



REVISTA FASGO

DIRECTOR: Dr. Horacio Crespo

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

CONSEJO DIRECTIVO NACIONAL, 2013-2015

PRESIDENTE: Dr. Raúl Winograd

SECRETARIO DE ACTAS: Dr. Pedro Daguerre

VICEPRESIDENTE: Dr. Samuel Seiref

DIRECTOR DE PUBLICACIONES: Dr. Mariano Grilli

SECRETARIO GENERAL: Dr. Héctor Bolatti

VOCALÉS TITULARES: Dr. Enrique Elli
Dra. Diana Della Latta

PROSECRETARIO GENERAL: Dr. Héctor Scaravonati

TESORERO: Dr. Osvaldo Yoma

VOCALÉS SUPLENTE: Dr. Jesús Daniel Aguirre
Dra. Patricia Cingolani
Dr. Roberto Castaño

PROTESORERO: Dr. René Di Mónaco

Dra. María Sebastiana Sánchez

COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

TITULARES: Dr. David Cornejo
Dr. Constantino Mattar
Dr. Eugenio Villarroel

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

TRIBUNAL DE HONOR

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

SUPLENTE: Dr. Ricardo Cuevas
Dr. Guillermo Díaz Ortego
Dra. Mercedes Persoglia

CONSEJO ACADÉMICO NACIONAL

PRESIDENTE: Dr. Francisco Gago

Vocales:

VICEPRESIDENTE:

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

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

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

SECRETARIO GENERAL:

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

Prof. Dr. Mario Palermo (UBA)

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

PROSECRETARIO:

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

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

**COORDINADOR GENERAL DE EVALUACIONES DE
RESIDENCIAS:**

SECRETARIO DE ACTAS:

Dr. Martín Etchegaray. (UBA)

Prof. Dr. Enrique Quiroga (U.N. de La Plata)

ESTRUCTURA ORGANIZATIVA FASGO

REPRESENTANTES ANTE EL MINISTERIO DE SALUD

Dr. Roberto Sanguinetti
Dr. Leonardo Kwiatkowski

REPRESENTANTES DEL COMITÉ SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA

Dra. Eugenia Trumper
Dra. Silvia Oizerovich

REPRESENTANTE COMITÉ ASUNTOS LEGALES

Dr. Julio Firpo

REPRESENTANTE COMITÉ DE RESIDENTES

Dr. Martín Etchegaray Larruy

REPRESENTANTE COMITÉ VIOLENCIA DE GÉNERO

Dra. Diana Galimberti

COMITÉ DE MORTALIDAD MATERNA

Coordinador: Dr. Horacio Crespo
Integrantes: Dr. Héctor Bolatti
Dr. Daniel Lipchak
Dr. Leonardo Kwiatkowski
Dr. Carlos Ortega Soler
Dr. Roberto Casale

REPRESENTANTE ANTE FIGO

Dr. Jorge Novelli

EXECUTIVE BOARD FIGO

Dr. Néstor Garelo

REPRESENTANTE FLASOG

Dr. René del Castillo

PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN EDUCACIÓN A DISTANCIA FASGO XXI

DIRECTORES DE ÁREA:

Ginecología:

Dra. Blanca Campostrini

Obstetricia:

Dr. Leonardo Kwiatkowski

Mastología:

Dr. Francisco Gago

ESCUELA ARGENTINA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

DIRECTOR: Dr. Luis Auge

DIRECTOR HONORARIO: Dr. Antonio Lorusso

DIRECTORES DE ÁREA

Ginecología: Dra. Mabel Martino

Obstetricia: Dra. Claudia Travella

COORDINADORES DE ÁREA:

Ginecología: Dra. Patricia Cingolani

Obstetricia: Dr. Roberto Votta

FASGO: Av. Córdoba 1646 5º piso Of. 201 (1055) Buenos Aires, Argentina
Telefax: (54-11) 4812-8800/3656 - E-mail: fasgo@fasgo.org.ar Web: www.fasgo.org.ar
Editorial ASCUNE Hnos. Bulnes 1985 2º piso Dto. "5" (1425) Buenos Aires, Argentina
Telefax: (54-11) 4823-3190 / 4829-9601 - E-mail: info@editorialascune.com - Web: www.editorialascune.com

Contenidos

ISSN 15-4028-5528

VOLUMEN 14 - Nº 1 - MAYO 2015

EDITORIAL	DR. HORACIO D. CRESPO	4
CONSENSO DE GINECOLOGÍA	“Manejo de las Lesiones Intraepiteliales de Cuello Uterino” DRA. MYRIAM PERROTTA DR. DIEGO HÄBICH DRA. JUANA ÉLIDA MAURO PROF. DR. SILVIO TATTI DRA. ALEJANDRA MACIEL DRA. ALEJANDRA DI GREGORIO DRA. PATRICIA CINGOLANI DR. PABLO AGUSTÍN APÁS PÉREZ DE NUCCI	5
CONSENSO DE OBSTETRICIA	Cesárea a demanda DR. DE LUCCA, ALBERTO DR. ORTIZ, AUGUSTO DRA. AMENABAR, SOFÍA DR. CASAVILLA, FLORENCIO DR. SEBASTIANI, MARIO DR. ZANUTTINI, EDGAR	23
TRABAJO ORIGINAL	Endocrinología de la transición a la menopausia DRA. BELARDO, ALEJANDRA DRA. STARVAGGI, AGUSTINA	30

Editorial

Presentamos en la fecha la primera edición del año 2015 de la Revista Fasgo Ciencia, con el convencimiento de mantener a través del tiempo la calidad de su contenido para el agrado de todos quienes estamos relacionados a la Ginecología y Obstetricia de nuestro país.

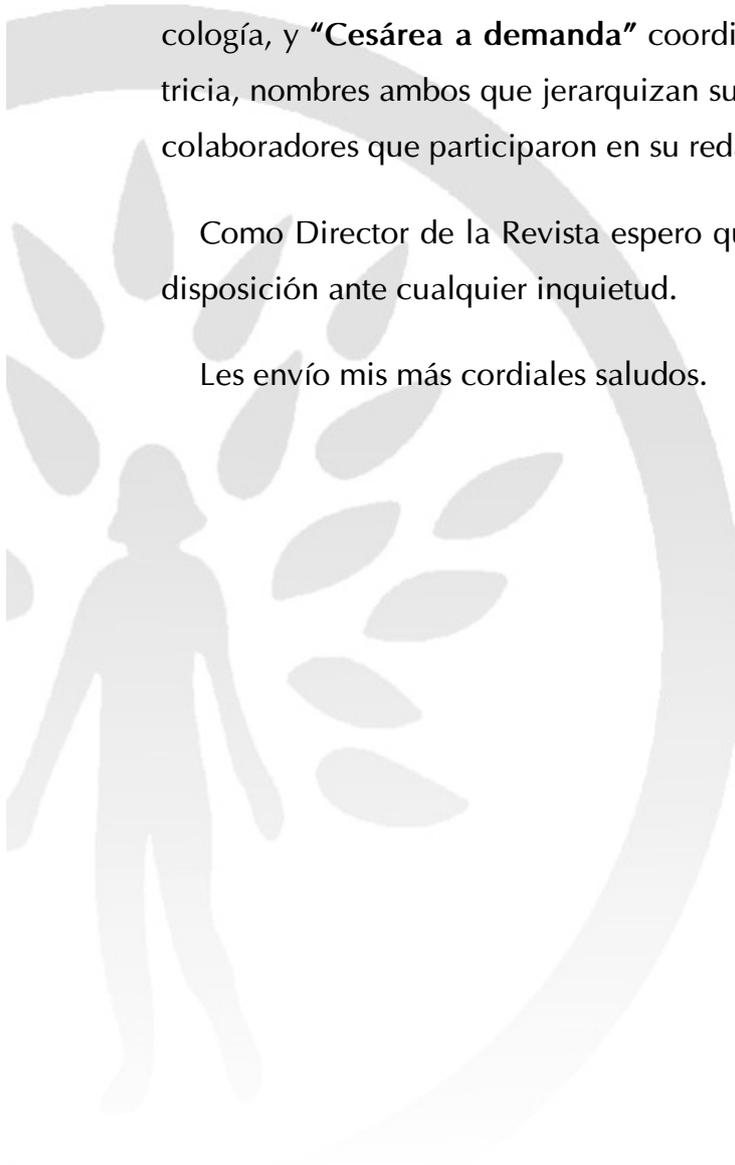


Nos toca en la fecha presentar los Consensos sobre: **“Manejo de las lesiones intraepiteliales del cuello uterino”** con la Coordinación de la Dra. Miryam Perrotta en Ginecología, y **“Cesárea a demanda”** coordinado por el Dr. Alberto De Lucca, en Obstetricia, nombres ambos que jerarquizan su elaboración junto con el destacado grupo de colaboradores que participaron en su redacción.

Como Director de la Revista espero que la misma sea de vuestro agrado y quedo a disposición ante cualquier inquietud.

Les envío mis más cordiales saludos.

Dr. Horacio D. Crespo
Director Revista FASGO CIENCIA





“Manejo de las Lesiones Intraepiteliales de Cuello Uterino”

PRESIDENTA:

DRA. MYRIAM PERROTTA¹

COORDINADOR:

DR. DIEGO HÄBICH²

EXPERTOS PARTICIPANTES

DRA. JUANA ÉLIDA MAURO (BUENOS AIRES)³

PROF. DR. SILVIO TATTI (BUENOS AIRES)⁴

DRA. ALEJANDRA MACIEL (BUENOS AIRES)⁵

DRA. ALEJANDRA DI GREGORIO (SANTA FE)⁶

DRA. PATRICIA CINGOLANI (BARILOCHE)⁷

DR. PABLO AGUSTÍN APÁS PÉREZ DE NUCCI (TUCUMÁN)⁸



¹Jefa de Sección Ginecología Oncológica Servicio de Ginecología Hospital Italiano de Buenos Aires Ex presidenta Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia.

²Jefe de Sección Patología del Tracto Genital Inferior Hospital Alemán de Buenos Aires.

³Jefa de Servicio de Tracto Genital Inferior y Colposcopia Hospital Carlos G. Durand CABA Miembro Comisión Directiva Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia Miembro Board of Governors of the International Society of Cryosurgery.

⁴Profesor Titular de Ginecología, Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires Director del Programa de Prevención, Diagnóstico, Terapéutica y Vacunación en Patologías del Tracto Genital Inferior y Colposcopia, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires

Ex Presidente de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC)

⁵Médica del Servicio de Patología del Hospital Municipal Bernardino Rivadavia Vicepresidenta de la Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia Profesora adjunta de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador Docente a cargo de Patología de la UDH del Hospital Rivadavia, Facultad de Medicina, UBA.

⁶Miembro del Servicio de Ginecología Sección Patología del Tracto Genital Inferior y Oncología Pelviana Hospital Centenario, Rosario Docente Cátedra de Ginecología Universidad Nacional de Rosario.

⁷Médica especialista en Tocoginecología Presidenta del Capítulo Bariloche de la Sociedad Argentina de PTGI Coordinadora área Ginecología de la Escuela FASGO Presidenta de S.O.G. Bariloche.

⁸Médico de Planta Servicio de Ginecología Hospital Ángel C. Padilla Médico Asociado Servicio de Ginecología Hospital Italiano de Buenos Aires Docente Unidad de Práctica Final Obligatoria Facultad de Medicina Universidad Nacional de Tucumán.



INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino (CCU), el segundo de cáncer ginecológico más frecuente en la población femenina, se encuentra en la actualidad en un punto de inflexión en cuanto a su control por dos motivos fundamentales¹.

Por un lado, las proyecciones con respecto a esta patología nos indican que a pesar de los esfuerzos, el simple crecimiento y envejecimiento de la población generará un aumento en su mortalidad de aproximadamente el 25% en los próximos 10 años. Más notorio resulta aun evaluar que del total de defunciones, el 88% de estas se produce en países en desarrollo, cifra que llegará al 98% para el año 2030, de mantenerse las tendencias actuales¹⁻³. En la Argentina, durante el año 2013 se diagnosticaron 4956 casos y murieron 2127 mujeres anualmente a causa de esta enfermedad⁴.

La evolución en el conocimiento con respecto a la etiología e historia natural, como así también el desarrollo y aplicación de nuevas herramientas y estrategias de prevención, dio origen a cambios en los paradigmas existentes y la manera de pensar esta patología. Las experiencias existentes en el mundo de programas para prevención y control del cáncer cervical nos han demostrado que esta es una entidad oncológica que puede ser exitosamente prevenida, diagnosticada y tratada¹.

El avance en los conocimientos actuales acerca de la biología del virus del papiloma humano y su rol crítico en la génesis de esta enfermedad no solo ha permitido introducir significativos cambios en el área preventiva, de la pesquisa y de diagnóstico de pacientes, sino también en todo lo asociado tanto a los aspectos de tratamiento y manejo de pacientes con infecciones asociadas al virus de HPV como así también el de pacientes con lesiones precursoras.

Los profesionales involucrados en la prevención del CCU enfrentan desafíos importantes

basados en la necesidad de lograr un cuidado actualizado pero también adaptado a las diferentes condiciones de trabajo de cada centro.

Por todo lo antes mencionado, la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia propuso el desafío de actualizar en un documento los cambios más importantes en materia de manejo de las pacientes con lesiones asociadas a la presencia del virus del papiloma humano (HPV). Es intención del grupo de redactores la de generar un documento para los profesionales involucrados en la atención de pacientes con lesiones intraepiteliales brindando información actualizada y con suficiente soporte científico, pero adaptando los conceptos y criterios a las diferentes realidades planteadas en la prevención del cáncer de cuello uterino en nuestro país.

MATERIAL Y MÉTODOS

Durante el mes de mayo de 2014, el Comité consensos de la Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FASGO), a través de su escuela FASGO, designó a la Dra. Myriam Perrotta como Presidenta y al Dr. Diego Häbich como coordinador del Consenso de Ginecología FASGO 2014 "Manejo de Lesiones Intraepiteliales de Cuello Uterino".

