 y 3,5 meses, con un incremento mensual del 31%. La media ponderada para la HAM sérica en niñas de 0-1 año fue de 10,55 pmol/l (1,48 ng/ml), con una mediana de 9,85 pmol/l (1,38/l).[2,12]

La minipubertad consiste en la activación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) durante el período neonatal, que produce niveles altos de gonadotrofinas y esteroides sexuales, y se presenta principalmente en los primeros 3 a 6 meses de vida en ambos sexos. Existen otros dos períodos en los cuales se activa temporalmente el eje HHG: en el feto y antes del inicio de la pubertad.[13]

En el feto, los niveles de ambas gonadotrofinas alcanzan su nivel máximo hacia la mitad de la gestación y se suprimen, luego, al término del embarazo, patrón muy probablemente causado por el aumento gradual en la producción de estrógenos placentarios que suprime la actividad de este eje. El pico de gonadotrofinas coincide con los primeros folículos primarios y la maduración hasta la etapa antral que se observará en el embarazo tardío.[13] La producción de estrógenos fetales se considera irrelevante ya que, durante la vida fetal, la mayor fuente es la placenta. Con el nacimiento se produce una progresiva falta de retroalimentación negativa en el generador de pulsos de GnRH neonatal y, consecuentemente, una activación del eje HHG; los niveles de gonadotrofinas comienzan a aumentar entre los 6 y 10 días después del nacimiento. Los niveles de estradiol en niñas estimulan el tejido mamario y muestran una fluctuación considerable en los primeros meses de vida, lo que puede reflejar los ciclos de maduración y atrofia de los folículos ováricos. El aumento marcado de la HAM a los tres meses de vida puede demostrar la proliferación posnatal de células de la granulosa y el desarrollo contemporáneo de folículos ováricos que, probablemente, se produce en respuesta al aumento paralelo de FSH. El papel de la minipubertad en las niñas es controvertido y parcialmente conocido, por lo que se necesitan más estudios para comprender su función exacta.[14]

Folículos ováricos grandes pueden observarse con mayor frecuencia durante el primer año de vida.[13] Los niveles crecientes de HAM durante la minipubertad podrían reflejar una respuesta ovárica para prevenir el crecimiento de folículos inducido por la FSH, cuyos niveles permanecerán elevados hasta los 3-4 años. Los niveles elevados de HAM en la minipubertad, cuando los efectos periféricos de las hormonas no se observan a pesar de la presencia de valores hormonales similares al período puberal, apoya el mecanismo de frenado de la HAM.[15]

1-10 años

Se ha descripto un aumento sostenido en los niveles de HAM durante la infancia, para llegar a la pubertad a valores medios de aproximadamente 20-30 pmol/l o 2,8-4,2 ng/ml.[2,3]

Lee informó un aumento de HAM entre los 1 y 8 años: 0,9 a 3,0 ng/ml o 6,42 a 21,43 pmol/l. En 2010 Hagen reporta un aumento lineal significativo en los valores circulantes de HAM a los 4-8 años (10,9-20,4 pmol/l o 1,53-2,86 ng/ml). Hagen también destacó un aumento significativo del 17% desde la etapa prepuberal hasta el inicio de la pubertad. Desde tres años antes de la pubertad se verifica un aumento. La mediana ponderada de HAM sérica fue de 24,49 pmol/l (3,43 ng/ml), con un promedio ponderado de 22,32 pmol/l (3,13 ng/ml).[12,15]

Pubertad

Se ha observado, en estudios transversales y longitudinales, una meseta o disminución de la HAM durante la pubertad. Parecería probable que el aumento creciente de las concentraciones de FSH estimule a un mayor número de folículos a alcanzar etapas más avanzadas de la maduración, estableciéndose progresivamente la jerarquía folicular normal característica del ovario adulto. Esto ofrece un aspecto de la maduración ovárica en este momento[2] y de los potenciales factores que podrían regular la producción de HAM.[51] Debido a la caída de los valores de HAM durante la pubertad en el varón, las diferencias entre los sexos son menores, aunque la media es siempre mayor en el sexo masculino.

Hagen observó una disminución del 30% en la HAM sérica durante los dos años posteriores al inicio de la pubertad (de 24 a 17 pmol/l o 3,36 a

2,38 ng/ml). El mismo autor informa una disminución de 20 pmol/l-2,8 ng/ml a 14 pmol/l-1,96 ng/ml conforme avanzan los estadios de maduración puberal de Tanner I a V. Esta observación fue corroborada luego por Cui y Jeffery. No se encontró ninguna correlación entre el nivel individual de HAM antes del inicio de la pubertad y la edad al entrar en la pubertad[12,15,17,19] (Figura 5).

El reclutamiento del folículo ovárico primordial aumenta en los años prepúberes y luego vuelve a disminuir tras el inicio de la pubertad, a medida que cambia el patrón de actividad folicular.

El ovario, el inicio de la pubertad se caracteriza por la progresión de pequeños folículos antrales a folículos antrales que no producen HAM, y esto podría contribuir a la reducción de los niveles circulantes de HAM. Además, desciende el reclutamiento de folículos primordiales.[15,17]

La FSH puede afectar indirectamente los niveles de HAM de la circulación al inducir el crecimiento del folículo, lo que reduce el número de folículos productores de HAM. Los cambios observados durante la pubertad son causados por la redistribución del grupo de folículos bajo la influencia de la oleada de FSH puberal.[15,17] La FSH regula la transcripción de HAM.[19]

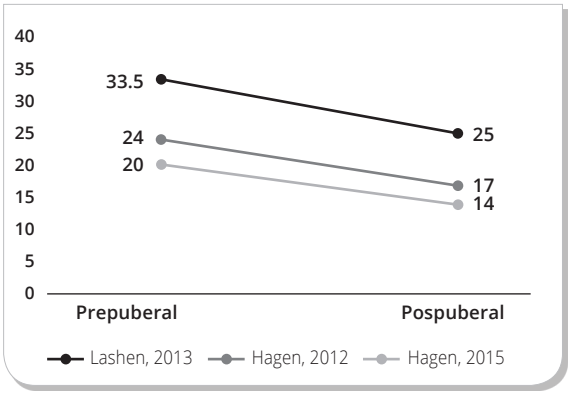


Figura 5: Cambios puberales en los niveles séricos de HAM (pmol/l) según Lashen 2013, Hagen 2012 y Hagen 2015.

Tomado de Bhide P, Pundir J, Homburg R, et al. Biomarkers of ovarian reserve in childhood and adolescence: A systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 98:563-578, 2019.

Adolescencia

Los niveles de HAM continúan aumentando, con una concentración máxima alrededor de los 24 años. El aumento registrado hasta aquí, a pesar de una disminución en el grupo de folículos primordiales, enfatiza la necesidad de un uso más preciso del término reserva ovárica,[2] concepto que se abordará más adelante.

Los promedios ponderados entre los 10 y los 18 años oscilan entre 26,32 pmol/l (3,68 ng/ml) y 31,84 pmol/l (4,46 ng/ml).

Los niveles máximos de HAM han sido informados durante la adolescencia y la edad adulta temprana: 15,8 años para Lie Fong, 18 años para Cui y 24,5 años para Kelsey.[12,15,16] Estas discrepancias podrían explicarse por diferentes etnias, factores ambientales o estado nutricional.[16]

El aumento continuo hasta la adolescencia sugiere cambios en el patrón de maduración folicular, quizás hasta una década después de la menarca (Tabla 2).

Tabla 2. Marcadores de reserva ovárica: valores de media/mediana para HAM sérica desde la infancia hasta la adolescencia.

	Media	Mediana
0-1 año	10,55 pmol/l	9,85 pmol/l
1-10 años	22,32 pmol/l	24,49 pmol/l
10-18 años	31,84 pmol/l	26,32 pmol/l

Adaptado de Bhide P, Pundir Y, Homburg R, et al. Biomarkers of ovarian reserve in childhood and adolescence: A systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 98:563-572, 2019.

Después de un pico a la edad de 24 años, tanto la tasa de activación de HAM como la de folículos sin crecimiento comienzan a disminuir, lo que refleja la caída en el número de folículos que no crecen.[18]

Los niveles comienzan luego a descender a partir de la tercera década de la vida, aproximadamente en 1-2 pmol/l (0,16-0,32 ng/ml) por año. El agotamiento folicular que ocurre en la menopausia se refleja en la negativización de los niveles circulantes de HAM: el último ciclo menstrual ocurre aproximadamente 5 años después del momento en que la HAM se hace indetectable en sangre, por lo que podría ser un marcador de envejecimiento ovárico y transición a la menopausia.[2,3,11] La reserva ovárica en estos casos se encuentra completamente agotada.[20]

Durante la edad reproductiva, la HAM no muestra cambios circadianos significativos; tampoco hay cambios clínicamente relevantes durante el ciclo menstrual espontáneo (en contraste con los

niveles de FSH, LH y estradiol) y entre ciclos sucesivos.[5,7,11]

Embarazo

La Marca y Volpe compararon los niveles de HAM entre mujeres no gestantes y gestantes durante los tres trimestres del embarazo y en el puerperio, sin que encontraran diferencias significativas entre los grupos, con lo que postularon que, durante el embarazo, está conservada la actividad ovárica no cíclica. Nelson y col. postulan que las hormonas maternas provocan el descenso de la producción de HAM durante el segundo y el tercer trimestres del embarazo. Weghofer y col. atribuyen la menor foliculogénesis a la detención del desarrollo folicular; se podría inferir así que la elevación prolongada de la progesterona inhibe el reclutamiento folicular inicial.[5,21]

RESERVA OVÁRICA: CONCEPTO

Nuestra comprensión actual de la función reproductiva femenina supone que el ovario contiene un número finito de ovocitos dentro de los folículos primordiales; un pequeño grupo de ellos pasará a constituirse como folículos en crecimiento a lo largo de toda la vida reproductiva, pero la gran mayoría sufrirá procesos de atresia. Antes de la pubertad, todos los folículos en crecimiento se volverán atrésicos, y luego de la pubertad, solo uno al mes podrá escapar de ese destino. El conjunto de folículos en reposo constituye la verdadera reserva ovárica, pero este término también se utiliza para indicar el número de folículos en crecimiento que puede ser reclutado por la FSH exógena. Esta reserva funcional, junto con los folículos primordiales, refleja diferentes etapas de desarrollo folicular, y ambas disminuyen conforme avanza la edad.[22]

La HAM sérica indicaría, ante todo, presencia de folículos en crecimiento y reflejaría de manera indirecta, con notable precisión, la masa de folículos primordiales.[2,3]

LA HAM EN DIFERENTES SITUACIONES CLÍNICAS

El papel más establecido para la medición sérica de la HAM es como biomarcador de la reserva ovárica (los valores séricos correlacionan con el número de folículos antrales tempranos). Actualmente, ha demostrado ser, junto con el recuento de folículos antrales por ecografía (AFC), uno de los mejores marcadores del número de folículos ováricos. Otros marcadores utilizados son las determinaciones de FSH, estradiol e inhibina B;[22] estos últimos son producidos por folículos antrales pequeños en respuesta a la FSH.

La determinación de la HAM encuentra utilidad en la predicción de la respuesta ovárica al estímulo con gonadotrofinas; asimismo, existe evidencia de una correlación entre la calidad de los ovocitos que evolucionan exitosamente en ciclos de fertilización in vitro y el nivel sérico de HAM.[21]

La Tabla 3 resume diferentes situaciones clínicas de índole endocrina o tumoral que muestra el comportamiento esperable de la HAM en cada una de ellas.[3,5]

Tabla 3. Algunas situaciones clínicas que presentan distintos niveles circulantes de HAM.

Niveles	Situación clínica	Mecanismo	Comentario
↑	Síndrome de ovarios poliquísticos (SOP)	Mayor proporción de folículos primarios	Es probable que forme parte de los criterios diagnósticos en futuras revisiones. Correlación positiva con androstenediona y testosterona. Correlación negativa con FSH, edad y estradiol. Aumenta en hijas de mujeres con SOP en infancia y pubertad.
↑	Tumor de las células de la granulosa	Mayor cantidad de células foliculares	Es un marcador sensible y especifico. Predictor de recaídas.
↓	Terapias oncológicas gonadotóxicas (QT o RT) o cirugía ovárica	Apoptosis de folículos en crecimiento	Se verifica disminución al inicio del tratamiento. En el caso de QT con agentes alquilantes, con poca recuperación al inicio del tratamiento.
Normal	Hipogonadismo central	El reclutamiento inicial es independiente de gonadotrofinas	En las disgenesias gonadales (hipogonadismo primario) en el síndrome de Turner 45X es indetectable; en los mosaicismos puede haber niveles detectables.

QT, quimioterapia; RT, radioterapia.

POTENCIALES APLICACIONES TERAPÉUTICAS DE ANÁLOGOS DE HAM HUMANA RECOMBINANTE

A continuación, se enumeran algunas aplicaciones terapéuticas promisorias generales, ya sea con funciones agonistas o antagonistas, que se encuentran en exploración y que se basan en la fisiología:

Anticoncepción reversible: efecto que se apoya en la potente propiedad de inhibir el reclutamiento de folículos primordiales y en la interrupción del ciclo estral.

Protección ovárica de gonadotoxinas: la administración exógena de análogos de la HAM conjunta con fármacos quimioterápicos protegería la reserva ovárica.

Endometriosis: se ha demostrado que el endometrio humano posee un sistema de transducción de señales HAM. La administración exógena de HAM parece disminuir la viabilidad de las células estromales endometriales humanas cultivadas al inhibir el ciclo celular y aumentar su apoptosis.

SOP: hipotéticamente, los antagonistas de la HAM producirían en el SOP la inducción de la ovulación. Se han hallado niveles sorprendentemente altos de expresión de HAMII en la glándula suprarrenal; esto sugiere que podría desempeñar un papel aún desconocido, pero significativo, en el hiperandrogenismo suprarrenal. Dado que las suprarrenales y los ovarios comparten un primordio embrionario común, esto no sería sorprendente.

Cáncer de ovario, endometrio, cérvix, mama y próstata: se ha determinado que existen líneas celulares de estos cánceres que expresan receptores HAMII, por lo que la administración de HAM recombinante sumaría nuevas posibilidades de tratamiento.[23]

DISCUSIÓN

Dado que la pérdida folicular es un proceso continuo y progresivo que comienza en la vida fetal y que se extenderá a lo largo de toda la vida, resulta de importancia crítica para la biología ovárica expresar sustancias, como la HAM, que se desempeñan como "controladores" de inicio del crecimiento folicular.

Si se tiene en cuenta que el pico de niveles séricos se alcanza alrededor de los 24 años, se podría inferir que hasta esa edad se producirían las mayores fluctuaciones, antes de comenzar su declinación. Por ello, es en la niñez y la adolescencia cuando se producirán los cambios más complejos.