Posterior a la aceptación de sus cargos, la presidenta, el coordinador y las autoridades de FASGO designaron un panel de expertos constituido por un grupo de profesionales de destacada trayectoria en el tema, pertenecientes a diferentes sociedades provinciales y nacionales. Los profesionales considerados en el desarrollo del presente documento fueron:

Dra. Juana Elida Mauro (Buenos Aires)

Jefa de Servicio de Tracto Genital Inferior y Colposcopia Hospital Carlos G. Durand CABA
Miembro de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia
Miembro *Board of Governors of the International Society of Cryosurgery*

Prof. Dr. Silvio Tatti (Buenos Aires)

Profesor Titular de Ginecología, Facultad de Medicina Universidad de Buenos Aires

Director del Programa de Prevención, Diagnóstico, Terapéutica y Vacunación en Patologías del Tracto Genital Inferior y Colposcopia, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad de Buenos Aires

Ex Presidente de la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCPC)

Dra. Alejandra Maciel (Buenos Aires)

Médica del Servicio de Patología del Hospital Municipal Bernardino Rivadavia

Vicepresidenta de la Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopia

Profesora adjunta de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad del Salvador

Docente a cargo de Patología de la UDH del Hospital Rivadavia, Facultad de Medicina UBA

Dra. Alejandra Di Gregorio (Santa Fe)

Miembro del Servicio de Ginecología

Sección Patología del Tracto Genital Inferior y Oncología Pelviana Hospital Centenario, Rosario

Docente Cátedra de Ginecología Universidad Nacional de Rosario

Dra. Patricia Cingolani (Bariloche)

Médica especialista en Tocoginecología

Presidenta del Capítulo Bariloche de la Sociedad Argentina de PTGI

Coordinadora área Ginecología de la Escuela FASGO

Presidenta de S.O.G. Bariloche

Dr. Pablo Agustín Apás Pérez de Nucci (Tucumán)

Médico de Planta Servicio de Ginecología Hospital Ángel C. Padilla

Médico Asociado Servicio de Ginecología Hospital Italiano de Buenos Aires

Docente Unidad de Práctica Final Obligatoria, Facultad de Medicina Universidad Nacional de Tucumán

Posterior a la aceptación de sus cargos, cada experto recibió vía correo electrónico un cuestio-

nario compuesto por 12 preguntas que abarcan los aspectos más importantes a considerar respecto del manejo de las lesiones intraepiteliales de cuello uterino con una fecha tope de devolución de respuestas (Anexo).

Se solicitó a los expertos que las respondieran utilizando la mejor evidencia disponible y desarrollando una base de referencias bibliográficas para cada respuesta a los fines de servir de guía a los lectores interesados, como así también un archivo de lecturas recomendadas. Por otro lado, se solicitó brevedad en la confección de las respuestas y el desarrollo de una terminología uniforme a los fines de homogeneizar criterios. A tal fin, se sugirió el uso de 5 términos que permiten demostrar el nivel de sustento de las diferentes aseveraciones. Los términos sugeridos fueron los siguientes:

Tabla I. Interpretación de la terminología propuesta.

Recomendado	Buena evidencia que apoya su uso cuando solo existe una opción
Preferible	La opción es la mejor (o una de las mejores) cuando existen múltiples opciones
Aceptable	Una de múltiples opciones cuando existe evidencia que indica que otra opción es superior o cuando no existen datos que favorezcan ninguna opción en particular
No recomendado	Evidencia débil en contra de su uso y riesgo marginal de consecuencias adversas
Inaceptable	Buena evidencia en contra de su uso

Al momento de recepción de las respuestas de los expertos, la presidenta y el coordinador, en conjunto con los expertos, desarrollaron un documento definitivo que sintetiza la evidencia aportada por los participantes. Este fue puesto a consideración de las autoridades del Comité de consensos de FASGO para luego ser presentado en sesión plenaria durante el desarrollo del XXIX

Congreso Argentino de Ginecología y Obstetricia FASGO, Tucumán 2014 a desarrollarse los días 8, 9 y 10 de octubre del año 2014. La actividad fue considerada como espacio docente prioritario dentro del programa científico del congreso asegurando la participación de por lo menos el 70% de los expertos incluidos y de la mayor cantidad posible de especialistas nacionales con la finalidad de ser puesto a consideración, aceptándose aportes o modificaciones antes de ser aprobado y publicado permitiendo que sus conclusiones logren alcance nacional. Durante el momento de la discusión se aceptaron sugerencias y aportes que según la consideración de los redactores podrán ser incluidas en el documento definitivo.

DOCUMENTO DEFINITIVO

Pregunta Nº1

¿Cuáles son los parámetros que en su opinión deben considerarse para ponderar el riesgo individual de una paciente de tener un cáncer de cuello uterino y establecer las conductas terapéuticas?

El factor de riesgo más importante en la génesis del cáncer cervicouterino (CCU) es la **infección persistente por virus de papiloma humano (HPV) de alto riesgo** (siendo el riesgo mayor para los tipos virales HPV 16 y 18). Es causa necesaria pero no suficiente para la producción del CCU. Requiere de cofactores tales como: inicio de relaciones sexuales a edad temprana, alto número de parejas sexuales, otras infecciones de transmisión sexual, tabaquismo, consumo de anticonceptivos orales por más de 5 años, multiparidad, **alteraciones inmunológicas** (infección por virus de inmunodeficiencia humana (HIV), terapéuticas inmunosupresoras y patologías inmunodepresoras, etc.) y/o historia de tamizaje insuficiente.

Son considerados factores **de riesgo individuales para CCU ante una lesión intraepitelial (LIE):** el antecedente de LIE alto grado pavimentosa o glandular y el antecedente de tratamientos previos por LIE no especificado. Así como el tratamiento

previo de neoplasia intraepitelial anal, vaginal, vulvar y otros cánceres invasores relacionados con el HPV.

Estos factores deben ser considerados en el **enfoque terapéutico** en asociación con la edad (tasa anual estimada (TAE) CCU EE.UU.: 1,6/100.000 mujeres de 20-25 años), el deseo reproductivo, embarazo en curso, el grado, características de la lesión del cuello uterino y los antecedentes terapéuticos previos.

Tan importante como el diagnóstico de LIE son la falta de acceso a la atención hospitalaria y la pobreza que impactan en el acceso al tratamiento y seguimiento a largo plazo, los cuales se ven frecuentemente obstaculizados por aspectos geográficos, culturales, educativos y socioeconómicos, lo que representa un factor de riesgo adicional para ser considerado.

Pregunta N°2

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

La conducta más apropiada para el manejo de las LIE de bajo grado es el seguimiento dada su elevada tasa de regresión espontánea (90% a los 3 años en mujeres jóvenes y 60% en mujeres en edad reproductiva).

No requiere tratamiento, especialmente en mujeres jóvenes <30 años. Preferible

Su diagnóstico en muestra endocervical citológica o histológica no modifica la conducta cuando existe correlación colpo-citohistológica (CCH).

¿Cómo se realiza el seguimiento?

El seguimiento es cito-colposcópico semestral por 2 años, reevaluar la lesión cumplido ese plazo para determinar conducta. De contar con test molecular es recomendable realizarlo cada 12 meses en población de más de 30 años.

La tipificación viral no tiene ningún rol en la decisión de terapéutica vs. seguimiento.

En pacientes de menos de 30 años, la prueba de HPV no es recomendable por su elevada tasa de

positividad (86%), lo cual le resta especificidad para el diagnóstico de lesión precursora.

¿En qué casos decidiría el tratamiento?

- Lesiones con discordancia colpo-citohistológica (especial atención a situaciones de citología de alta sospecha).
- Agravamiento de la lesión en los controles citocolposcópicos.
- En pacientes con diferentes estados de inmunosupresión el tratamiento debe ser considerado sobre la base del contexto individual de la paciente.
- Falta de adherencia al seguimiento.
- Mujeres mayores de 30 años con lesiones que abarcan los 4 cuadrantes por su coexistencia con lesión de alto grado de hasta el 10%.

Nota 1: si bien el condiloma acuminado no es estrictamente una lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), constituye una indicación de tratamiento, porque cuando se localiza en cuello y/o vagina, a cualquier edad, debe ser tratado para disminuir la infectividad y posible diseminación viral. Además de constituir una causa de discordancia CCH, habiendo evidencia de diagnóstico de una lesión intraepitelial escamosa de alto grado (SIL AG) subyacente ocasionalmente.

Nota 2: no existen pautas específicas en la literatura respecto a los criterios necesarios para definir persistencia de lesiones que permitan definir la necesidad de tratamiento.

¿Cuáles considera son las indicaciones de biopsia ampliada en este grupo?

Se indica biopsia ampliada ante discordancia colpo-citohistológica con sospecha de mayor lesión, LIE bajo grado histológico precedidas por citología ASC-H+, H-SIL o AGC, dado el mayor riesgo de CIN 2+ a 5 años.

Esta indicación debe ser cuidadosamente evaluada en población <25 años.

Pregunta N°3

¿Cuáles considera la o las conductas de manejo ante lesiones intraepiteliales de alto grado?

Es recomendable el tratamiento de las LIE alto grado. Recomendado

En el CIN III el manejo estándar es la resección de acuerdo con la lesión colposcópica y el tipo de zona de transformación. Preferible

Tanto los tratamientos destructivos como escisionales son aceptables en las LIE de alto grado, pero se recomienda el tratamiento escisional, ya que permite la evaluación histológica de la pieza.

Podría indicarse tratamiento destructivo en pacientes que reúnan ciertos criterios:

- Lesiones pequeñas.
- Unión escamo-columnar visible.
- Endocérnix negativo.
- Concordancia colpo-citohistológica.

¿Existen poblaciones especiales de pacientes en las que sugeriría alguna conducta diferencial?

Las poblaciones para considerar son el embarazo y las mujeres <25 años.

Durante el embarazo, en ausencia de sospecha de invasión, la conducta es el seguimiento cito-colposcópico. Es recomendable reevaluar cito-colposcópicamente luego de las 6 semanas posparto.

Los procedimientos escisionales son recomendables solo ante sospecha de invasión.

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

¿Existe alguna indicación para el uso de esquemas de una sola visita, obviando la biopsia dirigida?

Los esquemas de visita única son solo considerables en centros especializados y bajo estricto monitoreo de resultados. En nuestro medio,

debemos optimizar el trípole diagnóstico citocolpohistológico.

En el contexto de programas organizados de países de bajos recursos, "screen and treat" (tamizar y tratar) como esquema de única visita es una opción aceptable. También podrían hacerse en lugares de recursos medios cuando la sospecha colposcópica es muy alta y/o tenga antecedentes de citologías ASC-H y lesión visible, ante la imposibilidad de completar el trípole diagnóstico.

Pregunta Nº4

¿Cuál considera es el rol actual de la conización quirúrgica clásica y la histerectomía en el tratamiento de una lesión intraepitelial de cuello?

La indicación actual de la clásica conización quirúrgica se limita a la sospecha de invasión y la patología glandular, sin embargo, este criterio debe ser adaptado a la disponibilidad de recursos técnicos y humanos.

En la actualidad, si bien se ha sugerido que el volumen del espécimen es menor en los conos por radiofrecuencia vs. quirúrgicos, la realización de una conización con asa o microaguja de L no se encuentra contraindicada en manos expertas y garantizando una pieza quirúrgica satisfactoria. Respecto de la histerectomía, no es considerada un tratamiento primario del SIL de AG y sería solo considerable en lesión glandular evidenciable en la pieza de conización (adenocarcinoma in situ) teniendo en cuenta la paridad y edad de la paciente y cuando no es posible técnicamente un nuevo procedimiento escisional en lesiones de AG.

Pregunta Nº5

Respecto de los tratamientos ablativos o destructivos utilizados para el tratamiento de lesiones intraepiteliales, ¿qué opciones considera válidas en la actualidad? De indicarlos, ¿cuáles son los criterios de selección de pacientes?

Los tratamientos destructivos utilizados actualmente son la crioterapia, la electrofulguración y el

láser. Los dos primeros son los de mayor difusión en nuestro medio.

Los criterios de selección de pacientes son:

- Zona de transformación tipo I.
- Concordancia cito-colpohistológica.
- Ausencia de sospecha de patología glandular y/o invasora.
- Posibilidad de seguimiento.

Estos no deben ser indicados en recurrencias postratamientos del SIL.

¿Existe un rol de estas terapias en pacientes con lesiones de alto grado?

Los métodos destructivos y escisionales presentan una eficacia terapéutica comparable, alrededor del 90% con los adecuados criterios de selección.

Los tratamientos escisionales, por el espécimen histológico que brindan, son de elección. Preferible

Los tratamientos ablativos son aceptables ante estrictos criterios de selección. Es importante enfatizar que el éxito del tratamiento depende más de la adecuada selección previa de la paciente que del método utilizado en sí mismo.

Pregunta N°6

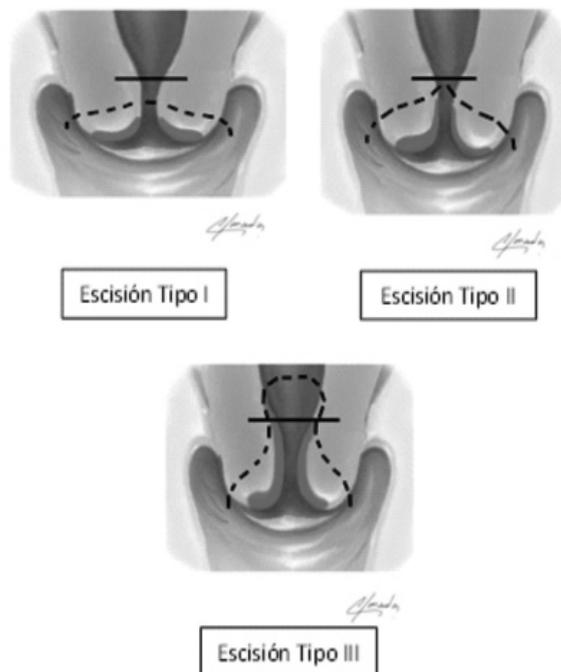
Con relación a los aspectos técnicos de los tratamientos por radiofrecuencia, ¿cuáles son sus recomendaciones respecto del manejo de la pieza operatoria? ¿Cuáles son los tipos de resecciones recomendados en la actualidad y sus indicaciones? ¿Cuáles son sus recomendaciones respecto del manejo de los márgenes quirúrgicos en procedimientos escisionales?