Durante la minipubertad se verifica un aumento en los niveles de HAM, mientras que en la pubertad se detecta una disminución; ello podría reflejar dinámicas foliculares distintas. El aumento respondería a folículos que inician el crecimiento, mientras que la disminución podría responder a una mayor cantidad de folículos que alcanzan mayor grado de desarrollo y, por ende, producirían menos HAM. Ello lleva a formular la siguiente pregunta: ¿cuál es la contribución de cada tipo de folículos (primarios, secundarios y terciarios) a los niveles circulantes de HAM?

Bhide y col. efectúan una revisión sistemática que resume tendencias y niveles de biomarcadores de reserva ovárica entre los 0 y 19 años, ya que sostienen que la literatura sobre valores de referencia en estas edades es relativamente escasa.

Cui informa, en 2015, una correlación positiva entre HAM, testosterona e índice de andrógenos libres durante la adolescencia, lo que señala síntesis sincrónica de andrógenos por las células de la teca en esta etapa de la vida. No observó correlación con el índice de masa corporal (IMC), la glucemia en ayunas, la insulina en ayunas, el índice HOMA, el colesterol total, los triglicéridos y el colesterol asociado con lipoproteínas de alta densidad y de baja densidad.

El potencial de uso terapéutico de la HAM abre un extenso abanico de posibilidades para explorar, que se fundamentan en su acción y sus efectos fisiológicos. Al ser un modulador negativo de la actividad de aromatasa, surge el interrogante acerca de si el uso de análogos de la HAM tendría alguna utilidad en los tratamientos de hormonización en varones trans, teniendo en cuenta, además, la primitiva función de la HAM.

Finalmente, y dado que parece actuar directamente sobre las neuronas GnRH, se sugieren funciones reguladoras en múltiples sitios del eje HHG.[23]

CONCLUSIÓN

Evidentemente, el uso más congruente de la determinación de la HAM es como biomarcador de reserva ovárica en la reproducción asistida. Es probable que se constituya en un indicador útil

de gonadotoxicidad por quimioterapia en niños y adolescentes, como también en el SOP y los tumores de la granulosa. Si bien existe un patrón constante de pérdida folicular, los niveles de HAM en la infancia y la adolescencia muestran un patrón complejo, lo cual nos acerca a comprender parte de la enigmática actividad hormonal ovárica en esta etapa de la vida.

Referencias

1. Calatroni C, Ruiz V. Tratamiento de la insuficiencia ovárica. En: Calatroni C, Ruiz V. Terapéutica ginecológica; Capítulo 14; Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana. 1988: 353-354.
2. Anderson R. What Does Anti-Müllerian Hormone Tell you about Ovarian Function? Clin Endocrinol (Oxf) 2012; 77(5): 652-655.
3. Rey R, Bedecarrás P, Brugo Olmedo S y col. Hormona antimülleriana (AMH) como herramienta diagnóstica en la mujer. Revista SAEGRE 2013; 20(3): 12-25.
4. Moore K, Persaud T. El aparato genitourinario. En: Moore K, Persaud T. Embriología Clínica. El desarrollo del ser humano; Capítulo 13, 7° edición: 304-324.
5. Zylberstein C. Hormona antimülleriana. Su influencia en la salud reproductiva en la mujer. Revista SAEGRE 2008; 15(1): 13-28.
6. Robinson R. The Normal Menstrual Cycle. En: Alvero R, Schlaff W. Reproductive Endocrinology and Infertility; Capítulo 2. U.S.A.: Mosby Elsevier. 2007: 21-22.
7. Mehul D, Hindemarsh P, Delbert F. Endocrinology of fetal development. En: Melmed S, Polonsky K, Larsen R, Kronenberg H, Williams. Textbook of Endocrinology; Capítulo 22. 12ª edición. U.S.A. 2011: 848.
8. Rajpert-De Meyts E, Jergensen N, Gram N y col. Expression of Anti-Müllerian Hormone during Normal and Pathological Gonadal Development: Association with Differentiation of Sertoli and Granulosa Cells. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(10): 3386-3844.
9. Imbhoff F, Yang D, Mathew S y col. The type 2 anti-Mullerian hormone receptor has splice variants that are dominant-negative inhibitors. FEBS 2013; 587: 1749-1753.
10. Dewailly D, Andersen C, Balen A y col. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. Hum Reprod Update 2014; 20(3): 370-385.
11. Nagle C. Fisiología del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico. Foliculogénesis y esteroideogénesis ovárica. En: Avances en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva; Capítulo 2; Buenos Aires: Editorial Ascune Hnos. 2012: 39-43.
12. Bhide P, Pundir Y, Homburg R y col. Biomarkers of ovarian reserve in childhood and adolescence: A systematic review. Acta Obstet Gynecol Scand 2019; 98: 563-572.
13. Küiri-Hänninen T, Sankilampi U, Dunkel L. Activation of the Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis in Infancy: Minipuberty. Minireview. Horm Res Paediatric 2014, 82: 73-80.
14. Lanciotti L, Cofini M, Leonardi A y col. Up-to-Date Review about Minipuberty and Overview on Hypothalamic-Pituitary-Gonadal Axis Activation in Fetal and Neonatal Life. Front Endocrinol; 2018; 9: 410.
15. Sahin N, Bayramoglu E, Ozcan H y col. Antimüllerian Hormone Levels of Infants with Premature Telarche. Jerpe; 2019, 0293-R2.
16. Lashen H, Dunger D, Ness A y col. Peripubertal changes in circulating antimüllerian hormone levels girls. Fertil Steril 2013; 99(7): 2071-2075.
17. Hagen C, Aksglaede L, Sorensen K y col. Individuals serum levels of anti-müllerian hormone in healthy girls persist through children and adolescence: a longitudinal cohort study. Human Reprod 2012; 27(3): 861-866.
18. Cui L, Qin Y, Gao X y col. Antimüllerian hormone: correlation with age and androgenic and metabolic factors in women from birth to postmenopause. Fertil Steril 2016; 105(2): 481-485.
19. Jopling H, Yates A, Burgoyne N y col. Paediatric Anti-Müllerian Hormone measurement: Male and female reference intervals established using the automated Beckman Coulter Access AMH Assay. Endocrinol Diabetes Metab 2018; 1(4): 1-8.
20. Ozzola G. L'ormone antimulleriano: una breve rassegna dela letteratura. Clin Ter 2017; 168(1): 14-22.
21. Zylberstein C, Sequera A, Cortelezzi M. Aspectos bioquímicos de la reserva ovárica. Reserva ovárica. En: Avances en Endocrinología Ginecológica y Reproductiva; Capítulo 2. Buenos Aires: Editorial Ascune. 2012: 559-572.
22. Anderson R, Nelson S, Wallace W. Measuring anti-müllerian hormone for the assessment of ovarian reserve: When and for whom is it indicated? Maturitas 2012; 71: 28-33.
23. Kushnir V, Slifer D, Barad D y col. Potential therapeutic applications of human anti-Müllerian hormone (AMH) analogues in reproductive medicine. Review. J Assist Reprod Genet 2017; 34: 1105-1113.

Menarca e índice de masa corporal: estudio en una población pediátrica

Menarche and body mass index: study in a pediatrtic population

Dolores Ocampo,[1] Gisel Rahman,[2] Paula Risso,[3] Anahí Rubinstein[4]

Resumen

Introducción: La menarca es el hito más significativo en el desarrollo puberal femenino. La edad en la que ocurre está influenciada por factores genéticos, ambientales y socioeconómicos y determinada por una compleja interacción entre estos. Algunos estudios han demostrado que el mayor tamaño corporal se asocia con la presentación más temprana de la menarca. *Objetivos:* Determinar la edad de la menarca en las adolescentes que consultaron en la Unidad de Ginecología Infanto Juvenil del Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica de La Plata, Buenos Aires, Argentina. Evaluar la relación entre la aparición de la menarca y el puntaje Z para la relación índice de masa corporal (IMC)/edad. Evaluar la relación entre el puntaje Z y los ciclos regulares e irregulares. *Material y métodos:* Se realizó un estudio retrospectivo entre mayo de 2014 y diciembre de 2016. Se revisaron las historias clínicas de niñas que presentaron su menarca con edad ginecológica hasta cuatro años. Se registró la edad de la menarca, la edad ginecológica (tiempo transcurrido entre la fecha de menarca y el momento de la consulta) y el comportamiento del patrón menstrual. En las niñas se obtuvo el peso y se calculó el IMC (kg/cm^2). *Resultados:* Se evaluaron 348 pacientes. La edad promedio de las niñas fue 12,8 años (desviación estándar [DE]: 1,3). La menarca ocurrió en promedio a los 11,6 años. La mayor edad promedio de la menarca se observó en niñas con desnutrición, y la menor edad promedio, en las niñas obesas (p = 0.001.). Las niñas con bajo peso mostraron mayor frecuencia de ciclos irregulares (p = 0.043). En niñas obesas, la tendencia se orientó a ciclos regulares. *Conclusiones:* El estado nutricional es un regulador de la aparición de la menarca. La mayor edad promedio de la menarca se observó en niñas con desnutrición, y la menor edad promedio, en las niñas obesas. Las niñas con bajo peso mostraron mayor frecuencia de ciclos irregulares que regulares. El conocimiento de las características evolutivas de la pubertad y la repercusión del trastorno menstrual en el entorno biológico y psicosocial hacen imprescindible un abordaje integral.

Palabras clave: menarca, índice de masa corporal, niñas

Summary

Objectives: *To determine the age of the menarche in the adolescents who consulted in the Child and Adolescent Gynecology Unit. To evaluate the relationship between the appearance of menarche and the Z score for the BMI (Body Mass Index)/age relationship. Evaluate the relationship between the Z score and regular or irregular cycles.* Material and methods: *Retrospective study were conducted between May 2014 and December 2016. The age of menarche, gynecological age and the behavior of the menstrual pattern were recorded. Patients were assessed based on their menarche with gynecological age up to three years.* Results: *Three hundred and forty-eight patients were evaluated. The average age of the girls was 12,8 years (SD: 1,3). The average age at menarche was 11.6 years. The highest average age of menarche was observed in girls with malnutrition and the lowest average age in obese girls (p = 0.001). Girls with low weight showed a higher frequency of irregular cycles (p = 0.043). In obese girls, the trend was oriented to regular cycles.* Conclusions: *Nutritional status is a regulator in the onset of menarche and subsequent menstrual pattern. The highest average age of menarche was observed in girls with malnutrition and the lowest average age in obese girls. Girls with low weight showed a higher frequency of irregular cycles. The knowledge of puberty and the repercussion of menstrual disorder in the biological and psychosocial environment make an integral approach essential.*

Keywords: *menarche, body mass index, girls*

1 Médica pediatra, certificada en Ginecología Infanto Juvenil. Médica de planta, Unidad de Ginecología Infanto Juvenil, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
2 Médica Ginecóloga, certificada en Ginecología Infanto Juvenil. Médica de planta, Unidad de Ginecología Infanto Juvenil, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor María Ludovica, La Plata, Argentina.
3 Licenciada en Biología. Facultad de Ciencias Naturales y Museo. Doctora en Ciencias Médicas. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Docente en la Cátedra de Bioestadística Bayesiana y Clásica, Carrera de Microbiología Clínica e Industrial, Departamento de Epizootiología y Salud Pública, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, La Plata, Argentina.
4 Médica Ginecóloga, certificada en Ginecología Infanto Juvenil. Jefa de la Unidad de Ginecología Infanto Juvenil, Hospital Interzonal de Agudos Especializado en Pediatría Sor Maria Ludovica, La Plata, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La menarca es el hito más significativo en el desarrollo puberal femenino. La edad en que ocurre la menarca está influenciada por factores genéticos, ambientales y socioeconómicos, y determinada por una compleja interacción entre estos. En los últimos años se ha planteado especial interés sobre la influencia de los factores no genéticos. Los factores ambientales impactan en la edad de la menarca dependiendo del momento del desarrollo en que acontecen.[1]

Frisch y Revelle postularon que una masa grasa crítica es necesaria para el normal desarrollo puberal.[2] Los estudios que han demostrado que el mayor tamaño corporal se asocia con la presentación más temprana de la menarca, aproximadamente 6 meses después del empuje puberal, avalan la hipótesis de un peso crítico.[3,4]

El índice de masa corporal (IMC) es el instrumento más común de medición en estudios epidemiológicos, a pesar de que no diferencia la masa grasa de la muscular.

OBJETIVOS

1. Determinar la edad de la menarca en las adolescentes que consultaron en la Unidad de Ginecología Infanto Juvenil.
2. Evaluar la relación entre la aparición de la menarca y el puntaje Z para la relación IMC/edad.
3. Evaluar la relación entre el puntaje Z y los ciclos regulares e irregulares.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

Entre mayo de 2014 y diciembre de 2016 se revisaron las historias clínicas de niñas que presentaron su menarca con edad ginecológica (EG) hasta cuatro años, evaluadas en la Unidad de Ginecología Infanto Juvenil del Hospital de Niños Superiora Sor María Ludovica de la ciudad de La Plata, Argentina.

Se registró la edad de la menarca, la EG (tiempo transcurrido entre la fecha de menarca hasta el momento de la consulta) y el comportamiento del patrón menstrual. Se determinó la normalidad de los ciclos menstruales, según el consenso de la *American Academy of Pediatrics* y el *American College of Obstetrics and Gynecology* redactado en 2015, considerando tres aspectos: la duración, el intervalo entre cada ciclo y la cantidad del sangrado durante la menstruación. Se consideraron ciclos menstruales regulares a aquellos de entre 21 y 35 días, con una duración de 2 a 7 días.[5]

En las niñas se obtuvo el peso, determinado mediante balanza convencional con precisión de 100 g, y la talla, obtenida con estadiómetro de pared convencional. Se calculó el IMC (kg/cm^2). Los resultados se presentan como desviación estándar (DE) para la edad (puntaje Z).

Criterios de inclusión

Niñas que presentaron su menarca con EG hasta cuatro años.

Criterios de exclusión

Se excluyeron las pacientes en quienes no se obtuvo el registro de la edad de la menarca.

Análisis estadístico

Las pacientes fueron agrupadas según su EG en tres categorías: grupo 1: ≤ 1 año; grupo 2: 1,1-2 años y grupo 3: 2,1-3,9 años.

El valor del puntaje Z (IMC/edad) se calculó mediante el software WHO Anthro Plus®.[6] Se analizó como variable cuantitativa continua en relación con la edad de la menarca. Asimismo, se analizó como variable categórica, considerando cinco agrupamientos: desnutrición ($Z < -2$), bajo peso ($-2 \geq Z < -1$), peso normal ($-1 \geq Z \leq 1$), sobrepeso ($1 > Z \leq 2$) y obesidad ($Z > 2$).[6-8]

En el grupo 1, las categorías se analizaron en relación con la edad de la menarca. Para ello se calculó el coeficiente de correlación de Pearson (R).

Las categorías Z se compararon con el patrón del ciclo menstrual (ciclos regulares/irregulares.) Solo en este aspecto, se excluyeron las niñas que habían presentado la menarca en los últimos 30 días, debido a la incapacidad de determinar su ciclo como regular o irregular. Se utilizó la comparación bayesiana de proporciones, lenguaje R de programación y R Studio© para el análisis estadístico.[9,10] El nivel de significación fue $\alpha = 0.05$.

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 Superiora Sor María Ludovica de La Plata.

RESULTADOS

Se evaluaron 348 pacientes. La edad promedio de las niñas fue 12,8 años (DE: 1,3), con un intervalo entre 9 y 17 años. La menarca ocurrió, en promedio, a los 11,6 años (DE: 1,1), con un intervalo entre 9 y 14,2 años. El 48,56% de las niñas perteneció al grupo 1 de EG (n = 169), 27,01% (n = 94) al grupo 2 y 24,43% (n = 85) al grupo 3.

Puntaje Z y edad de la menarca

Entre las pacientes del grupo 1, el 42% mostró peso normal, sobrepeso el 34,3%, obesidad el 18,3%, bajo peso el 4,1% y desnutrición el 1,2%. La edad de la menarca y el puntaje Z registrado en estas niñas indicaron una correlación inversa estadísticamente significativa (R = -0,251; p = 0.001). La mayor edad promedio de la menarca se observó en niñas con desnutrición, y la menor edad promedio, en las niñas obesas (Tabla 1).

Puntaje Z y patrón del ciclo menstrual

Se excluyeron 13 pacientes por presentar la menarca recientemente. Las niñas con bajo peso mostraron mayor frecuencia de ciclos irregulares que regulares (p = 0.043). Lo inverso se observó en pacientes con sobrepeso: el 64,7% mostró ciclos regulares (p < 0.0001.) Pacientes con desnutrición y peso normal no indicaron diferencias estadísticamente significativas entre ciclos regulares e irregulares (Tabla 2.) La tendencia en las niñas obesas fue hacia una mayoría de ciclos regulares; sin embargo, no se pudo demostrar estadísticamente (p = 0.066).

DISCUSIÓN

La pubertad se caracteriza por una serie de cambios físicos y psicológicos a lo largo de un período aproximado de tres o cuatro años, inducidos por un aumento paulatino de esteroides sexuales.[11] En esta etapa se registra la interacción dinámica entre factores genéticos y ambientales.[1]

En Argentina, estudios publicados por Lejarraga y Méndez Ribas determinaron la edad de menarca en 12,6 años.[12,13] La Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil registró la edad promedio de la menarca en 12,2 años.[14] En la población hospitalaria evaluada en este trabajo, la media fue de 11,6 años.

Algunos autores demostraron que las niñas cuya menarca ocurrió antes de los 11,5 años tu-

Tabla 1. Edad de la menarca (EM) en el primer año de edad ginecológica y su relación con las categorías Z.

Categorías Z	Desnutrición 1,2%	Bajo peso 4,1%	Peso normal 42%	Sobrepeso 34,3%	Obesidad 18,3%
Pacientes	2	7	71	58	31
EM Promedio	12,80	12,26	11,77	11,58	11,14
DE	1,13	1,19	1,10	1,15	0,92
EM mínima	12	11	9	9,9	9
EM máxima	13,6	14,2	14	14	12,9

Nota: La EM se presenta en años.

Tabla 2. Categorías Z según ciclos regulares e irregulares.

Categorías Z	CR	CI	Pacientes	Valor de p
Desnutrición	3	1	4	0.102
Bajo peso	3	7	10	0.043*
Peso normal	82	82	164	0.498
Sobrepeso	66	36	102	< 0.0001*
Obesidad	32	24	56	0.066

CR, ciclos regulares; CI, ciclos irregulares.
Un valor de p < 0.005 indica diferencias estadísticamente significativas (*).

vieron mayor IMC.[15,16] En coincidencia, en nuestro estudio se observó menor edad de la menarca en las niñas obesas.

Una explicación posible de estos hallazgos podría ser que la adiposidad es un factor determinante en la aceleración de la maduración. La leptina y la kisspeptina serían factores condicionantes para estimular los pulsos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) a nivel hipotalámico,[17-19] pero no sería la única causa. Otros potenciales mecanismos de aumento estrogénico en la obesidad podrían ser la disminución del metabolismo estrogénico a nivel hepático,[20] la presencia de aromatasa en el tejido adiposo que puede producir estrógenos a partir de andrógenos suprarrenales[21] y la reducción de la globulina transportadora de hormonas (SHBG, por su sigla en inglés) inducida por la insulina en la etapa peripuberal, que aumentaría la biodisponibilidad de estrógenos circulantes.[22]

En la adolescencia, la alteración del ciclo frecuentemente es un síntoma transitorio de disfunción fisiológica, y solo un pequeño número de pacientes tendrán una afección orgánica. Aproximadamente el 20% de las adolescentes requerirá estudios diagnósticos.[23] Si bien está descripto un incremento de alteraciones del ciclo menstrual en pacientes con sobrepeso y obesidad, la mayor parte de la bibliografía hace referencia a pacientes mayores de 18 años. En esta muestra pediátrica, se observa una frecuencia mayor de ciclos regulares en pacientes con sobrepeso.

CONCLUSIONES

El estado nutricional es un regulador en la aparición de la menarca. La mayor edad promedio de la menarca se observó en niñas con desnutrición, y la menor edad promedio, en las niñas obesas. Las niñas con bajo peso mostraron mayor frecuencia de ciclos irregulares que regulares. El conocimiento de las características evolutivas de la pubertad y la repercusión del trastorno menstrual en el entorno biológico y psicosocial hacen imprescindible un abordaje integral.

Referencias

1. Karapanou O, Papadimitriou A. Determinants of menarche. Reprod Biol Endocrinol 2010; 8: 115. doi:10.1186/1477-7827-8-115.
2. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and hypothesis of critical body weights and adolescent events. Science 1970; 169(943): 397-399
3. Kaplowitz PB. Link between body fat and timing of puberty. Pediatrics 2008; 121 (suppl 3): S208-217.
4. Lin-Su K, Vogiatzi MG, New MI. Body mass index and age at menarche in adolescent clinic population. Clin Pediatr (Phila) 2002; 41(7): 501-507.
5. American College of Obstetricians and Gynecologysts. Committee Opinion n° 651. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. Obstet Gynecol 2015; 126(3): 143-146.
6. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world´children and adolescents. Geneva: WHO; 2009. http://www.who.int/growthref/tools/en/ (consultado 01/07/2016).
7. World Health Organization. Training course on child growth assessment. WHO; Ginebra 2008. Copyright © 2008 World Health Organization. http://www.who.int/childgrowth/training/module_c_interpreting_indicators.pdf (consultado 04/04/2017).
8. De Onis M, Onyango AW, Borghi, Siyam A y col. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ 2007; 85(9): 660-667.
9. Risso MA, Risso P. Introducción a la Estadística Bayesiana: uso de Lenguaje R y WinBUGS. La Plata: Editorial Vuelta a Casa. 2017: 1-142.
10. RStudio. https://www.rstudio.com/products/rstudio/download/ (consultado 01/08/2019).
11. Azaretzky M, Boquete H, Llano M y col. Pubertad normal. En: Sociedad Argentina de Ginecología Infanto Juvenil. Ginecología Infanto Juvenil, Un abordaje interdisciplinario. Buenos Aires: Ediciones Journal. 2015: 137-143.
12. Sociedad Argentina de Pediatría. Evaluación de la maduración física. En: Guía para la evaluación del crecimiento físico. 3ª ed. Buenos Aires: Editorial Ideográfica. 2013: 115-122.
13. Méndez Ribas JM, Siemazko K. Trastornos del ciclo menstrual durante el período puberal. En: Enfoque actual de la adolescente por el ginecólogo. Buenos Aires: Editorial Ascune. 2005: 138-156.
14. Salvo ME, Daldevich D, Vázquez S y col. Investigación exploratoria sobre salud sexual y reproductiva y prevalencia de violencia familiar y de pareja en la adolescencia. Rev Soc Arg Ginecol 2011; 18(2): 80-91.
15. Hernández M, Unanue N, Gaete X y col. Edad de la menarquía y su relación con el nivel socioeconómico e índice de masa corporal. Rev Méd Chile 2007; 135: 1429-1436.
16. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK y col. Relation to age at menarche to race, time period, and anthropometric dimensions: the Bogalusa Heart Study. Pediatrics 2002; 110: e43.
17. Bandini LG, Must A, Naumova EN y col. Change in leptin, body composition and others hormones around menarche- a visual representation. Acta Paediatr 2008; 97(10): 1454-1459.
18. Elias CF. Leptin action in pubertal development: recent advances and unanswered questions. Trends Endocrinol Metab 2012; 23(1): 9-15.
19. Burt Solorzano CM, Mc Cartney CR. Obesity and the pubertal transition in girls and boys. Reproduction 2010; 140(3): 399-410.
20. Jasik CB, Lustig RH. Adolescent obesity and puberty: the "perfect storm". Ann N Y Acad Sci 2008; 1135: 265-279.
21. Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK. Effects of obesity on growth and puberty. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2005; 19: 375-390.
22. Mc Cartney CR, Blank SK, Prendergast KA y col. Obesity and sex steroid change across puberty: evidence for marked hyperandrogenemia in pre- and early pubertal obese girls. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 430-436.
23. Dossus L, Kvaskoff M, Bijon A y col. Determinants of age at menarche and time to menstrual cycle regularity in the French E3N cohort. Ann Epidemiol 2012; 22: 723-730.

Urocolpos secundario a reflujo vesicovaginal: a propósito de dos casos clínicos

Urocolpos secondary to vesicovaginal reflux: two case reports

Giselle Tamara Ponce,[1] Cecilia Zunana,[2] Paula Califano,[3] Santiago Weller[4]

Resumen

Introducción: El hidrocolpos se define como la distensión de la vagina causada por acumulación de líquidos, y puede ser obstructivo o no. Dentro del segundo grupo se encuentra el urocolpos producido por reflujo vesicovaginal (RVV). Habitualmente cursa con incontinencia de orina (IO) diurna. Si bien el diagnóstico puede realizarse mediante estudios de diagnóstico por imagen, es usualmente clínico. *Objetivo:* Presentar el abordaje de dos adolescentes con diagnóstico de urocolpos. *Materiales y métodos:* Revisión de la historia clínica electrónica de dos adolescentes con diagnóstico de urocolpos, atendidas en el Hospital Nacional de Pediatría Dr. J. P. Garrahan durante el año 2017. *Resultados:* Se describe el caso de dos pacientes derivadas a ginecología con sospecha de malformación genital obstructiva debido a imagen ecográfica compatible con hidrocolpos. Con una anamnesis adecuada, exámenes genitourinarios normales y, constatando la desaparición del hidrocolpos en una ecografía posmiccional, se efectuó el diagnóstico de RVV. Ambas fueron instruidas con una correcta técnica de micción, con lo que el cuadro desapareció. *Conclusión:* El RVV debe ser incluido en el algoritmo diagnóstico de la IO y de los hidrocolpos no obstructivos, con el fin de evitar pruebas innecesarias y retrasos en el diagnóstico. El abordaje con pautas miccionales suele ser suficiente y adecuado.

Palabras clave: urocolpos, reflujo vesico vaginal, hidrocolpos no obstructivo, incontinencia de orina

Summary

Introduction: *Hydrocolpos is defined as the distension of the vagina caused by fluid accumulation, it might be obstructive or not. Within the second group, urocolpos is produced by vesico vaginal reflux (VVR). It usually causes diurnal urine incontinence (UI). Although the diagnosis can be made through imaging, it is usually clinical.* Objective: *To present two cases of adolescents diagnosed with urocolpos.* Materials and methods: *We review the electronic medical record of two adolescents diagnosed with urocolpos, treated at Garrahan National Pediatric Hospital during year 2017.* Results: *We describe the cases of two patients referred to gynecology with suspected of having an obstructive genital malformation due to ultrasound findings informed as hydrocolpos. The diagnosis of VVR is easily made with an adequate medical record, genitourinary examinations and, a new post voiding ultrasound showing the hydrocolpos disappearance. Both were instructed with a correct voiding technique and their symptoms disappeared.* Conclusion: *VVR should be considered in the diagnostic algorithm of UI and non-obstructive hydrocolpos, in order to avoid unnecessary tests and delays in diagnosis. Voiding techniques are usually sufficient as treatment.*

Keywords: *urocolpos, vesico vaginal reflux , Non obstructive hydrocolpos, urine incontinence*

INTRODUCCIÓN

El hidrocolpos se define como la distensión de la vagina causada por acumulación de líquidos, y puede ser obstructivo o no.

En el primer grupo, las causas más frecuentes son el himen imperforado y el tabique vaginal transverso. Se denomina hematocolpos si hay acumulación de sangre o mucocolpos en caso de material mucoso.

En el segundo grupo (no obstructivo) se encuentra el urocolpos secundario a reflujo vesicovaginal (RVV), que es el pasaje de orina desde la vejiga hacia el reservorio vaginal durante la micción.

La presentación clínica es diversa y se describen bacteriurias asintomáticas, infecciones urinarias recurrentes, vulvovaginitis, incontinencia de orina (IO) y, aunque menos frecuentemente, enuresis e

1 Médica especialista en Ginecología. Certificada en Ginecología Infanto Juvenil. Ex Becaria de perfeccionamiento en Ginecología Infanto Juvenil. Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
2 Médica de planta especialista en Ginecología. Certificada en Ginecología Infanto Juvenil. Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
3 Médica de planta especialista en Ginecología. Certificada en Ginecología Infanto Juvenil. Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
4 Médico de planta especialista en Urología pediátrica. Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

hidrocolpos. Constituye una causa de IO funcional vista comúnmente en niñas prepuberales. La etiología es poco clara, pero se plantean ciertos factores predisponentes como: obesidad, aposición estrecha de labios mayores, adherencia de labios menores, inserción ectópica de la uretra, posición anormal del meato, entre otros.[1]

Se describe a continuación el caso de dos pacientes con diagnóstico de RVV, con presentación clínica e imagenológica de urocolpos.

CASO CLÍNICO 1

Paciente de 12 años y 10 meses, en seguimiento por obesidad (índice de masa corporal [IMC] 33 kg/m^2), hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia, sin antecedentes quirúrgicos. Se solicitó interconsulta a ginecología debido a un hallazgo imagenológico compatible con hidrocolpos. Refería IO diurna (IOD), por lo que cambiaba 3 a 4 toallitas femeninas por día, generalmente posmiccionales. Negaba IO nocturna (enuresis). Había realizado tratamiento con oxibutinina, sin mejoría.

Al examen físico presentaba estadio 3 de Tanner, sin menarca ni antecedente de dolor abdominal cíclico. Valoración genital con maniobra de Capraro: uretra sana y normoinserta, himen conservado y vagina permeable.

Adjuntaba cistouretrografía miccional (CUGM) en la que se observaba llenado de contenido vaginal durante la micción (Figura 1), ecografía renovesical sin alteraciones, y ginecológica en la que se registraba dilatación vaginal con contenido anecoico compatible con hidrocolpos.