- Aspectos técnicos para considerar al momento de las resecciones
- Minimizar el efecto térmico aplicando la intensidad de corte/coagulación suficiente en relación con el electrodo por emplear.
- En lo posible, practicar escisiones en pieza única.
- Preservar la pieza en formol a la brevedad,

fijada en formol al 10% en cantidad adecuada (volumen 3 veces mayor al tamaño de la pieza como mínimo).

- Reparar indicando con marcación horaria su posición.
- Remitir la claramente rotulada, y con formulario con datos personales y clínicos.

Tipos de escisiones incorporadas por la Clasificación colposcópica IFCPC 2011



- Tipo I: resección sobre la ZT I, exocervical. Resección suficiente de 8 mm de longitud.
- Tipo 2: resección de ZT 2 que involucra endocérnix pero con UEC visible, mediante asa o aguja (infrecuentemente con bisturí). La longitud del espécimen acorde con el límite distal de la lesión.
- Tipo 3: resección de ZT3 que involucra endocérnix con UEC no visible con asa, aguja LEEP o bisturí. La longitud del espécimen 20 mm. Recomendable para el diagnóstico de microinvasión, patología glandular o con procedimientos escisionales previos.

Gráfico 1. Tipo de resecciones establecidas por la Clasificación de la Federación Internacional de Colposcopia y patología del Tracto Genital Inferior (IFCPC), Río de Janeiro, 2011.

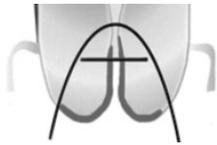
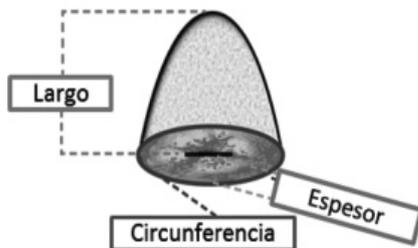


Gráfico 2. Resección de tipo 3. Nomenclatura recomendada para referenciar las resecciones en tratamientos escisionales. Adaptado de Bornstein. Colposcopy Terminology. Obstet Gynecol 2012.



Manejo de márgenes quirúrgicos: los márgenes quirúrgicos comprometidos representan un factor predictor de recurrencia, especialmente el endocervical. Sin embargo, un elevado porcentaje de estas pacientes no desarrollará recurrencia, por lo tanto, es preferible el seguimiento estricto citocolposcópico y de estar disponible la realización del test molecular a los 6 o 12 meses. El adecuado seguimiento permitirá el diagnóstico oportuno de eventual persistencia o recurrencia.

Pregunta Nº7

Riesgos demostrados por los diferentes tratamientos de las lesiones intraepiteliales

Impacto en la vida reproductiva

Históricamente, los riesgos obstétricos han sido reportados con relación a la clásica conización quirúrgica, con un mayor riesgo de parto prematuro (<32-34 y <28-30 semanas), mayor índice de cesáreas, rotura prematura de membranas, bajo peso al nacer (<2000 g) y mortalidad perinatal. La evidencia más actualizada disponible surge de estudios retrospectivos, revisiones y 2 metaa-

nálisis, que reportan el incremento de los riesgos obstétricos con relación a todos los tratamientos escisionales, no solo la clásica conización, en variable magnitud.

Se ha reportado la relación directa entre la proporción o volumen de tejido escindido, el número de procedimientos practicados y los riesgos obstétricos, así como la reducción en el número de semanas de edad gestacional en relación con la dimensión de la escisión.

Debemos considerar el potencial impacto reproductivo de todos los métodos escisionales reservándolos para el manejo de LIE de alto grado, seleccionando criteriosamente el tipo de escisión efectuando un tratamiento suficiente y minimizando su impacto reproductivo.

Pregunta Nº8

¿Cuál es su opinión acerca del rol del CIN 2 como lesión precursora? Implicancias y recomendaciones del uso del LAST project, indicaciones actuales del uso de biomarcadores, perspectivas futuras.

La entidad precursora del CCU es el H-SIL (CIN 2 y 3). Sin embargo, la pobre reproducibilidad del CIN2 (43%) y la evidencia sobre altas tasas de regresión, entre 52%-74% en mujeres jóvenes y en tiempo variable, lo posicionan como un grupo de lesiones de comportamiento biológicamente heterogéneo que agrupa bajo la misma categoría a transitorias y otras que son verdaderos precursores de CCU. Ambas situaciones podrían ser correctas; el CIN2 puede corresponder a una verdadera lesión precursora (infección transformante) o a una simple infección transitoria. La mayoría de los autores coincide en que el CIN2 es más parecido al CIN1 que al CIN3, con respecto a su historia natural y a sus aspectos morfológicos. Sin embargo, esto no sería así, por ejemplo, en los casos de CIN2 asociados a HPV 16; en estos casos, los autores encuentran una mayor capacidad de progresión a CIN3 y una mayor asociación con CIN3 en la biopsia ampliada, que en los CIN2 asociados a otros virus de alto riesgo.

El LAST project homologa la nomenclatura citológica e histológica en una clasificación dual y paralela que involucra las lesiones anogenitales, representada por los términos LSIL/HSIL, con las denominaciones específicas para cada localización. Este abordaje dual intenta reflejar el comportamiento biológico de las lesiones y clarificar la comunicación interdisciplinaria.

Gran implicancia clínica tiene la incorporación de la P16 como biomarcador, ya que permitiría revelar el verdadero comportamiento biológico de CIN2, posibilitando la toma de decisiones clínicas con certeza. Es recomendable la P16 ante la falta de acuerdo diagnóstico y la ambigüedad entre HSIL y situaciones que la imitan.

El proyecto LAST recomienda utilizar la p16 en forma rutinaria frente a un diagnóstico de CIN2 con técnica de rutina (coloración con hematoxilina-eosina). Si la p16 resulta positiva, se considera H-SIL y si es negativa, L-SIL o patología no asociada a infección por HPV. No se recomienda utilizar p16 de rutina frente a diagnósticos morfológicos de CIN1 y CIN3.

Debe evitarse su utilización por fuera de estas recomendaciones con el objetivo de evitar el sobrediagnóstico/tratamiento. Hasta el momento no existe evidencia de que la asociación con otros marcadores incremente su sensibilidad y especificidad. En un futuro cercano la incorporación de estos conceptos proporcionará modificaciones en las guías de manejo clínico de gran impacto.

¿Es el CIN III una lesión que plantea dificultades diagnósticas al patólogo en la práctica cotidiana?

Con respecto al CIN3, la reproducibilidad es de al menos el 90% y la dificultad diagnóstica podría relacionarse con los cambios atróficos. El CIN3 es el diagnóstico más reproducible dentro de las lesiones intraepiteliales escamosas, con una buena reproducibilidad diagnóstica entre patólogos. Las dificultades se pueden plantear con metaplasias inmaduras y atrofia; en estos casos, también se recomienda el uso de p16 para diagnóstico diferencial.

¿Cuáles son sus recomendaciones para el envío a patología de una pieza de biopsia ampliada?

Las recomendaciones para el envío a patología de una biopsia ampliada son: una vez resecada, la pieza debe ser reparada de acuerdo con el método de elección del grupo de trabajo y correctamente fijada en formol al 10%, en un recipiente adecuado, de acuerdo con el material resecado. El material debe llegar al laboratorio de patología con los datos clínicos y colposcópicos correspondientes y los antecedentes de la paciente (resultados de las citologías y biopsias previas).

Pregunta N°9

En el contexto del manejo del adenocarcinoma in situ, ¿cuáles son las recomendaciones terapéuticas?, ¿existe algún rol de la radiofrecuencia?

El diagnóstico se hace en pieza de biopsia ampliada (conización). La hysterectomía es el tratamiento preferible. Preferible.

La escisión cono-cilindro es aceptable como conducta siempre que los márgenes quirúrgicos sean negativos. De ser positivos ACIS o CIN en márgenes, legrado endocervical (LEC) (+) asociado al procedimiento es recomendable un nuevo procedimiento escisional, o eventual hysterectomía total dado el mayor riesgo de enfermedad residual, recurrente y asociación con invasión ante márgenes positivos vs negativos (52%, 20% y 5% vs. 20%, 2,6% y 0,7%).

Es inaceptable la conducta conservadora con márgenes positivos. Inaceptable

Actualmente, la decisión y aplicación de la radiofrecuencia en escisiones cono-cilíndricas en manos expertas (criterios sobre manejo de pieza quirúrgica disponibles en pregunta 4) con márgenes libres y que provean un "espécimen intacto que permita una adecuada interpretación anatomopatológica" no constituye una contraindicación, siendo aceptable en dichas condiciones.

Pregunta Nº10

¿Cuál considera la metodología de seguimiento de la lesión intraepitelial de alto grado tratada más apropiada en la actualidad?, rol del test de HPV en el seguimiento.

El riesgo de recurrencia a 5 años postratamiento para CIN 2+ oscila entre el 5% y 16% y el riesgo de CCU en esta población se incrementa entre 2 a 5 veces por hasta 20 años; es relevante garantizar el seguimiento a largo plazo.

El esquema de seguimiento recomendado es citocolposcópico cada 6 meses por dos años y posterior seguimiento por 20 años según esquema habitual.

La aplicación del co-test es preferible, aunque no disponible en todos los ámbitos.

El uso de test HPV ("test de cura"), con mayor sensibilidad y valor predictivo negativo (VPN) (95% y 99% respectivamente) que la citología y los márgenes quirúrgicos como predictores de recaída, permite estratificar a la población de acuerdo con el riesgo de la recurrencia, siendo de elección su incorporación al seguimiento. El riesgo de CIN 2+ a 5 años reportado con 2 co-test postratamiento es del 1%, dicha reducción del riesgo permitiría ampliar los intervalos de seguimiento.

Pregunta Nº11

¿Existe algún rol de la vacunación contra virus de HPV en el contexto del manejo de pacientes con lesiones intraepiteliales?

Las vacunas actualmente disponibles en el mercado son preventivas, no terapéuticas. No obstante, estudios bien conducidos encontraron una disminución significativa en las recaídas de lesiones de alto grado en pacientes que fueron vacunadas inmediatamente después del tratamiento. Otros autores encontraron que la vacunación disminuía las recidivas y también otras lesiones asociadas a HPV del tracto anogenital.

Los datos de eficacia en población con tratamientos previos provienen del análisis retrospectivo de la población de los estudios aleatorizados de eficacia que permitieron la aprobación de las

vacunas para HPV. Un estudio no aleatorizado reportó un riesgo de recurrencia del 2,5% vs. 8,5% para las vacunadas y no vacunadas, respectivamente.

Hasta ahora no contamos con estudios prospectivos aleatorizados, doble ciego para valorar la eficacia de la vacunación en esta instancia.

La vacunación postratamiento de mujeres puede resultar de valor por:

- La vulnerabilidad inmunológica que posibilitó el desarrollo de H-SIL.
- La evidencia de nuevas infecciones postratamiento y su persistencia en relación con la edad.
- El riesgo de CCU hasta por 20 años.
- Los potenciales riesgos obstétricos de sucesivas escisiones.

Pregunta Nº12

Recomendaciones al momento de indicar un tratamiento escisional ambulatorio: ¿existe alguna preparación previa recomendada?, indicaciones pre y posoperatorias, implicancias legales, infraestructura recomendada, aspectos técnicos del equipamiento, consentimiento informado.

Recomendaciones preoperatorias

- Efectuar en fase folicular o posdeprivación hormonal.
- Tratar ITS asociadas y/o infecciones endógenas.
- Evaluar alergia a anestésicos locales o anti-sépticos, trastornos de coagulación y uso de anticoagulantes/antiagregantes, evaluar riesgos en usuarias de marcapasos/desfibriladores y neuroestimuladores.
- Profilaxis antitetánica: actualizar si corresponde.
- Profilaxis posoperatoria: considerada herida limpia contaminada (infección herida entre 6-9%), no recomendada rutinariamente ante ausencia de evidencia de beneficios.

Recomendaciones posoperatorias: evitar relaciones sexuales, inmersión y tampones por 30 días. Informar pautas de alarma.

Infraestructura recomendada y aspectos técnicos

- Efectuar en consultorios/quirófanos con equipamiento acorde con normas de seguridad eléctrica (aislamiento del paciente y personal, accesorios aislantes, placa de retorno), asepsia y evacuación de humo.
- Evitar antisépticos inflamables y ambientes enriquecidos con O₂.
- Disponer del equipamiento necesario para efectuar el procedimiento y capacidad de resolver las complicaciones que puedan surgir de este (alergia a los medicamentos utilizados, hemorragia, etc.).

Se recomienda realizar el procedimiento en un consultorio/sala de procedimiento ubicada en un medio institucional.

Aspectos técnicos del equipamiento

- Lugar físico adecuado.
- Debe hacerse bajo control colposcópico.
- Colposcopio con una distancia focal no menor de 24 cm.
- Utilizar espéculos y separadores laterales para

vagina revestidos en material aislante (por ejemplo, teflón).

- Disponer de asas de distintos tamaños, electrodos de esfera para hemostasia.
- Aspirador de humo con filtro para virus.
- Equipo especial para anestesia del cuello (p. ej., jeringas de Carpule con agujas de Potocky o similares).
- Hemostáticos como solución de Monsel, gases, etc.