Con diagnóstico presuntivo de urocolpos secundario a RVV se realiza ecografía posmiccional con técnica de micción adecuada, con lo que se registró la desaparición de la imagen (Figura 2) y se confirmó la sospecha.

Se explican pautas miccionales y se asesora sobre la importancia de una alimentación saludable y descenso de peso. Continuó seguimiento ginecológico, y presentó la menarca a los 3 meses, con ciclos menstruales conservados y con desaparición de la incontinencia con las medidas indicadas.

CASO CLÍNICO 2

Adolescente de 11 años y 3 meses, en seguimiento por servicio de endocrinología por hipotiroidismo, medicada con levotiroxina. Se interconsultó a ginecología por hallazgo ecográfico compatible con hidrocolpos. Sin antecedentes quirúrgicos. Había presentado la telarca a los 7 años, por lo que se había realizado prueba de hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH), con respuesta prepuberal, edad ósea acorde y ecografías ginecológicas de características prepuberales normales. No había tenido la menarca ni refería antecedentes de dolor abdominal.

Al examen físico tenía un IMC 30 kg/m^2, mamas Tanner 3, vello pubiano Tanner 4, trófico. Al examen genital con maniobra de tracción lateral se observó salida de orina desde el introito. Presentaba himen coraliforme conservado y se constató permeabilidad vaginal con hisopo. Vaginometría 6 cm. A la anamnesis dirigida, refirió IOD esporádica a predominio posmiccional. Con sospecha de RVV, se realizó nueva ecografía luego de la micción, con lo que se confirmó la sospe-

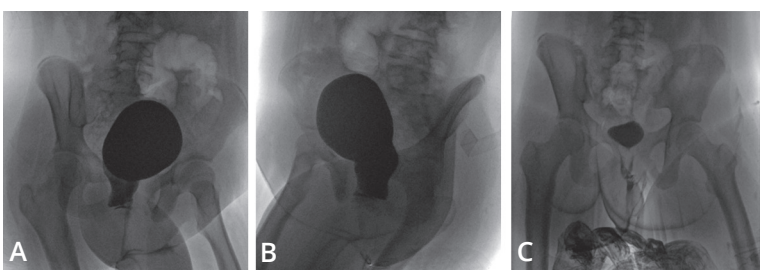


Figura 1. Cistouretrografía. Se observa el llenado vaginal con contraste en paralelo al vaciado vesical, y la desaparición del contraste en la vagina durante una técnica miccional adecuada.

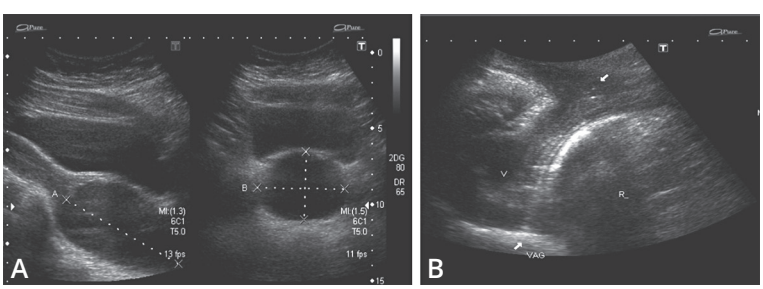


Figura 2 A y B. Ecografía ginecológica. En la imagen A se observa la distención de la vagina con contenido anecoico. En la imagen B se visualiza la desaparición de la imagen posterior a la micción adecuada.

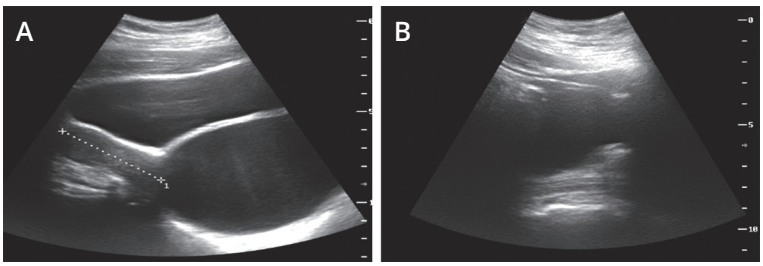


Figura 3. A) Se observa la vejiga con una gran formación posterior que corresponde a la vagina distendida, con contenido anecoico homogéneo, sin ecos en su interior, que mide aproximadamente 9,7 x 6,1 cm (L x AP). B) Desaparición de la imagen posterior a la micción.

cha (Figura 3). Se dieron indicaciones miccionales y pautas de hábitos saludables. Se realizó seguimiento, con buena respuesta.

DISCUSIÓN

El RVV es una entidad que habitualmente es subdiagnosticada por el equipo médico, lo que genera un arsenal de estudios complementarios innecesarios. Un diario miccional, junto con una anamnesis dirigida, suele ser suficiente para su diagnóstico. El patrón de IO usualmente descripto es de incontinencia diurna, con goteo posmiccional (a los 5-10 min de la micción inicial), de escasa cantidad, pero suficiente para precisar cambios de mudas o protección (toallitas, etcétera).

En esta entidad, el reflujo de orina del meato urinario hacia la vagina se produce porque los labios mayores se interponen entre el meato y el libre flujo urinario, forzando a que la orina se dirija y acumule en la vagina. No tener el hábito de separar las piernas al usar el inodoro forma un obstáculo al libre flujo, lo que se ve favorecido por la ubicación de la vagina más horizontal de la niña prepúber.[2] La ecografía, aunque no es esencial para el diagnóstico, pondrá de manifiesto un tracto urinario y genital normal, y en los casos de urocolpos, una imagen congruente con el acúmulo de orina en la vagina que puede confundirse con un hidrocolpos de causa obstructiva, pero que se resuelve luego de una micción adecuada.

Si bien los estudios complementarios no suelen ser necesarios, la flujometría es normal, y en los casos en los que se realiza una urodinamia o una cistouretrografía miccional, el paso de orina a la vagina durante la micción se puede identificar fácilmente.

El hidrocolpos no obstructivo es un hallazgo imagenológico poco frecuente en pacientes en edad pediátrica, y más aún en adolescentes, con pocos casos informados en la literatura.

Habitualmente, el hidrocolpos se asocia con una obstrucción del tracto de salida, como el himen imperforado o el tabique vaginal trasverso.[3] En la etapa neonatal puede presentarse como un mucocolpos o puede pasar inadvertido hasta la adolescencia, cuando las pacientes consultan por dolor abdominal cíclico o por amenorrea primaria, y se efectúa el diagnóstico de hematocolpos.

Otros diagnósticos diferenciales a tener en cuenta son el hidrocolpos asociado con malformaciones urogenitales, como la cloaca o la persistencia del seno urogenital. En el primer caso, es imprescindible un diagnóstico y abordaje tempranos para evitar complicaciones a largo plazo, ya que se ha observado su presencia hasta en un 30% de los casos.[4] El seno urogenital puede presentarse con urocolpos si hay alguna obstrucción en el orificio común de salida y, muchas veces, el cuadro puede pasar desapercibido al confundir la vagina con la vejiga distendida, por lo que el examen perineal es indispensable para realizar el diagnóstico.[5] Otra asociación descripta con el urocolpos es la adherencia de los labios menores en la infancia, situación excepcional en la adolescencia.[6] El RVV suele presentarse como incontinencia de orina. En la edad pediátrica, la IO es una causa muy frecuente de consulta, más prevalente en niñas, y varía entre el 1% y el 12% entre los 10 y 12 años.[7] La IOD ocurre en el 3,1% a 9,5% de niñas en edad escolar.[8]

El diagnóstico se basa fundamentalmente en la historia clínica, la exploración física, el diario miccional y los estudios urodinámicos no invasivos. Solo en ocasiones, cuando la incontinencia se asocia con otros síntomas de disfunción del tracto urinario inferior, es necesaria la realización de pruebas complementarias, destinadas a la caracterización de la anatomía o la dinámica vesical, como la urodinamia e, incluso, la cistouretrografía.[7]

En el trabajo realizado por Sven Mattsson[8] con el fin de estimar la incidencia de RVV, se estudiaron 169 niñas de entre 7 y 15 años (mediana de 10 años), derivadas a una clínica urológica por IOD. Todas tenían un IMC normal y no presentaban diagnóstico de enfermedades neurológicas.

Fueron evaluadas con un protocolo de rastreo clínico: historia clínica completa, exámenes físico y neurológico, diario urinario por 3 días, análisis de orina y uroflujometrías con medición de residuo posmiccional. Aquellas que fueron identificadas con diagnóstico posible de RVV recibieron instrucciones precisas para la micción. Se identificaron 21 pacientes con RVV. Todas tenían el patrón característico de incontinencia en conexión con el vaciado vesical, típicamente estaban mojadas cuando iban al baño y su ropa interior se volvía a humedecer luego de 5 a 10 minutos de la micción. La totalidad de las niñas tenían exámenes urogenital y neurológico normales. Recibieron instrucciones precisas para la micción y resolvieron su incontinencia. En el seguimiento (promedio de 2 años), 19 niñas continuaron continentes.[8]

En la serie presentada por Bernasconi y col.,[9] en la que se estudian 39 niñas con IOD, la causa más frecuente fue el reflujo vaginal, y se logró identificar la obesidad como factor de riesgo estadísticamente significativo, lo que ya ha sido documentado por otros autores.[7]

El RVV tiene un tratamiento satisfactorio y consiste en un programa de entrenamiento para la diuresis (Tabla 1): micciones frecuentes o programadas, cada 3 horas, adaptadas a la vida familiar y escolar. Se propone un hábito postural consistente en una mayor apertura de piernas e inclinación hacia delante, o bien, a horcajadas sobre el inodoro, en posición contraria a la habitual (de cara a la pared). Se indica dedicar un tiempo suficiente a la micción de modo de vaciar el posible residuo.

En nuestros casos, la obesidad fue una característica común en ambas pacientes. Las dos se presentaron con una imagen compatible con hidrocolpos obstructivo, con clínica de IOD, pero tenían examen genital normal. Una de las adolescentes presentaba antecedente de larga evolución de IO, sin respuesta a primera línea de tratamiento médico, y había realizado una cistouretrografía para descartar anomalías de la vía urinaria.

Tabla 1. Instrucciones para la micción en niñas con reflujo vesicovaginal.

• Sentarse en el del inodoro con las piernas apoyadas.
• Mantener las piernas bien separadas durante la micción.
• Llevar el tronco hacia adelante, lo más posible, con la pelvis inclinada hacia adelante y el tracto urinario vertical.
• Separar los labios menores para la micción.
• Al final de la micción puede usar el papel higiénico para presionar el periné hacia atrás para vaciar la vagina llena de orina.

Adaptado de Mattsson S, Gladh G. Urethrovaginal Reflux–A Common Cause of Daytime Incontinence in Girls. Pediatrics, 2003.

CONCLUSIÓN

El RVV debe ser incluido en el algoritmo de los hidrocolpos no obstructivos, con el fin de evitar pruebas innecesarias y retrasos en el diagnóstico.

Se sugiere, en todos los casos, reforzar la necesidad de hábitos nutricionales saludables y actividad física, especialmente en las pacientes con obesidad. El abordaje con pautas miccionales suele ser suficiente y adecuado.

El trabajo en equipo interdisciplinario resulta esencial para lograr un abordaje integral exitoso.

Referencias

1. Balani A. y col. Nonobstructive hydrocolpos due to vesicovaginal reflux: expanding the differential diagnosis. Jpn J Radiol 2015 May;33(5):287-90.
2. M. Fernandez Ibieta y col. Vaginal reflux: A forgotten cause of diurnal incontinence in prepubertal girls. An Pediatr (Barc) . 2015;83(1):55-62.
3. Snyder E.; Nguyen R.; Young, K. et al. Vesicovaginal Reflux Mimicking Obstructive Hydrocolpos. J Ultrasound Med 2007; 26:1781–1784.
4. Bischoff A.; Levitt M.; Breech L. et al. Hydrocolpos in cloacal malformations. Journal of Pediatric Surgery 2010 45, 1241–1245.
5. Hooi H. Tan, Shung K. Tan, Rajah Shunmugan, et al. A Case of Persistent Urogenital Sinus. Pitfalls and challenges in diagnosis. Sultan Qaboos University Med J November 2017, Vol. 17, Iss. 4, pp. e455–459.
6. Centeno-Wolf N, Chardot C, Le Coultre CP, La Scala GC. Infected urocolpos and generalized peritonitis secondary to labia minora adhesions. J Pediatr Surg. 2008 Sep;43(9):e35-9.
7. Romero Ruis RM. Vaginal reflux: A common cause of urinary incontinence. An Pediatr (Barc). 2015;83(1):1-2.
8. Sven Mattsson and Gunilla Gladh. Urethrovaginal Reflux––A Common Cause of Day time Incontinence in Girls. Pediatrics 2003;111;136.
9. Bernasconi M, Borsari A, Garzoni L, Siegenthaler G, Bianchetti MG, Rizzi M. Vaginal voiding: a common cause of daytime urinary leakage in girls. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2009;22: 347-50.

Navegación virtual intraoperatoria para una histerectomía en pacientes siamesas

Virtual intraoperative navigator for hysterectomy in siamese patients

María Ormaechea,[1,4] Pedro Mercado,[1] Laura Cesarato,[4] Mariela Orti,[4] María Zabalza,[4] Valeria Mulli,[4] Lucas Ritacco,[2] Miguel Puigdevall,[3] Francisco de Badiola,[1] Juan Manuel Moldes[1]

Resumen

La planificación preoperatoria es esencial cuando la anatomía del paciente se encuentra alterada o se desconoce. Los gemelos unidos son un ejemplo perfecto, con una incidencia de 1:50 000-100 000 nacidos vivos. Las estrategias en la planificación de qué estudios por imágenes realizar son cruciales para enfrentar una cirugía en este tipo de pacientes. Presentamos el caso de una histerectomía en gemelos unidos en parapago, con doble sistema uterovaginal, con un hematocolpos en uno de ellos. El planeamiento virtual preoperatorio fue vital para acceder al útero a través de una ostetomía ilíaca. La histerectomía se realizó mediante navegación virtual intraoperatoria, de una manera segura y predecible. La cirugía asistida por computadora es un instrumento útil en ciertos planes de cirugía compleja.

Palabras clave: gemelos unidos, planificación virtual preoperatoria, navegación virtual intraoperatoria, cirugía asistida por computadora

Summary

Preoperative planning is essential when the anatomy of the patient is altered or unknown. Conjoined twins are a perfect example, with an incidence from 1:50 000-100 000 live births. Imaging strategies are crucial to face a surgery on this kind of patients. We present the case of a hysterectomy on parapagus conjoined twins with double uterovaginal system with a hematocolpos in one of them. It was previously designed under Virtual Preoperative Planning, approaching the uterus through an iliac osteotomy. The hysterectomy was accomplished using Intraoperative Virtual Navigation on a safe and predictable way. Computer Assisted Surgery is a useful implement on certain complex surgery planning.