Consentimiento informado: escrito, incluyendo detalle del procedimiento, eficacia, complicaciones, beneficio y secuelas a corto/largo plazo y alternativas terapéuticas, si existieran, riesgos de la omisión terapéutica. De acuerdo con las directivas de la Superintendencia de Servicios de Salud de la Nación, el consentimiento informado es obligatorio, conforme a la Ley N° 26.529 modificada por la Ley N° 26.742, en los casos de internación, intervención quirúrgica, procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos y procedimientos que implican riesgos según lo determine la reglamentación de ley. Por lo tanto, todos los procedimientos terapéuticos quedan englobados dentro de la obligación de tenerlo.

Referencias bibliográficas

Introducción

- ACCP (Alliance for Cervical Cancer Prevention) Cervical Cancer Prevention FACT SHEET. Recent Evidence on Cervical Cancer Screening in Low-Resource Settings. Mayo 2011. Disponible en: <http://www.alliancecxa.org/english/publications.html>
- Almonte M, Murillo R, Sánchez GI, Jerónimo J, Salmerón J, Ferreccio C, Lazcano-Ponce E, Herrero R. New paradigms and challenges in cervical cancer prevention and control in Latin America. *Salud Pública Mex* 2010; 52:544-559.

- Bruni L, Barrionuevo-Rosas L, Serrano B, Brotons M, Cosano R, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S, Castellsagué X. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Argentina. Summary Report 2014-03-17.
- World Health Organization, Department of Reproductive Health and Research and Department of Chronic Diseases and Health Promotion Comprehensive cervical cancer control. A guide to essential practice. Publicación ocasional World Health Organization. ISBN-13 9789243547008 - ISBN-10 9243547003-2007.

Pregunta Nº1

- Adler D. The Impact of HAART on HPV-Related Cervical Disease. *Curr HIV Res* 2010; 8(7):493-497.
- Asiaf A, Ahmad ST, Mohammad SO, Zargar MA. Review of the current knowledge on the epidemiology, pathogenesis, and prevention of human papillomavirus infection. *Eur J Cancer Prev* 2014 May; 23(3):206-24.
- Bosch FX, Lorincz A, Muñoz N, CJLM Meijer, KV Shah. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55:244-65.
- Chagas BS, Gurgel AP, da Cruz HL, Amaral CM, Cardoso MV, Silva Neto Jda C, da Silva LA, de Albuquerque EM, Muniz MT, de Freitas AC. An interleukin-10 gene polymorphism associated with the development of cervical lesions in women infected with Human Papillomavirus and using oral contraceptives. *Infect Genet Evol* 2013 Oct; 19:32-7.
- Green J, Berrington de Gonzalez A, Smith JS, Franceschi S, Appleby P, Plummer M, Beral V. Human papillomavirus infection and use of oral contraceptives. *Br J Cancer* 2003 Jun 2; 88(11):1713-20.
- Jensen KE, Schmiedel S, Frederiksen K, Norrild B, Iftner T, Kjær SK. Risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse in relation to smoking among women with persistent human papillomavirus infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012 Nov; 21(11):1949-55.
- Khan MJ, Castle PE, Lorincz AT, Wacholder S, Sherman M, Scott DR, Rush BB, Glass AG, Schiffman M. The elevated 10-year risk of cervical precancer and cancer in women with human papillomavirus (HPV) type 16 or 18 and the possible utility of type-specific HPV testing in clinical practice. *J Natl Cancer Inst* 2005 Jul 20; 97(14):1072-9.
- Madeleine M, Finch J, Lynch C y cols. HPV-Related Cancers After Solid Organ Transplantation in the United States. *American Journal of Transplantation* 2013; 13:3202-3209.
- Moodley M, Moodley J, Chetty R, Herrington CS. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review. *Int J Gynecol Cancer* 2003 Mar-Apr; 13(2):103-10.
- Nogara PR, Manfroni LA, Consolaro ME. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia grade II or worse in women with a persistent low-grade squamous intraepithelial lesion seen by Papanicolaou smears. *Arch Gynecol*

Obstet 2013 Nov; 288(5):1125-30.

- Roura E, Castellsagué X, Pawlita M y cols. Smoking as a major risk factor for cervical cancer and pre-cancer: Results from the EPIC cohort. *Int J Can* 2014; 135(2):435-466.
- Syrjänen K. New concepts on risk factors of HPV and novel screening strategies for cervical cancer precursors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29(3):205-21.
- Uchimura NS, Ribalta JC, Focchi J, Simoes MJ, Uchimura TT, Silva ES. Evaluation of Langerhans' cells in human papillomavirus-associated squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2004; 31(4):260-2.
- Watson M. Burden of Cervical Cancer in the United States, 1998-2003. *Cancer* 2008; 113(10):2855.

Pregunta Nº2

- Apgar BS, Kittendorf AL, Bettcher CM, Wong J, Kaufman AJ. Update on ASCCP consensus guidelines for abnormal cervical screening tests and cervical histology. *Am Fam Physician* 2009 Jul 15; 80(2):147-55.
- Burks HR, Smith KM, Wentzensen N, Tenney M, Tuller E, Moxley K, Mathews C, Dunn ST, Wang SS, Gold MA. Risk of cervical intraepithelial neoplasia 2+ among women with a history of previous treatment for cervical intraepithelial neoplasia: ASCUS and LSIL Pap smears after treatment. *J Low Genit Tract Dis* 2011 Jan; 15(1):11-4.
- Elit L, Levine MN, Julian JA, Sellors JW, Lytwyn A, Chong S, Mahony JB, Gu C, Finch T, Zeferino LC. Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia: a randomized trial in Canada and Brazil. *Cancer* 2011 Apr 1; 117(7):1438-45. doi: 10.1002/cncr.25635. Epub 2010 Nov 8.
- Ferenczy A y cols. Management of patients with High Grade Squamous Intraepithelial Lesions. *Cancer Supplement* 1995 Nov 15; 76(10).
- Forman D, de Martel C, Lacey CJ, Soerjomataram I, Lortet-Tieulent J, Bruni L, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Plummer M, Franceschi S. Global burden of human papillomavirus and related diseases. *Vaccine* 2012 Nov 20; 30 Suppl 5:F12-23.
- Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP, Prado JM y cols. Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus in woman from a high risk area for cervical cancer. *J Infect Dis* 1999; 180:1415-23.

- Gage JC, Duggan MA, Nation JG y cols. Comparative risk of high-grade histopathology diagnosis following a CIN 1 finding in endocervical curettage vs. cervical biopsy. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 17:137-141.
- Ho GY, Bierman R, Beardlesley L y cols. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *N Engl J Med* 1998; 338:423-8.
- Huchko M, Korn A y cols. Gynecologic Care of HIV-Infected Women. *The Global Library of Women's Medicine* (ISSN: 1756-2228) 2008; DOI 10.3843/GLOWM.10031.
- Katki HA, Gage JC, Schiffman M y cols. Follow-up testing after colposcopy: Five year risk of CIN 2+ after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 5:S69-S77.
- Massad L, Einstein M, Warner K y cols. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17:S1-S27.
- Monteiro DL, Trajano AJ, Russomano FB, Silva KS. Prognosis of intraepithelial cervical lesion during adolescence in up to two years of follow-up. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010 Aug; 23(4):230-6. Epub 2010 May 14.
- Moscicki AB, Ma Y, Wibblesman C y cols. Regression of low-grade squamous intraepithelial lesions in Young women. *Lancet* 2004; 364:1678-1983.
- Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ y cols. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001; 358:1782-1783.
- Schlecht NF, Platt RW, Duarte-Franco E y cols. Human papillomavirus infection and time to progression and regression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:1336-1343.
- Vander M, Edlund K, Gustafsson A y cols. Human papillomavirus infection is transient in young women: A population based cohort study. *J Infect Dis* 1995; 171:1026-30.
- WHO/ICO information center of hpv and cervical cancer (HPV information center). Human papillomavirus and related cancers in the world. Summary Report 2010.
- Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis* 2007 Oct; 11(4):201-22.

Pregunta N°3

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 140: management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors. *Obstet Gynecol* 2013 Dec; 122(6):1338-67.
- Apgar BS, Kittendorf AL, Bettcher CM, Wong J, Kaufman AJ. Update on ASCCP consensus guidelines for abnormal cervical screening tests and cervical histology. *Am Fam Physician* 2009 Jul 15; 80(2):147-55.
- Bosch X, Broker T, Forman D. *Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases*. *Vaccine* 2013; 31S(8):1-31.
- Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol* 2009 Jan; 113(1):18-25.
- Colposcopy and Programme Management NHSCCP 2010. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. Second Edition. Disponible en: <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/publication-topics.html>.
- Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 436: evaluation and management of abnormal cervical cytology and histology in adolescents. *Obstet Gynecol* 2009 Jun; 113(6):1422-5.
- Hunter M, Monk B, Tewari K. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199(1):3-9.
- Kim K, Kang SB, Chung HH, Lee TS, Kim JW, Park NH, Song YS. Value of second pass in loop electrosurgical excisional procedure. *J Korean Med Sci* 2009 Feb; 24(1):110-3.
- Leguevaque P, Motton S, Decharme A, Soulé-Tholy M, Escourrou G, Hoff J. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *Eur J Surg Oncol* 2010 Nov; 36(11):1073-9.
- Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Dec 4; 12:CD001318. doi: 10.1002/14651858.CD001318.pub3.
- Massad L, Einstein M, Huh W. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17(1):S1-S27.
- McAllum B, Sykes P, Sadler L y cols. Is the treatment of

CIN 2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:478.e1-7.

- Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S y cols. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. *Obstet Gynecol* 2010; 116(6):1373-80.
- Numnum TM, Kirby TO, Leath CA 3rd, Huh WK, Alvarez RD, Straughn JM Jr. A prospective evaluation of "see and treat" in women with HSIL Pap smear results: is this an appropriate strategy? *J Low Genit Tract Dis* 2005 Jan; 9(1):2-6.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW y cols. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012; 62(3):147-72.
- Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL. Management of histologic abnormalities of the cervix. *Am Fam Physician* 2006 Jan 1; 73(1):105-12.
- TOMBOLA Group. Biopsy and selective recall compared with immediate large loop excision in management of women with low grade abnormal cervical cytology referred for colposcopy: multicentre randomised controlled trial. *BMJ* 2009 Jul 28; 339:b2548.
- Ueda M, Ueki K, Kanemura M, Izuma S, Yamaguchi H, Nishiyama K, Tanaka Y, Terai Y, Ueki M. Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2006 Apr; 101(1):143-6.

Pregunta N°4

- Bean S, Kurtycz D, Colgan T. Recent developments in defining microinvasive and early invasive carcinoma of the uterine cervix. *J Low Genit Tract Dis* 2011; 15(2):146-157.
- Fan Q, Tay SK, Shen K, Zhonghua Fu, Chan Ke, Za Zhi. Loop electrosurgical excision procedure: a valuable method for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Chinese Journal of Obstet and Gynecology* 2001 May; 36(5):271-4.
- Kesic V, Dokic M, Atanackovic J y cols. Hysterectomy for Treatment of CIN. *J Low Genit Tract Dis* 2003; 7(1):32-35.
- Manivasagam R, Flynn PM, Bolger BS. Hysterectomy for abnormal cervical cytology following treatment for cervical intra-epithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol* 2004 Jan; 24(1):72-3.
- Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A, Dickinson

HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Dec 4; 12:CD001318. doi: 10.1002/14651858.CD001318.pub3.

- Massad L, Einstein M, Huh W. 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17(1):S1-S27.
- Salani R, Puri I, Bristow R. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: A metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margins status. *J of Obstet Gynecol* 2009; 182:e1-e5.
- Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis* 2007 Oct; 11(4):223-39.

Pregunta N°5

- Castro W, Gage J, Gaffikin L, Ferreccio C, Sellors J, Sherris J, Blumenthal P. Effectiveness, Safety, and Acceptability of Cryotherapy: A Systematic Literature Review. Alliance for Cervical Cancer Prevention (ACCP) Copyright © 2003, Engender Health, IARC.
- Chumworathayi B, Thinkhamrop J, Blumenthal PD, Thinkhamrop B, Pientong C, Ekalaksananan T. Cryotherapy for HPV clearance in women with biopsy-confirmed cervical low-grade squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2010 Feb; 108(2):119-22.
- Fallani MG, Penna C, Fambrini M, Marchionni M. Laser CO2 vaporization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: a long-term follow-up series. *Gynecol Oncol* 2003 Oct; 91(1):130-3.
- Martin-Hirsch P, Paraskevaidis E, Bryant A y cols. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 Dec 4; 12:CD001318.
- Ostoji DV, Vrdoljak-Mozetic D, Stemberger-Papi S, Finderle A, Eminovi S. Cervical cytology and HPV test in follow-up after conisation or LLETZ. *Coll Antropol* 2010 Mar; 34(1):219-24.
- Pierce JG Jr, Bright S. Performance of a colposcopic examination, a loop electrosurgical procedure, and cryotherapy of the cervix. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2013 Dec; 40(4):731-57.

- Prendiville W. The treatment of CIN: what are the risks? *Cytopathology* 2009, 20, 145-153.
- WHO Guidelines for Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia 2-3 and Adenocarcinoma in situ: Cryotherapy, Large Loop Excision of the Transformation Zone, and Cold Knife Conization. Geneva: World Health Organization. 2014. screening.iarc.fr/doc/9789241506779_eng.pdf.

Pregunta N°6

- Bornstein J, Bentley J, Bösze P y cols. 2011 Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol* 2012; 120:166-172.
- Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter W. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 11(8):985-993.
- Petry K. Management options for cervical intraepithelial neoplasia. *Best Pract Res Cl Obstet Gynaecol* 2011; 25:641-651.
- Tatti S, Bornstein J, Preniville W. Colposcopy: A global Perspective. Introduction of the New IFCPC Colposcopy Terminology. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2013; 40:235-250.