Keywords: *conjoined twins, virtual preoperative planning, intraoperative virtual navigation, computer assisted surgery*

INTRODUCCIÓN

Los cirujanos muchas veces se ven inmersos en el desafío de afrontar cirugías técnicamente dificultosas en cuanto a la anatomía del paciente. Esta no es siempre igual y, a veces, se encuentra muy alterada y les es desconocida, como en el caso de los siameses. Es aquí donde el planeamiento prequirúrgico toma más relevancia. Mediante el uso de imágenes nos acercamos a conocer las diferentes estructuras para saber de antemano con qué nos encontraremos. Los métodos por imágenes más utilizados son la resonancia magnética nuclear y la tomografía virtual. Ambas nos brindan buen detalle anatómico, con eventual reconstrucción tridimensional, aunque no dejan de ser imágenes estáticas.

La planificación preoperatoria es esencial en cualquier cirugía y se vuelve obligatoria cuando existen anomalías anatómicas raras, como en los gemelos unidos. La incidencia de estos oscila entre 1:50 000 y 100 000.[1] La anatomía varía individualmente, y realizar una cirugía en ellos es un desafío.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de gemelos unidos parapagos, con doble sistema uterovaginal. Presentaban hematocolpos en uno de los hemiúteros, que

1 Servicio de Cirugía Pediátrica, Sección de Urología Pediátrica y Sección de Ginecología Infanto Juvenil, Hospital Italiano de Buenos Aires; Ciudad de Buenos Aires, Argentina
2 Unidad de navegación virtual y planeamiento, Departamento de Informática Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
3 Departamento de Ortopedia, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina
4 Sección Ginecología Infanto Juvenil, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

estaba atrapado entre ambas espinas, y un hueso ilíaco anómalo. Se les realizó una histerectomía. La cirugía fue planificada por planificación preoperatoria virtual (VPP) y se realizó bajo navegación virtual intraoperatoria (IVN, *intraoperative virtual navigation)*. Estas técnicas juntas constituyen la cirugía asistida computarizada (CAS, *computer-assisted surgery).*

Durante la VPP se procesaron las imágenes de tomografía computarizada del paciente y se creó un escenario virtual interactivo. Se realizó una osteotomía ilíaca virtual para ver el útero (Figura 1). La cirugía se llevó a cabo bajo IVN, con un sistema de navegación Stryker®. La anatomía real se relacionó de manera intraoperatoria con los datos de imagen preoperatorios. Utilizando un puntero, se reprodujo una osteotomía de alta precisión, con un error técnico medio de 2,5 mm[2] (Figura 2).

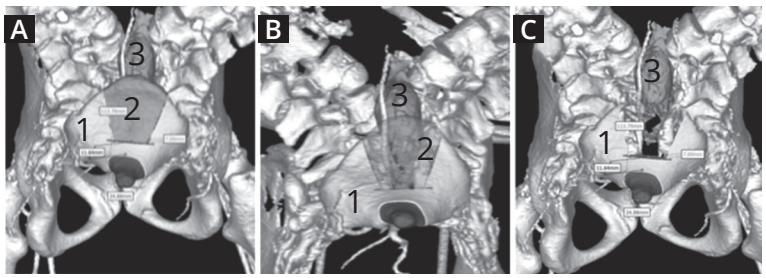


Figura 1. Planificación preoperatoria virtual. La tomografía computarizada se reconstruye en un escenario 3D. Las imágenes son evaluadas por un equipo multidisciplinario y se planifica la mejor manera de acercarse a la pelvis. Vista posterior de la paciente, donde se muestra el hueso ilíaco fusionado (1/2), el útero (3 y un gran vaso aberrante que proviene del canal medular derecho (blanco). Se planifica una osteotomía ilíaca (azul claro), se mide (A, B) y luego se realiza virtualmente (C). Las imágenes se guardan en el *software* y luego se combinan de manera intraoperatoria con la anatomía del paciente.

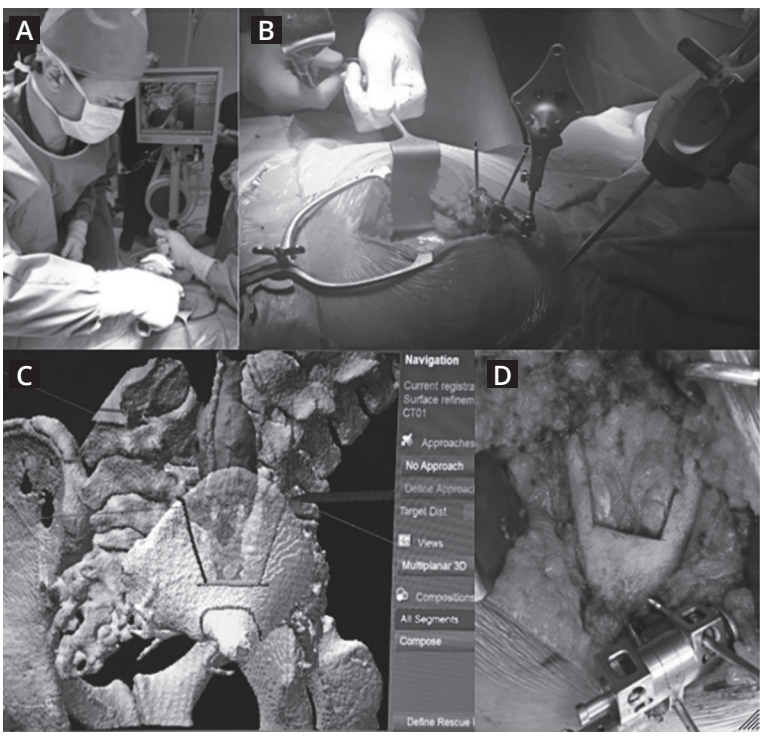


Figura 2. Navegación virtual intraoperatoria. Proceso de registro: el cirujano hace coincidir, en el quirófano (A), las imágenes de tomografía computarizada previamente reconstruidas, con la anatomía real del paciente utilizando un sensor fijado al hueso (B). Las imágenes preoperatorias virtuales (C) se reproducen en el paciente (D). La osteotomía se marca primero con un puntero con alta precisión y luego la realiza el cirujano ortopedista.

A través del hueso ilíaco se identificó perfectamente la anatomía. La histerectomía se logró reconociendo estructuras vasculares ya vistas en al VPP. La osteotomía se cubrió hacia atrás y luego la pared se cerró con plano muscular y piel (Figura 3). La duración de la cirugía fue de 180 minutos, sin complicaciones intraoperatorias o posoperatorias.

El paciente permaneció 24 horas en unidad de cuidados intensivos perinatales y fue dado de alta el tercer día posoperatorio.

DISCUSIÓN

La planificación preoperatoria es tan importante como la propia cirugía, y toma aún más relevancia cuando la anatomía del paciente se encuentra alterada o se desconoce, como sucede en los gemelos unidos. Junto con una estrategia de imagen, resultan esenciales para definir con precisión la fusión anatómica, las anomalías vasculares y las anomalías asociadas. Incluso los modelos de yeso e impresos en 3D han sido utilizados en gemelos unidos,[3,4] principalmente para establecer la estrategia de separación.[5]

En este caso, gracias a la VPP se observó que el útero estaba

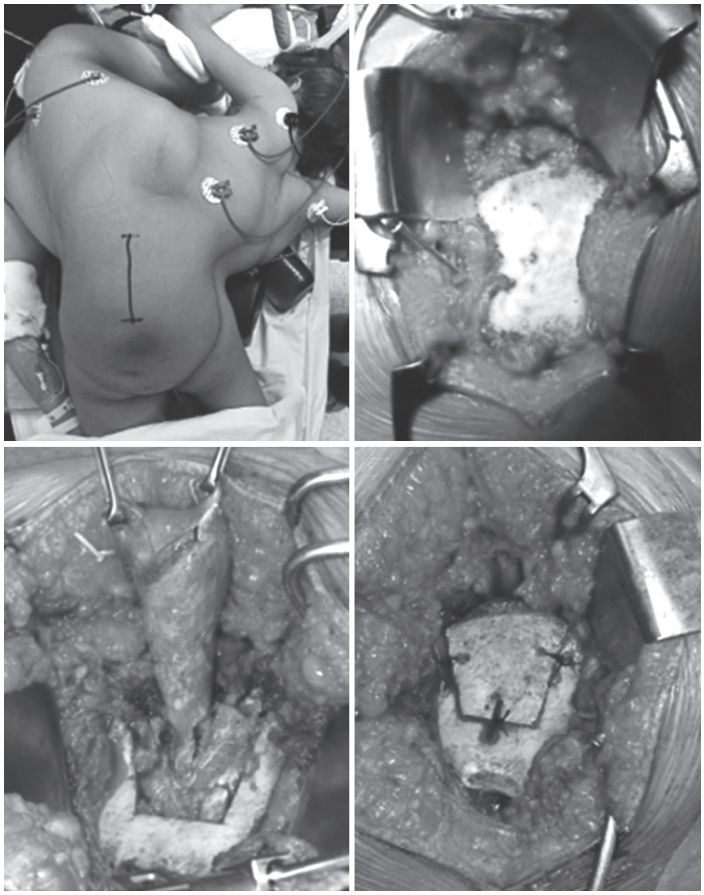


Figura 3. Vista intraoperatoria. A) Una incisión de 10 cm está marcada previamente en la parte inferior de la espalda del paciente. B) Hueso ilíaco posterior. C) El útero se libera a través de la osteotomía realizada previamente. D) La osteotomía se cubre y se sutura.

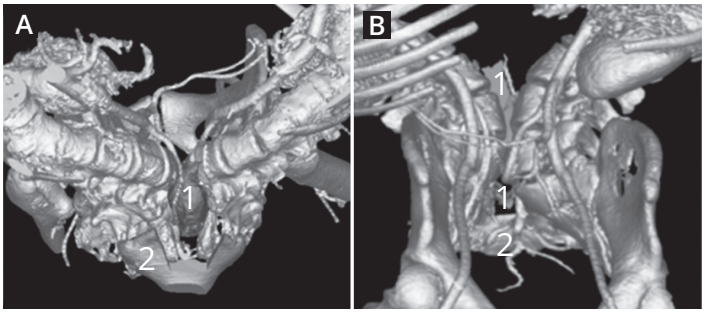


Figura 4. Reconstrucción de tomografía computarizada en 3D durante la planificación preoperatoria virtual. A) Vista superior. B) Vista anterior. El útero (1) está atrapado entre ambas espinas y el hueso ilíaco posterior (2). No es alcanzable ni a través de un abordaje anterior ni laparoscópico.

atrapado entre ambas espinas y un hueso ilíaco posterior. Esto nos permitió cambiar la estrategia laparoscópica inicial, que habría sido impracticable (Figura 4). Además, se reconoció un vaso aberrante que salía del canal medular derecho. Finalmente, la osteotomía en el hueso ilíaco fue prácticamente delineada.

La IVN no es aplicable en todos los tejidos blandos. Por lo tanto, la clave para navegar ciertas áreas del cuerpo de una manera extremadamente precisa es una selección meticulosa de ellas. El área de trabajo debe estar en estrecha relación con un hueso. Como no cambia su forma, es fundamental realizar el proceso de registro del lugar anatómico donde se encuentra la estructura que planificamos extraer. En nuestro caso, se usó CAS debido a la posición del útero rodeado de hueso.

La navegación intraoperatoria ayuda a disminuir la incidencia de accidentes y a realizar procedimientos quirúrgicos predecibles, reduciendo el tiempo operatorio. Implica una asociación dinámica entre el paciente y las imágenes.

CONCLUSIÓN

La CAS hace que los procedimientos quirúrgicos sean más seguros y mejor programados. Es una estrategia importante que debemos considerar cuando tenemos que enfrentar una cirugía en un paciente con anatomía alterada o desconocida.

Conflicto de interés: El Dr. Ritacco es consultor de Stryker.

Referencias

1. Tannuri AC, Batatinha JA, Velhote MC y col. Conjoined twins: twenty years' experience at a reference center in Brazil. Clinics (São Paulo, Brazil) 2013; 68(3): 371-377.
2. Ritacco L, Milano F, Chao E. Computer-Assisted Musculoskeletal Surgery: Thinking and Executing in 3D. Springer International Publishing Switzerland. 2016.
3. Liu X, Dong K, Zheng S y col. Separation of pygopagus, omphalopagus, and ischiopagus with the aid of three-dimensional models. J Pediatr Surg 2017; 53(4): 682-687.
4. Kingston CA, McHugh K, Kumaradevan J y col. Imaging in the preoperative assessment of conjoined twins. RadioGraphics 2001; 21(5): 1187-1208.
5. Wood BC, Sher SR, Mitchell BJ y col. Conjoined Twin Separation: Integration of Three-Dimensional Modeling for Optimization of Surgical Planning. J Craniofac Surg 2017; 28: 4-10.

Amenorrea primaria con dolores cíclicos: cuando el examen físico es el soberano

Primary amenorrhea with cyclic pain: when physical examination is king

Cecilia Zunana,[1] Lucila Álvarez,[2] Paula Califano[1]

Resumen

Caso clínico: Adolescente de 16 años que concurre por amenorrea primaria con dolores cíclicos. Presenta desarrollo puberal completo. Al examen físico se evidencia vagina en fondo de saco ciego. Se realizan estudios complementarios. Se diagnostica tabique vaginal transverso bajo. Se realiza cirugía correctiva. Evoluciona favorablemente. *Discusión:* El desarrollo puberal completo en una adolescente con amenorrea primaria y dolores cíclicos orienta a una malformación obstructiva. Una historia clínica detallada y un examen físico completo pueden orientar el diagnóstico de la mayor parte de las etiologías. *Consideraciones finales:* Las malformaciones müllerianas obstructivas son infrecuentes; su presentación suele producirse en la adolescencia. El reconocimiento de esta afección y su pronto abordaje es fundamental, ya que puede tener un efecto negativo en la salud sexual y reproductiva.

Palabras clave: amenorrea primaria, dolores cíclicos, tabique vaginal trasverso

Summary

Case presentation: *A sixteen year-old teenager arrives with primary amenorrhea and cyclic pain. Exhibits complete pubertal development. Physical examination revealed a vagina in a blind sac. Complementary studies were carried out and low transverse vaginal septum was diagnosed. Corrective surgery was performed without further complications.* Discussion: *Obstructive malformation must be considered in teenagers with complete pubertal development, primary amenorrhea and cyclic pain. Most diagnosis can be targeted through a detailed medical history and a thorough physical examination.* Final considerations: *Obstructive müllerian malformations are uncommon and present most frequently in childhood and adolescence. This diagnosis must be recognized and treated promptly because of its negative effect on sexual and reproductive health.*

Keywords: *primary amenorrhea, cyclic pain, transverse vaginal septum*

Adolescente de 16 años que consulta a ginecología por amenorrea primaria. No refiere antecedentes personales; niega alergias, cirugías, internaciones o consumo de medicación habitual. Refería telarca y pubarca 3 años antes de la consulta. La menarca materna había sido a los 13 años. Su pediatra le había dicho que la evolución puberal era normal, por lo que debía aguardar la inminente aparición de la menarca.