Pregunta N°7

- Arbyn M, Kyrgiou M, Simoens C. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337:a1284.
- Bewis K, Biggio J. Cervical conization and the risk preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205(1):19-27.
- Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P y cols. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical cancer: systematic review and metaanalysis. *Lancet* 2006; 367:489-498.
- Van Hentenryck M, Noel JC, Simon P. Obstetric and neonatal outcome after surgical treatment of cervical dysplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012; 162:16-20.

Pregunta N°8

- Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, Trunk MJ, Keller T, Ridder R, for the European CINtec Histology Study Group. Conjunctive p16INK4a Testing Significantly Increases Accuracy in Diagnosing High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Am J Clin Pathol* 2010; 133:395-406.
- Castle PE, Cox JT, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon

D. Factors influencing histologic confirmation of high-grade squamous intraepithelial lesion cytology. *Obstet Gynecol* 2008; 112(3):637-45.

- Darragh T, Colgan T, Cox J y cols. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136:1267.
- Darragh TM, Colgan T, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC, for members of the LAST Project Work Groups The Lower Anogenital Squamous Terminology. Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012; 136:1-32.
- Stoler MH, Schiffman M. Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance-Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion Triage Study (ALTS) Group. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001; 285(11):1500-5.
- von Knebel Doeberitz M, Reuschenbach M, Schmidt D, Bergeron C. Biomarkers for cervical cancer screening: the role of p16INK4a to highlight transforming HPV infections. *Expert Rev Proteomics* 2012; 9(2):149-163.
- Waxman A, Chelmow D, Darragh T y cols. Revised Terminology for Cervical Histopathology and Its Implications for Management of High-Grade Squamous Intraepithelial Lesions of the Cervix. *Obstet Gynecol* 2012 Dec; 120(6):1465-1471.

Pregunta N°9

- Miroshnichenko G, Parva M, Holtz D y cols. Interpretability of Excisional Biopsies of the Cervix: Cone Biopsy and Loop Excision. *JLGTD* 2009; 13:10-12.
- Salani R, Puri I, Bristow R. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: A metaanalysis of 1278 patients evaluating the predictive value of conization margins status. *AJOG* 2009; 182:e1-e5.
- Van Hanegem N, Barrhoilet L, Nucci M y cols. Fertility-sparing treatment in younger women with adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol* 2012; 24:72-77.

- Wright T Jr, Massad L, Dunton C y cols. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women With Cervical Intraepithelial Neoplasia or Adenocarcinoma In Situ. *JLGT* 2007; 11:223-237.

Pregunta Nº10

- Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P y cols. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005; 99(3 Suppl. 1):S7-11.
- Bentley J y cols. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *JOGC* 2012; 284:1188-1202.
- Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Alonso I, Torné A, Rodriguez A, Fusté P, Castillo P, Nonell R, Abu-Lhiga N, Ordi J. Clinical, colposcopic and pathological characteristics of cervical and vaginal high-grade lesions negative for HPV by Hybrid Capture 2. *Gynecol Oncol* 2011 Sep; 122(3):515-20.
- Eltoum IA, Chhieng DC, Crowe DR, Roberson J, Jin G, Broker TR. Significance and possible causes of false-negative results of reflex human Papillomavirus infection testing. *Cancer* 2007 Jun 25; 111(3):154-9.
- Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B y cols. Five-Year Risk of Recurrence After Treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: Performance of HPV and Pap Cotesting in Posttreatment Management. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17:S78-S84.
- Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL y cols. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 125:500-7.
- Massad L, Einstein M, Warner K y cols. 2012 Updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors. *JLGTD* 2013; 17:S1-S27.
- Naryshkin S, Austin RM. Limitations of widely used high-risk human papillomavirus laboratory-developed testing in cervical cancer screening. *Drug Health Patient Saf* 2012; 4:167-172.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW y cols. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the prevention and

early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012; 62:147-172.

- Soutter WP, Butler JS, Tipples M. The role of colposcopy in the follow up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2006; 113:511-4.
- Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ* 2007; 335:1077.

Pregunta Nº11

- FUTURE II Study Group. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med* 2007 May 10; 356(19):1915-27.
- Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, Tang GW, Ferris DG, Steben M, Bryan J, Taddeo FJ, Raikar R, Esser MT, Sings HL, Nelson M, Boslego J, Sattler C, Barr E, Koutsky LA; Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease (FUTURE) I Investigators. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007 May 10; 356(19):1928-43.
- Joura E, Garland S, Paavonen J y cols. Effect of the human papillomavirus quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012; 344:e1401 doi:10.1136.
- Kang WD, Choi HS, Kim SM y cols. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patient with high-grade cervical intraepithelial neoplasia? *Gynecol Oncol* 2013; 130:264-268.
- Paavonen J, Naud P, Salmeron J y cols. Efficacy of HPV 16/18 AS04'adjuvant vaccine against infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): a final analysis of a double-blind randomized study in young women. *The Lancet* 2009 July 25; 379:301-313.
- Rositch AF, Soeters HM, Offut-Powell TN y cols. The incidence of human papillomavirus infection following treatment for cervical neoplasia. A systematic review. *Gynecol Oncol* 2014; 132:767-779.
- Szarewski A, Poppe WA, Skinner SR y cols. Efficacy of the human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women aged 15-25 years with and without serological evidence of previous exposure to HPV-16/18. *Int J Can* 2012; 131(1):106-116.

- Trottier H, Ferreira S, Thomann P y cols. Human Papillomavirus infection and reinfection in adult women: the role of sexual activity and natural immunity. *Cancer Res* 2010; 701:8569-8577.

Pregunta N°12

- Craciunas L, Tsampras N. A literature review of the current evidence for routine antibiotic prophylaxis after cervical tissue excisions. *J Obstet Gynaecol* 2014; Early online:1-6.
- Guía de procedimientos en ginecología 2009. Disponible en: www.colmed3.com.ar/frp/ginecologia.pdf
- Guidance notes on electrical safety in romos used for colposcopy and the safe use of electrosurgery for Iletz

procedures. NHSCSP Equipment Report 0401, December 2004.

- Resolución 561/2014 SUPERINTENDENCIA DE SERVICIOS DE SALUD Bs. As., 26/3/2014 Fecha de Publicación: B.O. 3/04/2014.
- Resolución 784/2014 SUPERINTENDENCIA DE SERVICIOS DE SALUD Bs. As., 29/4/2014 Fecha de Publicación: B.O. 6/05/2014.

Anexos

- Correo electrónico de invitación a los participantes.
- Cuestionario remitido a los participantes.

CONSENSO DE GINECOLOGÍA

“Manejo de las lesiones intraepiteliales histológicas de cuello uterino”

Presidenta: Dra. Myriam Perrotta, Jefa de Sección Ginecología Oncológica, Servicio de Ginecología Hospital Italiano de Buenos Aires.

Coordinador: Dr. Diego Häbich, Jefe de Sección Patología del Tracto Genital Inferior, Hospital Alemán Buenos Aires.

Estimados expertos, en primer lugar no podemos dejar pasar la oportunidad de agradecerles su voluntad de participar del desarrollo del presente consenso, el cual llega en un momento de cambios en nuestra especialidad. Este hecho plantea la necesidad de actualizar conceptos y armonizar criterios que permitan lograr un correcto balance entre el apropiado manejo de las lesiones precursoras y evitar el sobretratamiento, con el objetivo de minimizar los efectos adversos asociados a algunos tratamientos y lograr efectivamente la prevención del cáncer de cuello uterino.

Para lograr este objetivo apelamos a vuestra experiencia y capacidad de análisis de la literatura intentando generar un documento que sea de fácil interpretación y uso por parte de nuestros colegas. Hemos diseñado un set de 12 preguntas que consideramos abarcan los aspectos más importantes para considerar sobre este tema. Les solicitamos que las contesten de manera breve (no más de 10 renglones por pregunta) y desarrollen al final del documento un índice de referencias que permitan dar sustento bibliográfico a cada uno de vuestros postulados.

Si bien la pregunta número 8 está dirigida fundamentalmente a la patóloga del grupo de expertos (Dra. Maciel), quien desee puede contestarla o agregar algún aporte libremente.

Con la finalidad de lograr cierta uniformidad en las aseveraciones les solicitamos utilicen, cuando lo consideren necesario, 5 términos que serán de utilidad en la armonización de conceptos para desarrollar el documento definitivo. (ver tabla 1)

Finalmente, si ustedes consideran apropiado hacer alguna sugerencia respecto a áreas que consideren importantes y no estén representadas en el presente cuestionario, les solicitamos las envíen junto con sus respuestas a las siguientes direcciones de correo electrónico:

myriam.perrotta@hospitalitaliano.org.ar diegohabich@gmail.com

De todas maneras, y como se puede evidenciar en el reglamento que les fue remitido oportunamente, en la cesión correspondiente del congreso existe un espacio abierto para nuevas propuestas que serán incluidas en el documento.

La fecha tope de recepción de respuestas es el día lunes 4 de agosto del corriente, a fin de poder compaginar las opiniones de los expertos y escribir el documento que será presentado en el Congreso de FASGO en Tucumán.

Nuevamente, muchas gracias.

Dra. Myriam Perrotta

Dr. Diego Häbich

Cuestionario

- ¿Cuáles son los parámetros que en su opinión deben considerarse para ponderar el riesgo individual de una paciente de tener un cáncer de cuello uterino y establecer las conductas terapéuticas?
- ¿Cuál considera es la conducta de manejo más apropiada para una lesión intraepitelial de bajo grado? ¿Cómo se realiza el seguimiento? ¿En qué casos decidiría el tratamiento? Por último, ¿cuáles considera son las indicaciones de biopsia ampliada en este grupo?
- ¿Cuáles considera la o las conductas de manejo ante lesiones intraepiteliales de alto grado? ¿Existen poblaciones especiales de pacientes en las que sugeriría alguna conducta diferencial? ¿Existe alguna indicación para el uso de esquemas de una sola visita (ver y tratar), obviando la biopsia dirigida?
- ¿Cuál considera es el rol actual de la conización quirúrgica clásica y la histerectomía en el tratamiento de una lesión intraepitelial de cuello?
- Respecto de los tratamientos ablativos o destructivos utilizados para el tratamiento de lesiones intraepiteliales, ¿qué opciones considera válidas en la actualidad? De indicarlos, ¿cuáles son los criterios de selección de pacientes? ¿Existe un rol de estas terapias en pacientes con lesiones de alto grado?
- Con relación a los aspectos técnicos de los tratamientos por radiofrecuencia, ¿cuáles son sus recomendaciones respecto del manejo de la pieza operatoria? ¿Cuáles son los tipos de resecciones recomendados en la actualidad y sus indicaciones? ¿Cuáles son sus recomendaciones respecto del manejo de los márgenes quirúrgicos en procedimientos escisionales?

- Riesgos demostrados por los diferentes tratamientos de las lesiones intraepiteliales, impacto en la vida reproductiva.
- ¿Cuál es su opinión acerca del rol del CIN 2 como lesión precursora? Implicancias y recomendaciones del uso del LAST project, indicaciones actuales del uso de biomarcadores, perspectivas futuras. ¿Es el CIN III una lesión que plantea dificultades diagnósticas al patólogo en la práctica cotidiana? ¿Cuáles son sus recomendaciones para el envío a patología de una pieza de biopsia ampliada?
- En el contexto del manejo del adenocarcinoma in situ, ¿cuáles son sus recomendaciones terapéuticas?, ¿existe algún rol de la radiofrecuencia?
- ¿Cuál considera la metodología de seguimiento de la lesión intraepitelial de alto grado tratada más apropiada en la actualidad? Rol del test de HPV en el seguimiento.
- ¿Existe algún rol de la vacunación contra virus de HPV en el contexto del manejo de pacientes con lesiones intraepiteliales?
- Recomendaciones al momento de indicar un tratamiento escisional ambulatorio:
 - ¿Existe alguna preparación previa recomendada?
 - Indcaciones pre y posoperatorias.
 - Implicancias legales.
 - Infraestructura recomendada.
 - Aspectos técnicos del equipamiento
 - Consentimiento informado.



Cesárea a demanda

PRESIDENTE:

¹DR. DE LUCCA, ALBERTO - SOGIBA

COORDINADOR:

²DR. ORTIZ, AUGUSTO - CÓRDOBA

EXPERTOS:

³DRA. AMENABAR, SOFÍA - TUCUMÁN

DR. CASAVILLA, FLORENCIO - SOGIBA

⁴DR. SEBASTIANI, MARIO - SOGIBA

⁵DR. ZANUTTINI, EDGAR - ROSARIO

RESUMEN

Se define como parto por cesárea a petición de la madre a aquella operación cesárea que se realiza sin trabajo de parto iniciado y en ausencia de indicaciones maternas o fetales tradicionales.

PLANTEO

Las dificultades que plantea esta solicitud se ubican, por un lado, en los intereses de la medicina, que suele utilizar estrategias basadas en los riesgos biológicos tanto maternos como fetales. Por otro lado, hoy se suele aceptar e incluso estimular la práctica de la autonomía por parte de los pacientes basada en un asesoramiento adecuado de manera tal que puedan ejercer adecuadamente sus aspiraciones autónomas.

Riesgos: los riesgos potenciales de la cesárea por pedido materno comprenden:

- Internación materna más prolongada.
- Mayor riesgo de dificultad respiratoria para el neonato.
- Mayores riesgos de complicaciones en los embarazos posteriores: rotura uterina, trastornos adherenciales de la placenta e indicación de histerectomía por causas diversas.

Los beneficios potenciales (a corto plazo) de la cesárea a pedido programada en comparación con un parto vaginal programado (incluidas las mujeres que dan a luz por vía vaginal y las que requieren una cesárea durante el trabajo) son:

- Menor riesgo de hemorragia y transfusión.
- Menor número de complicaciones quirúrgicas.
- Disminución de la incontinencia urinaria durante el primer año después del parto.



1- Ex Presidente de SOGIBA. Coordinador Subcomisión de Salud Pública de SOGIBA

2- Profesor Adjunto Cátedra de Tocoginaeología I UCC. Secretario Gral de la SOGC

3- Ex profesora Titular de Obstetricia de la Facultad de Medicina de la UNT Ex Jefa de Unidad de Obstetricia de la Maternidad de Tucumán

4- Doctor en Medicina. División Tocoginecología del Hospital Italiano de Buenos Aires

5- Profesor de Obstetricia. Responsable Académico de Gineco-Obstetricia



Teniendo en cuenta el balance riesgo-beneficio, hay obstetras que consideran que se debe recomendar a las pacientes un plan para parto vaginal seguro y adecuado, en ausencia de indicaciones maternas o fetales que justifiquen una operación cesárea. También están aquellos, obstetras, que consideran que la cesárea programada, electiva, ofrece una alternativa segura para aquellas mujeres que desean tener uno o dos hijos, o frente a situaciones tales como los embarazos provenientes de métodos de fertilización asistida, organización del centro quirúrgico o características propias de la madre y el feto.

La mayoría de los obstetras sugiere que de programarse una operación cesárea, a solicitud materna, no se debería realizar antes de una edad gestacional de 39 semanas, con datación confiable.

Dichas cesáreas no deben estar motivadas por la indisponibilidad de tratamiento eficaz del dolor. La mayoría de los obstetras, sin embargo, coinciden en que la garantía de un tratamiento eficaz del dolor no es algo que se pueda asegurar en todos los niveles de atención de nuestro país.

Todos suelen coincidir en que el parto por cesárea a petición materna no es recomendable, especialmente para las pacientes que desean tener varios hijos, dado que los riesgos de placenta previa, acretismo e histerectomía grávido-puerperal aumentan con cada parto por cesárea.

INTRODUCCIÓN

Decidir cuándo y cómo incorporar las preferencias de la paciente en relación con el tipo de parto es un reto para los tocoginecólogos en práctica activa y para los sanitaristas y encargados de formular políticas obstétricas locales y nacionales. La obstetricia ha sido una especialidad en la que tradicionalmente se observaron los intereses de la madre y el feto. En la actualidad, en cambio, intervienen distintos intereses en el nacimiento,

donde además de los intereses de la madre y el feto, se agregan los intereses económicos, de planificación institucional, de formación del recurso humano, de disponibilidad de recursos para poder asistir a las madres en distintos escenarios.

Una creciente atención a las potenciales secuelas del suelo pelviano vaginal posparto, sumado al temor de algunas pacientes a las complicaciones y dolores del parto, han planteado la discusión de si el parto por cesárea sin indicaciones médicas tradicionales (maternas, fetales u ovulares) pueda ser preferido por las embarazadas y, en consecuencia, apropiadamente dado a algunas pacientes.

Así presentado, el parto por cesárea a petición materna se define como el parto por cesárea primaria anteparto, realizado por pedido materno y en ausencia de indicaciones médicas maternas, fetales u ovulares.

Hoy, las tasas de parto por cesárea en el mundo occidental están en los más altos niveles de la historia, con más de 1.300.000 (32,9% de todos los nacimientos) de partos por cesárea realizados en EE.UU. durante el año 2009¹. Nuestras estadísticas vitales muestran cifras similares con diferencias marcadas entre el hospital público y las pertenecientes al sector de obras sociales y prepagas. Estas diferencias se observan no solo por los aspectos socioeconómicos, sino también en los escenarios donde el parto se encuentra asistido por obstétricas o por obstetras con atención personalizada.

La incidencia de cesárea a demanda y su contribución al aumento general de la tasa de cesáreas no son bien conocidas pero se estima que el 2,5% de todos los nacimientos en los Estados Unidos son por cesárea a petición materna².

La operación cesárea a demanda no es una entidad clínica bien reconocida, y tampoco hay medios precisos para su detección en estudios de investigación o en registros institucionales.

Pocos estudios comparan directamente el tipo de parto previsto (es decir, el parto por cesárea a petición materna o parto vaginal planificado). No hay ningún ensayo clínico aleatorizado que haya

comparado la cesárea con el intento de parto para embarazos con feto único en presentación cefálica.

La mayor parte del conocimiento actual se basa en los análisis indirectos que comparan los partos por cesárea electiva sin trabajo de parto (sin una indicación específica) en lugar de un parto por cesárea a petición materna con la combinación de los partos vaginales y cesáreas no planeadas y de emergencia (en vez de partos vaginales planificados).

En la Conferencia sobre Parto por cesárea a petición materna (NIH, EE.UU, 2006) se revisó la literatura disponible y las opiniones de expertos en la materia y se concluyó en que la información disponible al comparar los riesgos y beneficios del parto por cesárea a petición materna y el parto vaginal planificado no proporciona una base para recomendar uno de los modos de la entrega².

Se identificó la mejor información disponible sobre los riesgos y beneficios de la cesárea por petición materna y el parto vaginal planificado a corto plazo y largo plazo (incluidas las mujeres que dan a luz por vía vaginal y las que requieren una cesárea durante el trabajo), tanto para la madre y su bebé. Como tal, la información no es de calidad a la hora de tener que dar un consentimiento informado sobre ambas estrategias.

Beneficios y riesgos de cesárea por solicitud materna en comparación con el parto vaginal programado

RESULTADOS MATERNOS

Los beneficios a corto plazo potenciales del parto vaginal planificado en comparación con el parto por cesárea planificada incluyen una menor prolongada internación de la madre, tasas de infección (endometritis, infecciones urinarias) más bajas, menos complicaciones anestésicas y mayores tasas de inicio de la lactancia².

Sin embargo, a los 3 meses y 24 meses después del parto, las tasas de lactancia no muestran diferencias según tipo de parto^{3,4}.

Los beneficios a corto plazo potenciales de la cesárea programada en comparación con el parto vaginal planificado incluyen un menor riesgo de hemorragia posparto y transfusión, un menor número de complicaciones quirúrgicas y una disminución de la incontinencia urinaria durante el primer año después del parto².

Asimismo, la desaparición o disminución de la cesárea de emergencia, que habitualmente acarrea una mayor morbilidad materna y un riesgo posible de trauma psíquico, comprueba lo antedicho.

La incidencia de la incontinencia urinaria a los 2 años³ y 5 años posparto⁵ no mostró diferencias por tipo de parto.

El beneficio del parto planificado por cesárea se atenúa por la edad materna avanzada y el aumento del índice de masa corporal⁵.

Los resultados maternos que no parecen favorecer a ningún tipo de nacimiento en especial son dolor posparto, dolor pelviano, la depresión posparto, la fístula, la función anorrectal, la función sexual, el prolapso de órganos pelvianos y la mortalidad materna. Las evidencias sobre tromboembolismo fueron contradictorias.

Los riesgos potenciales de la cesárea por petición materna son las mayores complicaciones en embarazos ulteriores: rotura uterina, placenta previa, placenta acreta en alguna de sus variantes, lesiones de vejiga, lesiones intestinales y la indicación de una histerectomía.

Un estudio canadiense de mujeres primíparas y embarazo único mostró un aumento del riesgo de paro cardíaco posparto, hematoma de la herida, histerectomía, infección puerperal importante, complicaciones anestésicas, tromboembolismo venoso y hemorragia que requirió histerectomía, en pacientes que tuvieron una cesárea primaria planificada⁶. Estos también son factores que pueden estar influenciados por la paridad y el tamaño de la familia planificada.

Las cicatrices uterinas ponen a las mujeres en mayor riesgo de rotura uterina en embarazos posteriores.

Aunque el riesgo de histerectomía periparto en nulíparas es similar para el parto por cesárea planificado y el parto vaginal planificado, hay un aumento significativo del riesgo de placenta previa, placenta acreta, placenta previa acreta, y la necesidad de histerectomía después de la segunda cesárea (Tabla 1).

Estas consideraciones ponen de relieve la necesidad de considerar en la consulta el número total de embarazos planeados por cada paciente durante su primer embarazo; si esta solicita planificar una cesárea a pedido, el obstetra y la paciente tendrán en cuenta, además, que aproximadamente la mitad de los embarazos son no planeados.

Otros riesgos atribuidos pero de difícil cuantificación son el posible aumento de los abortos espontáneos, embarazos sobre cicatriz de la cesárea, infertilidad y embarazos ectópicos.

La mayoría de los autores y sociedades científicas aceptan que la evidencia es de leve a moderada para la mayoría de los parámetros analizados.

Resultados neonatales

Al igual que para los resultados maternos, la evidencia es limitada sobre el parto por cesárea a pedido materno y sus resultados neonatales; por

lo tanto, se evalúan al respecto los trabajos sobre el parto por cesárea sin trabajo de parto.

El riesgo de morbilidad respiratoria (taquipnea transitoria del recién nacido, síndrome de dificultad respiratoria e hipertensión pulmonar persistente) es mayor para la cesárea electiva en comparación con el parto vaginal cuando el nacimiento es anterior a 39-40 semanas de gestación^{7,8}.

Las publicaciones sobre cesárea electiva sin trabajo de parto también muestran una mayor tasa de complicaciones relacionadas con la prematuridad. Comprenden síntomas respiratorios, otros problemas de adaptación neonatal (como hipotermia e hipoglucemia) y admisiones en UTI neonatal, para los niños nacidos por cesárea antes de las 39 semanas de gestación².

Debido a estas posibles complicaciones, el parto por cesárea por demanda materna no se debe realizar antes de una edad gestacional de 39 semanas.

Los beneficios neonatales potenciales del parto vaginal planificado incluyen un menor riesgo de problemas respiratorios, de prematuridad iatrogénica y menor duración de la internación hospitalaria. Los potenciales beneficios neonatales de la cesárea programada (aunque las diferencias de riesgo absoluto son pequeñas) incluyen una mortalidad fetal inferior, menor tasa de infección del recién nacido, menor riesgo

de diagnóstico de hemorragia intracraneal, la asfixia neonatal y la encefalopatía, y un menor número de lesiones en el parto.

En los modelos epidemiológicos, el parto por cesárea a petición materna en las 40 semanas de gestación podría reducir la mortalidad fetal porque el parto vaginal planificado podría ocurrir en hasta 42 semanas de gestación.

Las tasas de hemorragia intracraneal son similares para los partos vaginales espontáneos y

Tabla 1. Riesgo de placenta acreta e histerectomía según el número de cesáreas, comparadas con la primera cesárea.

Cesárea	Placenta acreta [n (%)]	ORatio (95% CI)	Histerectomía [n (%)]	ORatio (95% CI)
Primera*	15 (0,2)	—	40 (0,7)	—
Segunda	49 (0,3)	1,3 (0,7-2,3)	67 (0,4)	0,7 (0,4-0,97)
Tercera	36 (0,6)	2,4 (1,3-4,3)	57 (0,9)	1,4 (0,9-2,1)
Cuarta	31 (2,1)	9,0 (4,8-16,7)	35 (2,4)	3,8 (2,4-6,0)
Quinta	6 (2,3)	9,8 (3,8-25,5)	9 (3,5)	5,6 (2,7-11,6)
Sexta o más	6 (6,7)	29,8 (11,3-78,7)	8 (9,0)	15,2 (6,9-33,5)

*Cesárea primaria
 Tomado de: Silver RM, Landon MB, Rouse DJ, Leveno KJ, Spong CY y cols. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1226-32.

partos por cesárea sin trabajo de parto, pero son más altas en los partos vaginales instrumentales y operaciones cesáreas con trabajo de parto².

También existe evidencia de calidad débil que indica un menor riesgo de encefalopatía neonatal y asfixia con la cesárea electiva sin trabajo de parto en comparación con los riesgos combinados de parto espontáneo vaginal, el parto vaginal instrumental, parto por cesárea de emergencia y el parto por cesárea en trabajo de parto^{9, 10}.

La incidencia de lesión del plexo braquial es significativamente menor en el parto por cesárea que en el parto vaginal, con la mayor incidencia en el parto vaginal asistido con maniobras.

La incidencia de laceraciones fetales en el momento del parto por cesárea es menor en casos de cesárea electiva sin trabajo (0,8%) que en la cesárea no programada (1,4 a 1,5%)¹¹.

Los estudios sobre mortalidad neonatal y resultados neonatales a largo plazo todavía carecen de potencia y calidad estadísticas para evaluar el efecto de la vía de parto planificada. Hay que considerar en ese sentido, que a pesar del fuerte crecimiento de las tasas de cesárea en las últimas décadas, el número de neonatos con parálisis cerebral y otros trastornos neurológicos permaneció estable en dichos períodos.

Resumen del análisis actual

Solo cinco resultados perinatales tienen pruebas de calidad moderada con respecto a la vía parital (parto por cesárea programada vs. parto vaginal planificado) para embarazos con feto único término y con presentación de vértice:

- 1) Hemorragia materna.
- 2) Longitud de la hospitalización materna.
- 3) Morbilidad respiratoria neonatal.
- 4) Placenta previa o acreta ulterior.
- 5) Rotura uterina a posteriori.

(Tabla II).

Las evaluaciones publicadas de los resultados perinatales restantes se basan en evidencia débil o limitada, basada en estudios observacionales o en extrapolación de datos, lo que limita la confianza

en los resultados.

Tabla II. Resultados perinatales con evidencia de moderada calidad y planeamiento de la vía parital, con feto único de término y presentación de vértice.

A favor de parto vaginal planificado	A favor de cesárea planificada
Días internación materna	Hemorragia materna
Morbilidad neonatal respiratoria	
Placenta previa o acreta subsiguiente	
Rotura uterina subsiguiente	
Tomado de: DNIH State-of-the-Science Conference Statement on cesarean delivery on maternal request. NIH Consens State Sci Statements 2006;23:1-29.	

CONSEJERÍA

Cuando una mujer desea o solicita un parto por cesárea, su médico debe considerar sus factores de riesgo específicos tales como la edad, el índice de masa corporal, la precisión de la edad gestacional estimada, los planes reproductivos de la paciente y su contexto cultural. Las experiencias de vida críticas (por ejemplo, trauma, violencia o malos resultados obstétricos cercanos) y la ansiedad sobre el proceso del nacimiento pueden inducir su demanda y deberían analizarse en conjunto.