Antecedente de enfermedad actual

Refiere dolores cíclicos en hipogastrio y dolor lumbar con irradiación a miembros inferiores, sin fiebre, náuseas o vómitos. Diuresis y catarsis conservadas. Describe que los dolores se incrementaron, sin respuesta a analgésicos comunes como ibuprofeno, diclofenac y antiespasmódicos, por lo que consultó en múltiples oportunidades a la guardia. Por ello, había sido derivada a terapia psicológica.

Aspecto social

Cursa 2$^{do.}$ año, con buen rendimiento. Practica danza árabe. Vive con los abuelos, la madre y los hermanos de 9 y 2 años. Niega consumo de tabaco o drogas. Solo en Navidad toma alcohol y sidra, con autorización de la familia.

No refiere inicio de relaciones sexuales, le gustan los varones. Recibió asesoramiento sobre salud sexual y reproductiva en el colegio.

Examen físico

Se encuentra en buen estado general, clínicamente estable, hemodinámicamente compensa-

1 Ginecóloga certificada en Ginecología Infanto juvenil. Sección Ginecología, Servicio de Clínica Pediátrica. Médica de planta del Hospital Nacional de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

2 Cirujana Infantil. Servicio de Cirugía Pediátrica. Médica de planta del Hospital Nacional de Pediatría S.A.M.I.C. Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Figura 1. Examen genital con maniobra de tracción lateral de labios.

da, normohidratada, afebril y reactiva. Índice de masa corporal (IMC): 21 kg/m^2. Mamas Tanner 4. Sin adenopatías axilares. Abdomen globuloso y distendido, con ruidos hidroaéreos presentes.

Se palpa masa dolorosa en abdomen, desde el pubis hasta el ombligo, que se incrementa con la palpación profunda en hipogastrio y fosa ilíaca derecha, sin defensa. No se palpan adenopatías ni visceromegalias.

Examen genital

Se realiza a solas con la adolescente. En posición ginecológica, vello pubiano Tanner 4. Vulva trófica. Se realiza maniobra de tracción lateral de labios observando uretra sana e himen falciforme. Se evidencia esbozo de vagina de un 1 cm de longitud. Se decide no realizar tacto rectal por encontrarse dolorida, temerosa al examen físico (Figura 1).

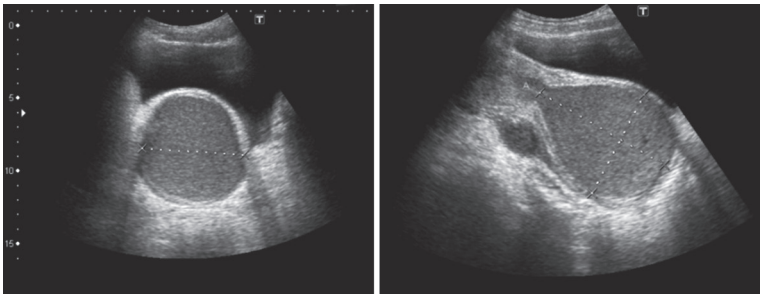


Figura 2. Ecografía ginecológica transabdominal.

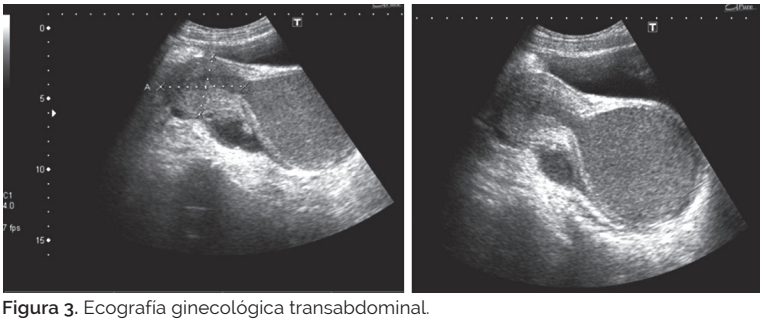


Figura 3. Ecografía ginecológica transabdominal.

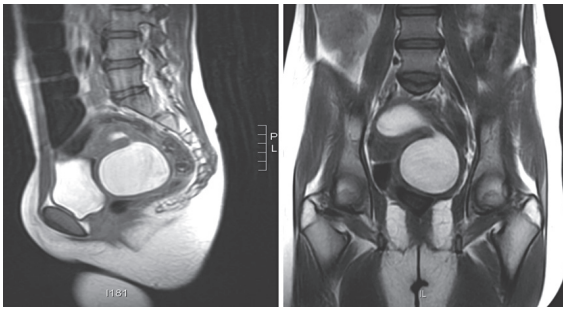


Figura 4. Resonancia magnética de pelvis, sin contraste.

Exámenes complementarios

Laboratorio dentro de parámetros normales.

La ecografía ginecológica transabdominal informa imagen redondeada de 7 x 9 x 7 cm, con contenido líquido particulado retrovesical compatible con hematocolpos. Útero de tamaño y ecogenicidad conservados, con colección endocavitaria compatible con hematómetra. Ambos ovarios con múltiples folículos de características conservadas (Figuras 2 y 3).

Tratándose de una adolescente con desarrollo de caracteres sexuales secundarios con amenorrea primaria, dolores cólicos cíclicos y ausencia de vagina, se sospecha malformación genital obstructiva. Se decide: 1) solicitar resonancia magnética (RM) de pelvis sin contraste para caracterizar dicha malformación y lograr una mejor planificación quirúrgica; 2) internación para abordaje del dolor, diagnóstico preciso de la malformación y tratamiento. Se indica dipirona 10 mg/kg/dosis cada 6 horas, en forma intravenosa.

La RM de pelvis informa imagen hiperintensa homogénea en T1 y T2 a nivel de vaginal, útero y trompa derecha, compatible con hematocolpos, hematómetra y hematosalpinx derecho. Impresiona agenesia del tercio inferior de vagina/tabique vaginal completo bajo de 9 mm de espesor (Figura 4).

Tratamiento

Con diagnóstico de tabique vaginal trasverso completo bajo, se solicita interconsulta al servicio de cirugía. Se realiza resección de tabique vaginal por vía vaginal y laparoscopia para evaluación de la cavidad abdominal. Se drena el hematocolpos por vía vaginal y se realiza plástica vaginal. Por vía laparoscópica se drena el hematosalpinx. Se ponen de manifiesto focos de endometriosis en la cavidad pelviana, que se electrofulguran.

La paciente evoluciona favorablemente, con ciclos menstruales regulares. La ecografía de seguimiento es normal (Figura 5).

Se le explica que la malformación está resuelta, por lo que debe cuidarse como cualquier adolescente sin antecedentes de importancia. Se ofrece dienogest para el tratamiento de la endometriosis, aunque explicando que su uso como anticoncepción es *off-label.* Ella prefiere anticonceptivos orales, ya que no tiene cobertura privada de salud y no puede comprar ninguna medicación. Es por esto que se entrega desogestrel 0,075 mg que forman parte de los insumos otorgados por el programa de salud sexual y procreación responsable, que asegura anticoncepción gratuita en Argentina para quienes lo soliciten. Se informa sobre la importancia del uso de doble método. Se aseguran insumos. Un año después, inicia actividad coital, sin complicaciones, y se realiza nueva ecografía que no demuestra colecciones.

DISCUSIÓN

En una adolescente con amenorrea primaria, la presencia de signos de desarrollo puberal es un indicador indirecto de la adecuada función del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) y permite descartar el retraso puberal.

Es importante interrogar acerca de la presencia de dolores cólicos cíclicos. Su ausencia orienta al diagnóstico de anomalía del desarrollo sexual o diferencias en el desarrollo sexual (DSD, del inglés *disorders of sex development),* como agenesia úterovaginal, síndrome de insensibilidad completa a los andrógenos, entre otros.[1,2]

La incidencia de anomalías müllerianas, en general, se ha estimado de 1 en 200, con un rango entre 0,1% y 3,8%,[3,4] aunque su verdadera incidencia no es bien conocida por dos razones: 1) los grupos de estudio han sido heterogéneos y con diferentes métodos de diagnóstico, y 2) dado que pueden ser asintomáticas, pueden pasar inadvertidas como en el caso del útero arcuato. Las malformaciones obstructivas cursan con distensión de vagina o del tracto genital superior y colección de flujo menstrual no evacuado. Representan la segunda causa de amenorrea primaria.

Una historia clínica detallada con un examen físico completo podrán orientar al diagnóstico con la mayor parte de las causas. Entre ellas se describen: himen imperforado, tabique vaginal trasverso completo, agenesia/atresia de vagina o de cérvix, o bien agenesia de vagina/útero con remanente müllerianos funcionante.

El examen de genitales externos rutinario en la niña recién nacida y en la prepúber, por el neonatólogo o el pediatra, permitiría reconocer algunas de estas malformaciones en forma precoz, si bien el tratamiento no se realizará antes de la pubertad.[5]

En el himen imperforado, cuya incidencia es del 0,1%, el diag-

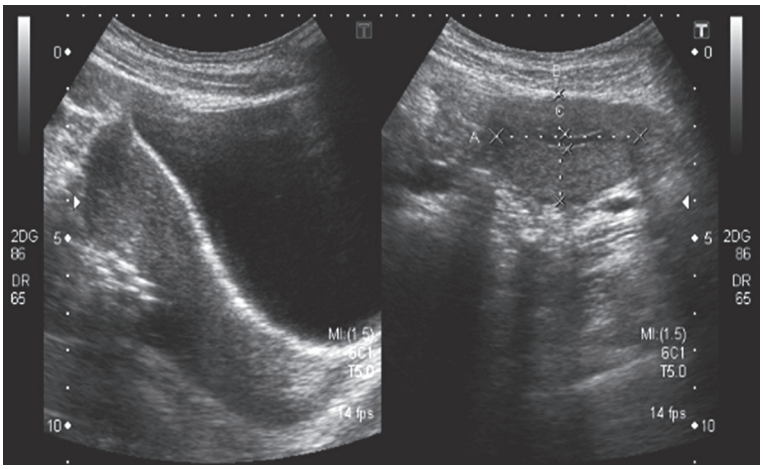


Figura 5. Ecografía ginecológica posquirúrgica.

nóstico suele ser sencillo, con la simple inspección de genitales externos en la que se observa una membrana azul grisácea que abomba en el introito.

En la agenesia/atresia de tercio superior de vagina o de cérvix, el diagnóstico suele realizarse en forma tardía. No presentan hematocolpos, sino hematómetra, hematosalpinx y hemoperitoneo, por lo que el cuadro suele ser más florido y más cercano al desarrollo puberal completo. Su abordaje suele ser más complejo de resolver y requiere de un cirujano especializado en cada entidad clínica. Eventualmente se requiere histerectomía.

El tabique vaginal transverso se debe a la falta de fusión vertical entre los conductos de Müller en su desarrollo céfalo-caudal y el seno urogenital, o bien un defecto en la canalización. Su incidencia es variable y oscila entre 1/2100 y 1/7200. Se describe baja frecuencia de malformaciones asociadas.[6] El tabique completo puede ser alto, medio o bajo; estos últimos representan solo el 14% del total. La vagina se encuentra acortada en fondo de saco ciego. El espesor debe ser inferior a 1 centímetro ya que, si es más grueso, se denomina agenesia parcial o total de vagina. Pueden presentar o no perforaciones. En ausencia de estas y con un útero funcionante, luego de la privación del endometrio estrogenizado se forma hematocolpos, por lo que el diagnóstico suele ser después de la pubertad. También puede producirse hematómetra, hematosalpinx y endometriosis por menstruación retrógrada.

Las imágenes ayudan en el diagnóstico (por ejemplo, diferenciar un tabique alto de una agenesia de cervix), así como para la planificación de la cirugía. La ecografía es un buen método complementario, pero es dependiente del operador, mientras que la RM de pelvis sin contraste es el método de referencia *(gold standard)* para el diagnóstico de malformaciones müllerianas. Este estudio tiene las siguientes características: 1) posee buena definición de contraste de los tejidos blandos pelvianos, superior a la de la ecografía y la tomografía; 2) posee una gran capacidad multiplanar que permite una resolución espacial superior en los planos oblicuo, sagital y axial; 3) permite identificar afecciones asociadas; 4) orienta a determinar si las colecciones presentan sobreinfección, y 5) no requiere de contraste intravenoso ya que, al no haber aumento de la vascularización en estas anomalías, las imágenes no serían superiores. El tratamiento es quirúrgico. Se lleva a cabo luego de la pubertad cuando ya hay colección en el tracto genital. La intervención debe ser urgente si se cuenta con un cirujano que conoce la afección; en caso contrario, se puede inhibir el eje HHG con análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) o progestágenos continuos para evitar seguir proliferando el endometrio y que aumente la sintomatología dolorosa. Para el cirujano, resulta técnicamente más sencillo cuando la vagina está bien distendida.

El abordaje quirúrgico dependerá del tipo de malformación:[7] tabique o agenesia de vagina, con o sin agenesia/atresia del cuello uterino. En el primer caso se deberá realizar resección del tabique con plástica vaginal; para ello se describen varias técnicas quirúrgicas (plásticas en z, técnicas de tracción *[pull-through]* o empuje *[push-through]).* En el segundo caso, se deberá realizar una neovagina con alguna de las técnicas con las que el cirujano esté más familiarizado.

El objetivo de la intervención es lograr un conducto permeable. Un buen resultado se define como la salida adecuada de flujo menstrual y la posibilidad de relaciones intravaginales indoloras.

Por último, pero no menos importante, es esencial acompañar psicoemocionalmente a las adolescentes con malformaciones del tracto genital, ya que pueden ver afectada su sexualidad y presentar compromiso en la esfera reproductiva y de su esquema corporal.[8]

CONSIDERACIONES FINALES

La valoración integral de las adolescentes con amenorrea primaria con desarrollo puberal completo y dolores cíclicos debe incluir, en primer término, una anamnesis detallada y un examen físico completo, con evaluación de genitales externos para detectar malformaciones obstructivas del tracto genital. Estas son infrecuentes y se presentan, fundamentalmente, en la infancia y la adolescencia.

El método de referencia para su diagnóstico es la RM, que contribuye a la planificación quirúrgica.

El reconocimiento de esta afección es fundamental, ya que el flujo retrogrado de la menstruación, con hematómetra y hematosalpinx prolongados, puede tener un efecto negativo en la salud sexual y reproductiva.