Si la principal preocupación fuese el miedo al dolor en el trabajo de parto y el parto, se debe ofrecer la educación prenatal en alguna de sus formas, apoyo emocional en el trabajo de parto y, desde luego, la anestesia para el parto.

Se necesitan más investigaciones para proporcionar evidencias directas que faciliten la información al paciente. Esto comprendería encuestas sobre el parto por cesárea a petición materna, la modificación de los certificados de nacimiento y de la codificación institucional de internación y tratamiento para facilitar el seguimiento.

Asimismo, estudios prospectivos, estudios observacionales y estudios de factores de riesgo modificables para el parto por cesárea a petición materna versus parto vaginal planificado.

En resumen, los resultados perinatales a corto y largo plazo, tanto maternos como neonatales, necesitan mayor análisis de manera de configurar los grupos óptimos de pacientes para cada vía planificada.

Conclusiones y recomendaciones

Los datos disponibles sobre el parto por cesárea por pedido materno en comparación con el parto vaginal programado son mínimos y en su mayoría basados en comparaciones indirectas.

Muchos interrogantes todavía aguardan respuesta ya que la mayoría de los estudios de resultados perinatales no ajustan adecuadamente los factores de confusión y, por lo tanto, deben interpretarse con cautela.

Aunque la realización de una cesárea a pedido materno en una paciente bien informada es médica y éticamente aceptable, los médicos, como defensores y promotores de la salud y el bienestar de sus pacientes en general, sin embargo, y en ausencia de una indicación médica aceptada, deberían extremar el asesoramiento para que la decisión de las mujeres sea lo más autónoma posible (no recomendar el parto por cesárea en forma rutinaria a todas las embarazadas).

En efecto, si bien creemos que la evidencia y la opinión de los expertos actualmente apoyan la actitud médica de acceder al pedido de una paciente informada, no parecería ser un escenario razonable el de aconsejar cesáreas electivas a todas las pacientes.

RECOMENDACIONES

Ante una solicitud de parto por cesárea electiva,

el obstetra, en su calidad de defensor de la salud de la paciente, debe ayudar y guiar a la embarazada a través de información médica detallada, hacia una decisión que respete tanto la autonomía de la paciente como la obligación del médico para optimizar la salud de la madre y el recién nacido.

Teniendo en cuenta el balance de riesgos y beneficios asociados con la cesárea a demanda materna y con la intención de incorporar responsablemente la preferencia de las pacientes en la toma de decisiones médicas, esta Comisión ofrece las siguientes recomendaciones:

- El parto vaginal es seguro y apropiado en la mayoría de los casos y debería ser recomendado, en ausencia de indicaciones maternas o fetales para operación cesárea.
- En los casos en que esté prevista la cesárea por pedido materno se recomienda:
 - La cesárea por demanda materna no se debe realizar antes de una edad gestacional de 39 semanas.
 - La indicación de cesárea por petición materna no debe estar originada en la falta de disponibilidad de tratamiento eficaz del dolor.
 - El parto por cesárea a pedido materno en particular no se recomienda para las mujeres que desean tener varios hijos, dado que los riesgos de la placenta previa, acretismo e histerectomía grávido-puerperal aumentan con cada parto por cesárea.
 - Mientras no exista una normatización basada en evidencias, la tarea profesional deberá enmarcarse siempre con un consentimiento informado y firmado, claramente explícito y detallado.

REFERENCIAS

1. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Wilson EC, Mathews TJ. Births: final data for 2010. *Natl Vital Stat Rep* 2012; 61(1).
2. NIH State-of-the-Science Conference Statement on cesarean delivery on maternal request. *NIH Consens State Sci Statements* 2006; 23:1-29.
3. Hannah ME, Whyte H, Hannah WJ, Hewson S, Amankwah K, Cheng M y cols. Maternal outcomes at 2 years after planned cesarean section versus planned vaginal birth for breech presentation at term: the international randomized Term Breech Trial. *Term Breech Trial Collaborative Group. Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:917-27.
4. Hannah ME, Hannah WJ, Hodnett ED, Chalmers B, Kung R, Willan A y cols. Outcomes at 3 months after planned cesarean vs planned vaginal delivery for breech presentation at term: the international randomized Term Breech Trial. *Term Breech Trial 3-Month Follow-up Collaborative Group. JAMA* 2002; 287:1822-31.
5. Rortveit G, Daltveit AK, Hannestad YS, Hunskaar S. Urinary incontinence after vaginal delivery or cesarean section. *Norwegian EPINCONT Study. N Engl J Med* 2003; 348:900-7.
6. Liu S, Liston RM, Joseph KS, Heaman M y cols. Maternal mortality and severe morbidity associated with low-risk planned cesarean delivery versus planned vaginal delivery at term. *Maternal Health Study Group of the Canadian Perinatal Surveillance System. CMAJ* 2007; 176:455-60.
7. Zanardo V, Simbi AK, Franzoi M y cols. Neonatal respiratory morbidity risk and mode of delivery at term: influence of timing of elective cesarean delivery. *Acta Paediatr* 2004; 93:643-7.
8. Morrison JJ, Rennie JM, Milton PJ. Neonatal respiratory morbidity and mode of delivery at term: influence of timing of elective cesarean section. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102:101-6.
9. Badawi N, Kurinczuk JJ, Keogh JM, Alessandri LM, O'Sullivan F, Burton PR y cols. Intrapartum risk factors for newborn encephalopathy: the Western Australian case-control study. *BMJ* 1998; 317:1554-8.
10. Towner D, Castro MA, Eby-Wilkens E, Gilbert WM. Effect of mode of delivery in nulliparous women on neonatal intracranial injury. *N Engl J Med* 1999; 341:1709-14.
11. van Ham MA, van Dongen PW, Mulder J. Maternal consequences of cesarean section. A retrospective study of intraoperative and postoperative maternal complications of cesarean section during a 10-year period. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 74:1-6.
12. Minkoff H, Chervenak FA. Elective primary cesarean delivery. *N Engl J Med* 2003; 348:946-50.
13. Cesarean delivery on maternal request. *ACOG Committee Opinion No. 559. American College of Obstetricians and Gynecologists* April 2013.
14. Kalisha RB, McCullough LB, Chervenak FA. Patient choice cesarean delivery: ethical issues. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 2008; 20:116-119.



Endocrinología de la transición a la menopausia

DRA. BELARDO, ALEJANDRA*;
DRA. STARVAGGI, AGUSTINA**

RESUMEN

Si bien no existe una definición uniforme, el término "transición a la menopausia" describe un período caracterizado por el aumento en la variabilidad de los ciclos menstruales previo al período menstrual final. Los *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW y su actualización, STRAW + 10) representan un sistema de estadificación y constituyen el *gold standard* para la caracterización del envejecimiento reproductivo. Algunos elementos nos aportan datos sobre el momento reproductivo que se encuentra transitando una mujer. En el contexto endocrino, el primer evento que marca el comienzo de la perimenopausia es la disminución de inhibina-B, en un principio sin cambios significativos en los niveles de hormona foliculoestimulante (FSH), los cuales comenzarán a incrementarse gradualmente. Los cambios sustanciales en la FSH se producen una vez que comenzaron las irregularidades del ciclo, por lo que constituyen un marcador tardío. El recuento de folículos antrales y el nivel de inhibina-B y hormona antimülleriana (HAM) disminuyen ya en la etapa reproductiva tardía, antes de que se produzcan los cambios en el patrón menstrual, por lo que representan marcadores más tempranos. En cuanto al origen de estos cambios, estudios recientes ponen en duda la creencia de que el envejecimiento ovárico sea el único determinante de la transición a la menopausia. Numerosas líneas de evidencia científica en animales y humanos demuestran que la desregulación del mecanismo de *feedback* estrogénico contribuye al comienzo y progresión del envejecimiento de la etapa reproductiva, independientemente de la falla ovárica. Es importante en nuestra práctica diaria reconocer en qué momento de la etapa reproductiva se encuentra una paciente que consulta. Comprender la sucesión de eventos que se producen en este período permitirá

*Jefa de Sección Endocrinología Ginecológica, Servicio de Ginecología, Hospital Italiano de Buenos Aires

** Becaria de Perfeccionamiento, Sección Endocrinología Ginecológica, Servicio de Ginecología, Hospital Italiano de Buenos Aires
E-mail de contacto: alejandra.belardo@hospitalitaliano.org.ar; agustina.starvaggi@hospitalitaliano.org.ar

tener la oportunidad de realizar intervenciones tempranas en relación con la fertilidad y la calidad de vida.

ABSTRACT

While there is still no uniform definition, the term "menopausal transition" describes a period characterized by an increased variability of menstrual cycles prior to the final menstrual period. The Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW and its upgrade, STRAW + 10), represent a staging system and are the gold standard for characterization of reproductive aging. Some items give us data on what reproductive stage is a woman transiting. In the endocrine context, the first event that marks the beginning of perimenopause is the decline in inhibin B, initially without significant changes in the levels of FSH, which gradually begin to increase. Substantial changes in the FSH levels occur once irregularities cycle are installed, which makes it a late marker. The antral follicle count and the inhibin B and AMH levels already decrease in the late reproductive stage, prior to changes in menstrual pattern, thus representing earlier markers. As for the origin of these changes, recent studies question the belief that ovarian aging is the sole determinant of the menopause transition. Numerous lines of evidence in animals and humans show that deregulation of estrogen feedback mechanism contributes to the onset and progression of aging irrespective of the reproductive stage of ovarian failure. It is important in our daily practice to recognize the reproductive status of a patient. Understanding the sequence of events that take place in this period would give us the opportunity to make early interventions concerning fertility and quality of life.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento reproductivo femenino es un largo proceso, que comienza antes del nacimiento, se prolonga durante la vida reproductiva y culmina en la menopausia¹.

Tanto el último ciclo menstrual como los períodos previo y posterior a este marcan un momento clave en la vida de una mujer, debido a que se produce, en primer lugar, la transición de un período reproductivo a uno no reproductivo. Por otro lado, debido a los síntomas que pueden darse en esta etapa y que, según su frecuencia e intensidad, pueden afectar la calidad de vida. Y además, debido al comienzo de una fase en donde se producen cambios somáticos y metabólicos. Es importante en nuestra práctica diaria reconocer en qué momento de la etapa reproductiva se encuentra una paciente que consulta, y para esto debemos tener presente las definiciones y clasificaciones vigentes en la actualidad y utilizadas a nivel mundial. A su vez, es de relevancia conocer los elementos con los que contamos hoy en día para realizar un diagnóstico temprano en caso de ser necesario. Por otra parte, por muchos años, la transición a la menopausia fue considerada simplemente el producto de la depleción folicular acelerada; y la disfunción del eje hipotálamo hipofisario el reflejo de una respuesta compensatoria al descenso gradual en el número y la calidad de los folículos remanentes. Estudios recientes ponen en duda la creencia de que el envejecimiento ovárico es el único determinante de la transición a la menopausia. Comprender la sucesión de eventos que se producen en este período permitiría tener la oportunidad de realizar intervenciones tempranas en relación con la fertilidad y la calidad de vida. El objetivo de esta revisión es hacer una puesta al día de las etapas del envejecimiento reproductivo; los marcadores con los que contamos hoy en día para el diagnóstico; y por último, conocer el origen y la sucesión de eventos que se producen en esta etapa de la vida.

DEFINICIONES

Se define como *menopausia* a la última menstruación. Esta es la expresión clínica de la pérdida de la función ovárica, tanto endocrina

como reproductiva. Su diagnóstico se realiza de manera retrospectiva, luego de doce meses de amenorrea; acontece a una edad media de 50 años, denominándose *menopausia temprana* aquella que se produce entre los 40 y los 45 años; y *menopausia tardía* cuando sucede luego de los 55 años. Cuando el cese de la función ovárica se produce antes de los 40 años constituye lo que se denomina una *falla ovárica precoz*.

Transición a la menopausia: ¿a qué nos referimos?

Si bien no existe una definición uniforme, el término “transición a la menopausia” describe un período caracterizado por el aumento en la variabilidad de los ciclos menstruales previo al período menstrual final². El primer evento clínico suele ser la ausencia de alguna menstruación. Comienza a una edad media de 47 años y dura aproximadamente 4 años³. Durante este período, además de las alteraciones del ciclo, pueden asociarse otros síntomas como sofocos (con una frecuencia de hasta el 63%), cambios en el sueño, irritabilidad, fatiga, síntomas premenstruales y disminución de la libido, entre otros². Las alteraciones del ciclo pueden ser en un principio polimenorrea e hipermenorrea, debido a la presencia de una fase lútea inadecuada e hiperestrogenismo, respectivamente. La presencia de síntomas constituye una indicación de tratamiento.

Caracterización del envejecimiento reproductivo

El *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW) confeccionado por un grupo de expertos en Park City, Utah, en 2001, propuso un sistema de estadificación y/o clasificación de la disminución de la actividad ovárica que incluyó las características del ciclo menstrual y el nivel de FSH en cada etapa⁴. Considerado el *gold standard* (de manera similar a los estadios de Marshall-Tanner en la pubertad) presentó, sin embargo, algunas limitaciones. En primer

lugar, solo podía ser aplicado a mujeres sanas y explícitamente detalla 7 grupos de mujeres en las cuales no podía aplicarse: fumadoras, índice de masa corporal (IMC) menor a 18 o mayor a 30 kg/m², actividad física mayor a 10 h semanales, irregularidades menstruales crónicas, histerectomizadas, anatomía uterina anormal (p. ej., miomas) o anatomía ovárica anormal (p. ej., endometrioma) y, por otro lado, su falta de aplicabilidad en diferentes poblaciones, debido a que en 2001 poca era la información disponible sobre estudios multicéntricos o de diferentes grupos socioeconómicos⁵. Debido a estas razones, posteriormente, en 2011 en Washington DC, un grupo de profesionales de diferentes disciplinas provenientes de 5 países confeccionaron lo que se denominó el STRAW + 10, con el objetivo de actualizar los criterios propuestos 10 años antes por el STRAW (Figura 1). Se obtuvieron datos de estudios de cohortes realizados en mujeres de mediana edad en el contexto de enfermedades crónicas y desórdenes endocrinos y se incluyeron marcadores ováricos como la HAM y la inhibina-B y marcadores ecográficos como el recuento de folículos antrales⁵.