Referencias

1. Klein, D. Poth M. Amenorrhea: An Approach to Diagnosis and Management Am Fam Physician 2013; 87(11): 781-788.
2. Ortiz G. Amenorrea primaria. En: Manual de SAGIJ. Ginecología Infantojuvenil "Un Abordaje Interdisciplinario". 1ª ed. Buenos Aires: Journal. 2015: 165-176.
3. Bagnati E, Lopez Kaufman C. Anomalías Müllerianas. En: Manual de SAGIJ. Ginecología Infantojuvenil "Un Abordaje Interdisciplinario". 1ª ed. Buenos Aires: Journal. 2015: 191-202.
4. Vanegas Estrada RO. Incidencia de las malformaciones müllerianas en niñas y adolescentes Rev Cuba Obstet Ginecol 2009; 35(2): 1-10.
5. Burgis J. Obstructive Müllerian anomalies: Case report, diagnosis, and Management. Am J Obstet Gynecol 2001; 185: 338-344.
6. Laufer M. Anomalías estructurales del aparato reproductor femenino. En: Emans J, Laufer M, Goldstein D. Ginecología en la infancia y la adolescencia, capítulo 12. Madrid: Lippincott, 6ª ed. 2012: 184-236.
7. van Bijsterveldt, Willemsen W. Treatment of Congenital Transversal Vaginal Septum or Partial Vaginal Aplasia. J Pediatr Adolesc Gynecol 2009; 22: 157-161.
8. ACOG. Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment. ACOG Committee Opinion No. 728. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2018; 131: 35-42.

Síndromes genéticos y repercusiones ginecológicas en adolescentes

Genetic syndromes and gynecologic implications in adolescents

Comentario realizado por la **Dra. Giselle Tamara Ponce**[1] sobre la base del artículo ***Genetic Syndromes and Gynecologic Implications in Adolescents. ACOG Committee Opinion No. 768.*** *American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 2019; 133: 226-234.

Muchos de los síndromes genéticos tienen repercusiones específicas para la atención en salud sexual y reproductiva. Es fundamental que los especialistas que brinden atención a niñas y adolescentes con estas afecciones estén familiarizados con el abordaje integral. Estas deben ser derivadas para la atención ginecológica de forma temprana, alrededor de la pubertad, aunque no tengan un síntoma o un problema ginecológico específico. La derivación cuando se planifica la transición a un centro de atención de adultos ya es tardía, y puede implicar la pérdida de oportunidades de diagnóstico precoz de diversas entidades clínicas asociadas y de prevención de situaciones de riesgo.

Muchas de estas adolescentes tienen retraso del desarrollo o distintas capacidades físicas, sensoriales o motoras, entre otras, que deben ser tenidas en cuenta por el profesional a cargo.

La Convención sobre los Derechos de las Personas con Discapacidad (CDPD) reconoce a las personas con discapacidad como «aquellas que tienen deficiencias físicas, mentales, intelectuales o sensoriales a largo plazo que, al interactuar con distintas barreras, pueden entorpecer su participación plena y efectiva en la sociedad de forma igualitaria con los demás».[1] Esto implica que, más que un atributo de una persona, la discapacidad resulta de la interacción de aquella "deficiencia" con factores personales y del entorno que impiden o limitan las actividades y la inclusión de las personas, por lo que es fundamental que no se limite la atención ni el asesoramiento ginecológico. Es imprescindible que los profesionales de la salud conozcan y tengan en cuenta la voluntad estas adolescentes. A los jóvenes con discapacidad se les suele negar el ejercicio de su voluntad y es probable que, en múltiples ocasiones, se les haya impedido expresar su opinión, vulnerando así su derecho. Si bien se debe considerar la participación de las personas responsables de su cuidado, estas no deben sustituir la voluntad de la adolescente, sino que deben apoyarla y acompañarla en la toma de decisiones.[2]

Se debe adecuar la consulta y efectuar un abordaje individualizado según cada adolescente. Se debe brindar un espacio a solas para la consulta, siempre respetando la autonomía y el derecho a la confidencialidad. No se debe omitir el abordaje sobre salud sexual y reproductiva, mucho menos, dar por supuesto que las pacientes con síndromes genéticos no están en riesgo de embarazo o transmisión de infecciones por sus cuadros asociados.[3] Como sabemos, estas adolescentes tienen una vida sexual tal como sus pares, y se encuentran expuestas a los mismos riesgos, si no más, que ellas.

Todas deben ser educadas sobre los métodos de prevención de infecciones de transmisión sexual y embarazo: instruir sobre el uso correcto de preservativo, campo de látex, o ambos, y asesorar sobre los distintos métodos anticonceptivos y las posibilidades de uso, según cada síndrome genético y las afecciones asociadas.[4]

A su vez las pacientes deben ser informadas sobre los riesgos de un embarazo no planificado en el contexto de su situación clínica, y también

1 Médica especialista en Ginecología. Certificada en Ginecología Infanto Juvenil. Ex Becaria de perfeccionamiento en Ginecología Infanto Juvenil. Hospital de Pediatría SAMIC Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

deben recibir información sobre el concepto y la posibilidad de teratogénesis, si la hubiera.

En la consulta deben detectarse situaciones de riesgo, ya sea de consumo de sustancias ilícitas, violencia de género, familiar o vincular, y abordar posibles situaciones de abuso, ya que estas pacientes son más vulnerables.[5] Debe educarse sobre el cuidado del cuerpo y la intimidad, brindar pautas y recursos para actuar ante situaciones de vulneración de derechos. Si durante el abordaje se presentaran dichas situaciones, el profesional debe actuar de acuerdo con las normas locales y asegurar la protección de la niña o adolescente.

A todas las pacientes se les debe realizar un examen físico, que podrá adaptarse o diferirse según cada caso. El examen ginecológico es una oportunidad de prevención y detección de afecciones asociadas o signos de abuso. Se realizará a solas o en presencia del familiar que cada una considere, respetando la autonomía.

Muchas de estas pacientes consultan por alteraciones del ciclo menstrual, que pueden o no estar vinculadas con la enfermedad de base. Los tocoginecólogos deberán abordar cada situación clínica teniendo en cuenta los cuadros asociados, por ejemplo, si hay posibilidad de pubertad precoz o tardía, insuficiencia ovárica, entre otros. A su vez, si el motivo de consulta son los sangrados menstruales anormales, ya sea frecuentes o abundantes, deberá valorase el riesgo de cada paciente en particular y la necesidad de tratamiento hormonal, teniendo en cuenta posibles contraindicaciones al uso de estrógenos (por ejemplo, por el riesgo de trombosis o cardiopatías específicas), como también al uso de progestágenos (insuficiencia cardíaca o cuadros hepáticos, entre otros). Siempre se debe indagar sobre el empleo de otros fármacos para evitar interacciones farmacológicas.

Es frecuente que los familiares consulten sobre la posibilidad de supresión de ciclos menstruales, ya sea por higiene, sangrados abundantes o por anticoncepción, y dicha decisión debe ser abordada en conjunto y de forma individualizada.[6]

Muchas veces, la atención de adolescentes con diagnóstico de síndromes genéticos puede resultar compleja, más aún para profesionales no familiarizados, por lo que, en todos los casos, es imprescindible el trabajo interdisciplinario para optimizar y asegurar la atención integral de este grupo de pacientes.

El Comité de Atención de Salud Adolescente manifiesta que, debido a las limitaciones actuales de la literatura disponible sobre el abordaje de problemas ginecológicos en los adolescentes con un síndrome genético, las recomendaciones para la detección e intervención se basan, en gran medida, en la opinión de expertos.

La siguiente tabla muestra las consideraciones que deben tenerse en cuenta, si bien es una guía y no debe reemplazar el criterio clínico y el trabajo interdisciplinario con expertos en el síndrome genético.

Síndrome genético (modo de herencia)	**Consideraciones**
Síndrome de Angelman (mayormente *de novo)*	Retraso del desarrollo: sí Convulsiones: sí Abordaje de higiene y ciclos menstruales
Síndrome CHARGE (coloboma, defectos cardíacos, atresia de coanas, retraso del crecimiento, anormalidades genitales y auditivas) (herencia autosómica dominante; la mayoría *de novo)*	Retraso del desarrollo: posible Trastorno obsesivo compulsivo Retraso puberal Abordaje de higiene y ciclos menstruales Alto riesgo anestésico Cardiopatía estructural o funcional: puede limitar anticoncepción
Fibrosis quística (autosómica recesiva)	Retraso del desarrollo: no Retraso puberal Sangrado uterino anormal Ovarios polifoliculares - Síndrome de ovarios poliquísticos Riesgo incrementado de osteoporosis Riesgo de enfermedad vesicular Riesgo de incontinencia urinaria Mayor riesgo de HPV por inmunosupresión, mayor en pacientes trasplantadas Candidiasis vaginal recurrente

Síndrome de Di George (deleción 22q11.2) (usualmente *de novo;* 10% se hereda de forma autosómica dominante)	Retraso del desarrollo: posible; dificultad en el aprendizaje; trastorno del espectro autista Abordaje de higiene y ciclos menstruales Cardiopatía estructural o funcional que puede limitar elección anticonceptiva Deficiencia del sistema inmunitario Disfunción tiroidea Hipocalcemia Déficit de hormona de crecimiento
Síndrome de Down (95% *de novo;* 4% translocación)	Retraso del desarrollo: variable Disfunción ovulatoria que puede generar sangrado uterino anormal Síndrome premenstrual Dismenorrea Abordaje de higiene y ciclos menstruales Inestabilidad atlanto-axial que puede generar dificultad en caso de anestesia Enfermedad cardíaca estructural o funcional que puede afectar la elección anticonceptiva Obesidad
Síndrome de Ehlers-Danlos, subtipo de hipermovilidad (el más común y menos grave) (autosómico dominante; los patrones de herencia varían según el subtipo)	Retraso del desarrollo: no Dismenorrea Prolapso de órganos pélvicos Incontinencia urinaria Diástasis de sínfisis pubiana que puede generar dispareunia
Síndrome de Ehlers-Danlos, subtipo vascular (raro, pero grave) (autosómico dominante)	Retraso del desarrollo: no Sangrado uterino anormal Endometriosis Riesgo quirúrgico elevado por fragilidad vascular, falla en el control del sangrado, dehiscencia de suturas Considerar los métodos anticonceptivos de larga duración como la mejor opción, dado el alto riesgo de eventos adversos durante el embarazo Preocupación por riesgo incrementado de rotura y perforación uterina
Epidermólisis bullosa (cuatro subtipos, la mayoría autosómicos dominantes, raramente recesivos)	Retraso del desarrollo: no Retraso puberal Adherencia de labios: evitar tampones, medicación mediante aplicador, penetración vaginal, examen vaginal por especuloscopia o tacto vaginal Trauma de mucosas o piel que depende de la gravedad de la enfermedad (evitar cintas adhesivas en la piel, uso de anillo vaginal y parche, inyectables y métodos de larga duración) Aumento de infecciones urinarias por compromiso uretral Retención urinaria
Anemia de Fanconi (la herencia más común es la autosómica recesiva, que es raramente vinculada al X)	Retraso del desarrollo: variable Pancitopenia Sangrado uterino anormal Déficit de hormona de crecimiento Infertilidad Asociación con trastornos del desarrollo sexual y anomalías müllerianas Insuficiencia ovárica primaria Osteopenia Aumento del riesgo de tumores sólidos (incluidos carcinoma escamoso de vulva, vaginal, de cuello), por lo que se recomienda iniciar tamizaje de HPV a los 18 años y tomar biopsia de cualquier lesión sospechosa Tamizaje mamario como en pacientes de alto riesgo por mutaciones BRCA, incluido el uso de mamografía y RMN
Trastornos relacionados con FMR1 - Síndrome de X frágil (ligado al X)	Retraso del desarrollo: variable; espectro autista Epilepsia Insuficiencia ovárica (asociada con portador de premutación) Infertilidad Pubertad precoz en mujeres con premutación
Síndrome de Marfan (autosómico dominante)	Retraso del desarrollo: no Enfermedad cardíaca estructural o funcional, que puede limitar la elección anticonceptiva y puede contraindicar el embarazo Los métodos LARC son la mejor opción
Síndrome de McCune-Albright (no hereditario)	Retraso de desarrollo: no Trastornos óseos, dérmicos y endocrinos asociados con la pubertad precoz periférica Ovarios aumentados de tamaño que pueden interpretarse como tumorales y llevar a cirugías innecesarias Sangrado menstrual abundante Riesgo aumentado de fracturas
Neurofibromatosis tipo 1 (autosómica dominante)	Retraso del desarrollo: variable, pueden tener dificultad para el aprendizaje Déficit de atención, trastorno de hiperactividad Retraso puberal o pubertad precoz Compromiso cardiovascular (coartación de aorta, hipertensión pulmonar) Aumento del riesgo de cáncer de mama (comenzar detección a los 30 años)
Síndrome de Noonan (autosómico dominante)	Retraso del desarrollo: usualmente no, pero puede tender a discapacidad intelectual leve Anomalías urogenitales Retraso puberal Sangrado menstrual abundante por defecto en la coagulación o función plaquetaria Enfermedad cardíaca estructural o funcional que puede limitar la elección anticonceptiva

Síndrome de Peutz-Jeghers (autosómico dominante y *de novo)*	Retraso del desarrollo: no Sangrado uterino anormal Pubertad precoz Riesgo aumentado de cáncer de colon, cervix, endometrio y ovario, incluidos tumores de los cordones sexuales y estromales y tumores *borderline* Un 18% de riesgo de presentar una afección oncológica. El sangrado menstrual abundante requiere una evaluación minuciosa para descartar malignidad Tamizaje para afección oncológica ginecológica Aumento de riesgo de cáncer de mama: comenzar detección con examen físico cada 6 meses desde los 25 años Cáncer de cervix (riesgo de adenoma maligno: detección anual, comenzar entre los 18 y 20 años
Síndrome de Prader-Willi (mecanismos moleculares múltiples, la mayoría *de novo)*	Retraso del desarrollo: pueden tener discapacidad intelectual Baja estatura, secundaria a deficiencia de hormona de crecimiento Retraso puberal Hipogonadismo hipogonadotrófico Amenorrea primaria Osteopenia/osteoporosis Obesidad Tendencia a trastorno obsesivo compulsivo
Anemia de células falciformes (autosómico recesivo)	Retraso del desarrollo: no Retraso puberal: sí Amenorrea hipotalámica Osteopenia DIU de cobre puede aumentar sangrados menstruales Aumento de riesgo de trombosis venosa
Síndrome de Sotos (> 95% *de novo)*	Retraso del desarrollo: sí Convulsiones Abordaje de higiene menstrual y control de ciclos Fibromas ováricos
Síndrome de Sturge-Weber (no hereditario)	Retraso del desarrollo: variable Convulsiones Abordaje de higiene menstrual y control de ciclos Hipotiroidismo Déficit de hormona de crecimiento
Esclerosis tuberosa (autosómica dominante o *de novo)*	Retraso del desarrollo: variable Irregularidades menstruales Insuficiencia ovárica Síndrome de ovarios poliquísticos No hay restricción para métodos anticonceptivos si no hay hipertensión arterial, alteración de función renal, o ambas. Uso cauteloso de anticonceptivos combinados por linfangiomiomatosis
Síndrome de Turner (no hereditario en la mayoría de los casos)	Retraso del desarrollo: variable Retraso puberal Amenorrea primaria Insuficiencia ovárica primaria Disgenesia gonadal Riesgo de gonadoblastoma (si hay cromosoma Y o cromatina de este) Riesgo de baja DMO (considerar DMO basal) Deficiencia de hormona de crecimiento Uso de métodos LARC beneficioso, si hay posibilidad de embarazo de riesgo Alto riesgo de disección aórtica durante los embarazos Liquen escleroso
Síndrome de VACTERL (malformaciones vertebrales, anales, cardíacas, traqueales, esofágicas, renales y de miembros [esporádica])	Retraso del desarrollo: no Anomalías uterinas, vaginales, o ambas Considerar si hay alteraciones estructurales cardíacas o renales en el momento de la elección del método anticonceptivo Anestesia: considerar anomalías espinales
Síndrome de Von Hippel-Lindau (autosómico dominante, *de novo)*	Retraso del desarrollo: no Riesgo de quistes en los tractos genital y renal, también riesgo de carcinoma renal Tumores neuroendocrinos pancreáticos Feocromocitoma Tumor endolinfático Contraindicación relativa para anticonceptivos combinados Efecto del progestágeno, poco claro. DIU de cobre mejor elección
Síndrome de WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías urogenitales y discapacidad intelectual; mayormente *de novo)*	Retraso del desarrollo: variable Disgenesia gonadal Genitales ambiguos Anomalías müllerianas Aumento del riesgo de cáncer de ovario (gonadoblastoma) Considerar ecografía y determinación de CA125. Falta de guías específicas
Síndrome de Williams (mayormente de novo o autosómico dominante)	Retraso del desarrollo: variable Pubertad precoz Evitar suplementos de vitamina D Para la elección anticonceptiva evaluar compromiso cardíaco o renal

HPV, virus del papiloma humano; RMN, resonancia magnética nuclear; LARC, *long-acting reversible contraception;* DIU, dispositivo intrauterino; DMO, densidad mineral ósea.

El *American College of Obstetrics and Gynecologists* (ACOG) formula las siguientes recomendaciones y conclusiones:

- Los tocoginecólogos deben ser alentados a buscar recursos de formación adicionales para el cuidado de adolescentes con síndromes genéticos subyacentes.
- Si bien algunos de estos síndromes no tienen compromiso intelectual o físico, otros sí, por lo tanto, la educación y el cuidado ginecológico debe adecuarse a la capacidad intelectual y física de cada paciente.
- El especialista debe respetar la autonomía del paciente y evitar la coerción en cualquier discusión, incluidas las decisiones sobre anticoncepción, actividad sexual y planificación de embarazo.
- Se deben ofrecer los estudios de tamizajes correspondientes según edad y vacunación contra el virus del papiloma humano a todas las pacientes con síndromes genéticos.
- Si es necesario, pero no urgente, realizar el examen físico en una paciente que no puede tolerar la revisación en el consultorio, el tocoginecólogo debería intentar coordinar la realización del examen junto con otro procedimiento que requiera sedación, como por ejemplo un tratamiento odontológico.
- Los especialistas deben conocer los riesgos anestésicos o quirúrgicos específicos asociados con el síndrome genético que presenta la adolescente.

Referencias

1. Organización Mundial de la Salud y Banco Mundial. Informe mundial sobre la discapacidad; 2011. http:// www.who.int/disabilities/world_report/2011/en/
2. Lineamientos Sobre Derechos y Acceso de los y las Adolescentes al Sistema de Salud. Buenos Aires, 2018. http://www.msal.gob.ar/images/stories/bes/graficos/0000001090cnt-derechos-accesos-adolescentes.pdf
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. Menstrual manipulation for adolescents with physical and developmental disabilities. Committee Opinion No. 668. Obstet Gynecol 2016; 128: 20-25.
4. Dickson J, Thwaites A, Bacon L. Contraception for adolescents with disabilities: taking control of periods, cycles and conditions. BMJ Sexual & Reproductive Health 2018; 44: 7-13.
5. United Nations Population Fund (UNFPA). Jóvenes con discapacidad: estudio global sobre cómo poner fin a la violencia de género y lograr la salud y derechos sexuales y reproductivos. 2018: 7. https://argentina.unfpa.org/es/publications
6. Quint Eh, O'brien Rf. AAP The Committee on Adolescence, AAP The North American Society for Pediatric and Adolescent Gynecology. Menstrual management for adolescents with disabilities. Pediatrics 2016; 137(4): e20160295.

Agenesia mülleriana: diagnóstico, abordaje y tratamiento

Müllerian agenesis: diagnosis, management, and treatment

Comentario realizado por la **Dra. Laura Cesarato**[1]
sobre la base del artículo ***ACOG Committee Opinion No. 728 Summary: Müllerian Agenesis: Diagnosis, Management, and Treatment.*** *American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol* 2019; 131(1): 196-197.

La agenesia mülleriana, aplasia mülleriana o síndrome de Rokitansky tiene una incidencia de 1/5000 mujeres, y es causada por un defecto en el desarrollo embrionario de los conductos de Müller, cuyo resultado podría ser una falta de desarrollo de la vagina, del útero, o de ambos.

El motivo de consulta de la adolescente es la amenorrea primaria, con un desarrollo puberal normal debido al perfecto funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, con un desarrollo y funcionamiento ováricos correctos. Los ovarios, al tener un origen embriológico diferente, no se ven afectados en su desarrollo ni en su función.

Los tres puntos importantes para su correcto abordaje son el diagnóstico clínico, la evaluación diagnóstica y el tratamiento adecuado. El acompañamiento psicológico nunca debe ser desestimado.

La evaluación inicial requiere del examen físico para evaluar signos de pubertad.

El síndrome de Rokitansky se presenta con desarrollo puberal normal (estatura, desarrollo mamario y desarrollo piloso normales), y el examen genitourinario revelará una vagina acortada, con ausencia de cuello uterino o ausencia completa de vagina.

Sin embargo, el gran desafío es el diagnóstico diferencial de este síndrome con el síndrome de insensibilidad a los andrógenos.

Ambas entidades presentan amenorrea primaria, vagina acortada o ausente y ausencia de cuello uterino. En pacientes con insensibilidad a los andrógenos, las gónadas son testículos que producen andrógenos normales.

El desarrollo mamario es normal en ambos casos. En el síndrome de Rokitansky se debe a una función ovárica normal, a diferencia del síndrome de insensibilidad a los andrógenos, que es causado por la metabolización periférica de la testosterona a estrógeno.

La falta de receptores de andrógenos funcionales produce disminución o ausencia de vello púbico y axilar. La vagina generalmente se acorta y el útero o el cuello uterino no se desarrollan debido a la producción de sustancias inhibidoras de Müller por los testículos. Si bien la incidencia del síndrome de insensibilidad a los andrógenos en las mujeres es de 1/20 000, puede ser tan alta como 1,1% en recién nacidos con hernias inguinales. El diagnóstico se realiza con evaluación de los niveles séricos de testosterona, que tendrán un rango masculino, seguido de un estudio de cariotipo que será 46 XY.

Otros diagnósticos diferenciales a tener en cuenta son las anomalías obstructivas (himen imperforado, tabique vaginal transverso, atresia cervical). En los casos que puedan presentarse con signos de pubertad retrasada, se debe tener en cuenta el síndrome de Turner, aunque en este caso las diferencias se encuentran en los estigmas clínicos, el laboratorio hormonal con elevación de la FSH y un cariotipo 45 X0.

En la evaluación diagnóstica, los autores recomiendan solicitar la determinación de testosterona para el diagnóstico diferencial con la insensibilidad a los andrógenos y FSH. Los valores

1 Médica especialista en Ginecología, certificada en Ginecología Infanto Juvenil. Médica de Planta de Ginecología. Jefa de Sección de Ginecología Infanto Juvenil, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.

normales confirman el diagnóstico. El cariotipo descarta la presencia de un cromosoma Y.

El estudio por imágenes incluye ecografía transabdominal, translabial o transrectal para evaluar la presencia de útero, pero, en algunas oportunidades los rudimentos müllerianos son difíciles de interpretar. Por este motivo, la resonancia magnética adquiere importancia porque en el 90% de las pacientes pueden observarse rudimentos de estructuras müllerianas.

Es fundamental la evaluación de malformaciones urinarias asociadas, dado el origen embriológico emparentado.

Los autores recomiendan asesoramiento y apoyo psicosocial, pues ante el diagnóstico las adolescentes podrían experimentar ansiedad y depresión, preguntar por su identidad femenina y por su fertilidad futura.

Abordar el tema de un futuro embarazo planteando posibles soluciones como la adopción, la subrogación o el trasplante uterino deja abierta posibilidades de futuras opciones. El planteo no siempre se hace en la consulta, donde se hace la devolución de la información. Este tema demanda tiempo y depende de la paciente, la familia y cada caso en particular.

Respecto del abordaje de las opciones terapéuticas, los autores comentan la elongación vaginal con dilatadores como "primera opción", pero cuando la adolescente esté preparada desde el punto de vista emocional y psicológico. La recomendación es de 10-30 minutos tres veces por día. Necesitan seguimiento y manejo de las complicaciones, como el dolor y el sangrado. Se considera exitosa cuando llega a los 6 cm.

Para las pacientes que no desean una elongación con dilatadores o aquellas en la que esta estrategia ha fallado, se plantea la vía quirúrgica en manos de personal entrenado.

Lo más importante es que la indicación debe ser en el momento en que la adolescente se encuentre emocionalmente preparada y exprese el deseo de proceder con la terapia. Existen múltiples riesgos de fracaso de la dilatación (por ej., escasa motivación, relaciones inestables, conflicto interpersonal, malentendido de los padres con respecto al diagnóstico, factores socioculturales), la mayoría de los cuales no son anatómicos y pueden predecir una mala adhesión posoperatoria a la dilatación.

Si bien la resolución quirúrgica es una opción muy divulgada y probada, nos diferenciamos de la escuela norteamericana en cuanto al uso de dilatadores como primera opción terapéutica. Esta indicación queda reservada para pacientes portadoras de una foseta amplia y elástica. En aquellos casos en que exista un perineo plano o no pueda lograrse una profundidad vaginal adecuada con la dilatación o la actividad sexual, la indicación es quirúrgica.

El *American College of Obstetrics and Gynecologists* (ACOG) formula las siguientes recomendaciones y conclusiones:

- Las pacientes con agenesia mülleriana consultan por amenorrea, con un desarrollo puberal normal.
- En el 90% de los casos se determina la presencia de estructuras müllerianas rudimentarias por resonancia magnética nuclear.
- En la ecografía, estas estructuras rudimentarias de Müller son difíciles de interpretar y pueden ser particularmente engañosas antes de la pubertad
- La evaluación de las anomalías congénitas asociadas es esencial, porque existe un 53% de pacientes con anomalías renales y esqueléticas.
- Todas las pacientes con agenesia de Müller deben recibir asesoramiento y se les debe alentar a que se conecten con grupos de apoyo de pares.
- Las posibilidades futuras respecto a la fertilidad deberían ser tratadas con las pacientes.
- La elongación vaginal por dilatación es el enfoque de primera línea apropiado en la mayoría de las pacientes, porque es más seguro, controlado por la paciente y más rentable que la cirugía.
- Debido a que la dilatación vaginal primaria es exitosa en más del 90% a 96% de las pacientes, la cirugía debe reservarse para los casos que no respondan exitosamente o que prefieran la cirugía luego de una discusión informada.
- Independientemente de la técnica quirúrgica elegida, se deben referenciar a centros quirúrgicos donde el cirujano cuente con experiencia en este tipo de cirugías.
- Aunque es posible la neoplasia intraepitelial vulvar y vaginal, no se recomiendan pruebas de citología de rutina debido a la falta de un

cuello uterino. Las adolescentes sexualmente activas con agenesia de Müller, deben ser conscientes de que corren el riesgo de contraer infecciones de transmisión sexual y, por lo tanto, deben usar condones para las relaciones sexuales.

- Se les debe entregar un resumen médico escrito de su cuadro clínico, incluido un resumen de las malformaciones concomitantes. Esta información puede ser útil en casos de atención médica o cirugía de urgencia.

Reglamento de Publicaciones

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 articulo original. Debe presentarse el Objetivo por el cual se realiza la revisión del tema, las fuentes consultadas y el criterio de selección utilizado; una síntesis de los datos hallados y comparados, así como la Discusión y Conclusiones.

Consideraciones sobre trabajos recomendados

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

Ejemplo:

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

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

Casos clínicos

Ejemplo:

Título del artículo en español e inglés

Autor/es: ver Instrucciones

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

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

• Abreviaturas

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

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

• Figuras y tablas

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

Presente las tablas en archivos Word o Excel.

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

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

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

• Referencias bibliográficas

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

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

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

Ejemplo referencia bibliográfica:

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

Ejemplo Capítulo de un libro:

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

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

Ejemplo Citas de Internet:

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

Artículo:

• Harnak A, Kleppimger 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

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

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

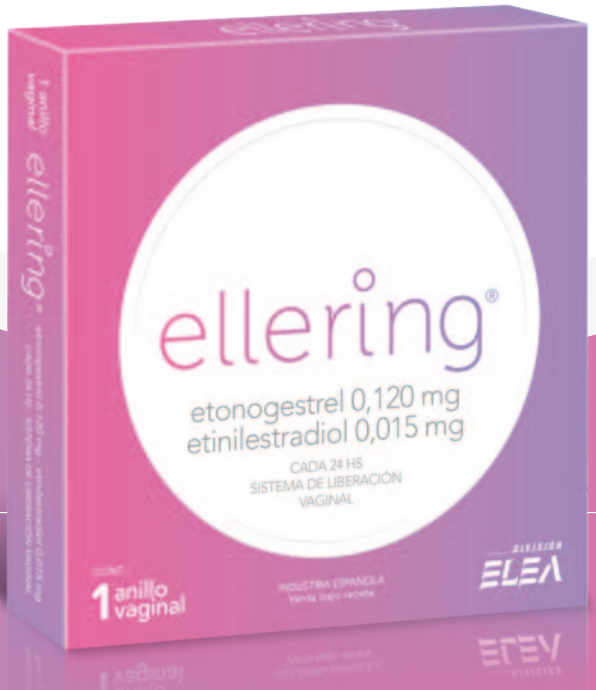
NUEVO anillo vaginal anticonceptivo

ellering

etonogestrel 0,120 mg + etinilestradiol 0,015 mg

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

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



BIOEQUIVALENTE

Presentación:
1 anillo vaginal

Laboratorio ELEA PHOENIX | +info 0-800-999-2495

SALUD FEMENINA
Sabemos de salud. Sabemos de mujeres.

MISOPROSTOL
MONODROGA

Llega a las FARMACIAS el primer Misoprostol sin diclofenac de uso ginecológico y obstétrico.

MISOP® 200

Misoprostol

Primer análogo sintético de la Prostaglandina E1 (PGE1) aprobado por la ANMAT para uso ginecológico y obstétrico con la dosis que indica la OMS en el listado de Medicamentos Esenciales.[1]

LABORATORIO DOMINGUEZ S.A.

(1) Disposicion 6726 del 02-07-2018