La etapa reproductiva tardía (estadio -3) marca el comienzo de la declinación de la fertilidad. Se subdivide en 2 etapas: -3B, en la cual los ciclos continúan regulares y el nivel de FSH es normal, mientras que el nivel de HAM, inhibina-B y conteo folicular desciende; y -3A, en la cual se producen cambios sutiles en las características de los ciclos menstruales (en general se hacen más cortos) y comienzan a elevarse y a hacerse variables los niveles de FSH junto con el resto de los marcadores bajos. La etapa de transición a la menopausia temprana (estadio -2) está caracterizada por una variabilidad en la duración de los ciclos, definida como una diferencia persistente (en al menos 10 ciclos desde el comienzo de la variabilidad) de 7 días o más en su duración habitual. Los niveles de FSH en esta etapa son elevados pero variables,

con el resto de los marcadores descendidos. La etapa de transición a la menopausia tardía (estadio -1) está determinada por la aparición de un período de amenorrea de al menos 60 días. Los niveles de FSH pueden estar elevados en rango menopáusico o no, característicamente asociados a niveles elevados de estradiol. Los síntomas, particularmente los vasomotores, tienden a aparecer en este período, el cual tiene una duración aproximada entre 1 a 3 años. La etapa posmenopáusica temprana (estadios +1A, +1B, +1C) está caracterizada por niveles ascendentes de FSH y descendentes de estradiol durante un período aproximado de 2 años de duración, luego de los cuales se estabilizan. El estadio +1A marca el final de los 12 meses posteriores a la última menstruación requeridos para definirla como tal; corresponde también al final de la "perimenopausia". Los estadios +1A y +1B duran, en conjunto, aproximadamente 2 años. El estadio +1C representa el período de estabilización de los niveles de FSH y estradiol. La etapa posmenopáusica tardía (estadio +2)

representa el período donde los cambios de la función endocrino-reproductiva son más limitados y en la cual el proceso de envejecimiento somático cobra mayor importancia. Los síntomas más característicos en este período son los relacionados con la atrofia urogenital (Figura 1).

¿Cómo es la cronología de eventos en la transición a la menopausia?

Las inhibinas son péptidos que participan en el control de las modificaciones endocrinas del ovario. Existen dos tipos: inhibina-A e inhibina-B. La primera presenta mayor concentración en la fase folicular tardía y fase lútea. Es sintetizada por el folículo preovulatorio, el dominante y el cuerpo amarillo. Por otro lado, la inhibina-B tiene una mayor concentración en la fase folicular temprana y es sintetizada por los folículos preantrales. La secreción de ambas inhibinas es estimulada tanto por la FSH como por el factor de crecimiento insulínico-1 (IGF-1). A la inversa, la secreción de FSH es modulada por las inhi-

Figura 1. STRAW + 10. Adaptado de Harlow S, Gass M, Hall J y cols. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. Menopause 2012; 19(4):4.

ETAPAS	-5	-4	-3B	-3A	-2	-1	+1A	+1B	+1C	2
TERMINOLOGÍA	REPRODUCTIVA				TRANSICIÓN		POSMENOPAUSIA			
	TEMPRANA	PICO	TARDÍA		TEMPRANA	TARDÍA	TEMPRANA			TARDÍA
DURACIÓN	Variable				Variable	1-3 años	2 años	3 - 6 años	Hasta fallecimiento	
CRITERIOS PRINCIPALES										
CICLOS MENSTRUALES	Variable - Regular	Regular	Regular	Cambios sutiles en el flujo o duración	Duración Variable (> 7 días de lo normal)	Intervalos de amenorrea (>60 días)	Amenorrea por 12 meses		Ninguno	
CRITERIOS DE SOPORTE										
FSH			Baja	Variable *	Alta, Variable *	> 25 UI/L	Alta, Variable	Estables		
HAM			Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Muy bajos		
INHIBINA B				Baja	Baja	Baja	Baja	Muy bajos		
CONTEO DE FOLÍCULOS ANTRALES			Bajos	Bajos	Bajos	Bajos	Muy Bajos	Muy Bajos		
CARACTERÍSTICAS DESCRIPTIVAS										
SÍNTOMAS						Probables síntomas vasomotores	Mayor probabilidad síntomas vasomotores			Incrementos de síntomas de atrofia urogenital

* Muestra sanguínea tomada en los días 2 al 5 del ciclo

binas, las cuales participan en el mecanismo de *feedback* negativo que disminuye la secreción de la gonadotropina hipofisaria. El primer evento que marca el comienzo de la perimenopausia es la disminución de inhibina-B, consecuencia de la declinación del número de folículos. En principio, esta situación coexiste sin cambios significativos en los niveles de FSH, los cuales comenzarán a incrementarse gradualmente, manteniendo los ciclos ovulatorios por un tiempo. Los niveles de FSH aumentan su valor entre 10 a 20 veces, alcanzando su máximo entre el año y los 3 años posmenopausia (más tempranamente en los casos de menopausia quirúrgica). A su vez existe una disminución de los niveles de IGF-1, lo que lleva a una menor producción de progesterona y, consecuentemente, ciclos ovulatorios con fase lútea inadecuada. El aumento de la FSH favorece el crecimiento folicular acelerado con aumento en la producción de estradiol y se genera lo que se denomina *fase de hiperestrogenismo en la perimenopausia*.

Posteriormente, se produce una disminución en la expresión de la enzima aromataasa, lo que lleva a una disminución en la producción de estrógenos y, por menor *feedback* negativo, mayores niveles de hormona luteinizante (LH). Esta hormona, al igual que los niveles de FSH, también aumenta de manera gradual, llegando a 3 veces su valor. Esto provoca estimulación del intersticio ovárico, lo que aumenta la producción de delta 4-androstenediona y, principalmente, de testosterona.

A su vez existe en la perimenopausia una disminución de la sensibilidad tanto hipotalámica como hipofisaria al *feedback* positivo de estrógenos. Van Look y cols. encontraron que el porcentaje de incremento del nivel de LH en respuesta a la administración exógena de hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) fue menor en mujeres mayores al compararlas con mujeres más jóvenes⁶. Esta situación conduciría a la anovulación.

Al mismo tiempo, los niveles de prolactina disminuyen por disminución del estradiol. La fuente de estrógenos en la posmenopausia está representada por la aromatización extragonadal a nivel de tejido adiposo, piel, hígado y cerebro.

¿Qué sucede con los andrógenos? Con respecto a la testosterona, los cambios en sus niveles son mínimos en este período, aunque algunos autores sostienen que en la perimenopausia el pico de andrógenos correspondiente a mitad de ciclo está atenuado o ausente. Por otro lado, se observa en esta etapa un descenso de la hormona transportadora de esteroides sexuales (SHBG), con el consiguiente aumento del índice de andrógenos libres⁷. A diferencia de la etapa premenopáusica, en la cual la principal fuente de testosterona está representada por la conversión periférica, en la posmenopausia la constituyen el ovario y, principalmente, la glándula adrenal⁸. Por su parte, los niveles de androstenediona disminuyen moderadamente y su producción (representada en la premenopausia por el ovario y la adrenal en igual proporción) comienza a ser mayormente adrenal. Por otro lado, la dehidroepiandrosterona (DHEA), sintetizada por la zona reticular de la glándula adrenal, disminuye gradualmente con la edad a partir de los 30 años. Algunos trabajos demostraron que a medida que se avanza desde la transición hacia la posmenopausia se observa un incremento del estatus androgénico que se correlaciona con obesidad abdominal, insulinoresistencia y un perfil lipoproteico aterogénico⁹.

¿Podemos anticipar la edad en que se va a producir la menopausia? ¿Existe el marcador ideal?

Como dijimos previamente, si bien la menopausia se produce a una edad media de 50 años, esta puede variar en un rango de edad que va desde los 40 a los 60 años, comenzando la irregularidad de los ciclos entre 4 a 5 años antes¹⁰. El final de la capacidad reproductiva se produciría 10 años previos a la última menstrua-

ción¹¹. Por lo tanto, si se pudiera diagnosticar con 3 a 5 años de anticipación el desarrollo de un patrón de ciclo irregular, se identificaría el momento en el que la paciente se encuentra transitando el último período de fertilidad.

La declinación folicular sería la responsable de esta secuencia de eventos reproductivos. El número de células germinales del ovario alcanza su máximo en la vida intrauterina y decrece exponencialmente desde entonces. Alrededor del quinto mes de gestación los ovarios del feto femenino cuentan con aproximadamente 8.000.000 de folículos, que se comienzan a perder por un mecanismo de atresia a partir de ese momento. Al nacer, los ovarios contienen aproximadamente 1.000.000 de folículos y el proceso de atresia se enlentece. En el momento de la menarca quedan entre 300.000 a 400.000 folículos, perdiéndose en cada ciclo un número aproximado de 1000. Esta pérdida es más acelerada a partir de los 37 años, coincidiendo con un mayor compromiso de la fertilidad. La menopausia coincidiría con la existencia de menos de 1000 folículos¹².

¿Por qué es útil conocer la etapa reproductiva en que se encuentra una mujer, o predecir el momento en que se producirá la transición a la menopausia? Principalmente, por el deseo de fertilidad. Por lo tanto, es importante conocer los elementos con los que contamos hoy en día para su diagnóstico. ¿Qué elementos nos aportan datos sobre el momento reproductivo que se encuentra transitando una mujer? Como vimos anteriormente, la edad cronológica en que se producen estos eventos tiene una variación interindividual elevada. Por otro lado, los cambios sustanciales en la FSH se producen una vez que comenzaron las irregularidades del ciclo, por lo que constituye un marcador tardío. El recuento de folículos antrales y el nivel de inhibina-B y HAM disminuyen ya en la etapa reproductiva tardía, antes que se produzcan los cambios en el patrón menstrual, por lo que representan marcadores más tempranos. Tanto

el recuento de folículos antrales como el nivel de inhibina-B (de manera directa) y el de FSH (de manera indirecta) solo representan el *pool* de folículos antrales. Por el contrario, la HAM es producida no solo por los folículos antrales, sino también por los folículos primarios y secundarios, por lo que constituye un elemento que refleja de mejor manera la reserva ovárica¹⁰. La HAM es una glicoproteína dimérica miembro de la superfamilia de factores de crecimiento transformante beta. Sus niveles muestran una disminución progresiva a lo largo de la vida de la mujer, a medida que decrece la reserva folicular, que son indetectables en la menopausia. La HAM fue evaluada en múltiples estudios como potencial marcador de la reserva ovárica, pero la mayoría basados en mujeres con trastornos reproductivos. Ahora bien, ¿cómo son los niveles de HAM en la población general? En un estudio realizado por La Marca y cols.¹³, con el objetivo de establecer valores de referencia de HAM en la población general y de reportar valores de HAM según IMC, tabaquismo e historia reproductiva, se incluyeron 416 pacientes sanas, entre 18 y 51 años. Se realizó la medición de HAM en el momento de la consulta, más allá del momento del ciclo en el que se encontraban. Sus resultados fueron, por un lado, que los niveles de HAM no variaron significativamente a lo largo del ciclo; por el otro, que la reducción del nivel de HAM por año fue de 0,16 ng/ml. En cuanto al peso corporal, hallaron que el aumento del IMC se correlacionó con un descenso del nivel de HAM que parecería ser secundario a la edad (debido a que el IMC aumenta con los años). Si bien se postuló que las pacientes obesas presentan disminución de los niveles de HAM como expresión de una disminución de la reserva ovárica, otros estudios mostraron que esta disminución se acompañó de recuento folicular normal. Esto sugiere que los niveles reducidos de HAM en las pacientes obesas tendrían relación con otras causas¹⁴. Por último, hallaron que los niveles de HAM resultaron similares en fumadoras y no fumadoras y no variaron según

historia reproductiva. Otro estudio realizado en 2010¹⁵ comparó la capacidad de marcadores ecográficos y endocrinos para predecir la aparición de la menopausia y concluyó que la HAM resultó un mejor marcador para el diagnóstico de transición a la menopausia en comparación con los demás marcadores. En un estudio realizado por van Rooij y cols.¹⁰ los investigadores concluyeron que la HAM constituiría un predictor de la aparición de la transición a la menopausia en los 3 a 5 años subsiguientes.

Fisiología neuroendocrina del envejecimiento reproductivo ¿Cuál es su origen?

Aunque la menopausia se define como la depleción folicular, numerosas líneas de evidencia científica en animales y humanos demuestran que la desregulación del mecanismo de *feedback* estrogénico contribuye al comienzo y progresión del envejecimiento de la etapa reproductiva, independientemente de la falla ovárica. Si bien la depleción de los folículos claramente se relaciona con el fin de la etapa reproductiva en las mujeres, la evidencia actual demostraría que un defecto hipotalámico es crítico en la transición de la ciclicidad a la aciclicidad¹⁶. ¿Cómo se producen estos cambios? El receptor estrogénico alfa (REa) es el que media el *feedback* positivo y negativo del estrógeno que lleva al pico de LH hipofisario. Sin embargo, las neuronas hipotalámicas productoras de GnRH no lo expresan. Entonces, ¿de qué manera modulan los estrógenos su actividad? Estas neuronas reciben aferencias o *inputs* de neurotransmisores modulados por el estradiol que de forma indirecta estimulan o inhiben su función. Se cree que los cambios mediados por el estradiol en el balance entre neurotransmisores excitatorios e inhibitorios sobre las neuronas GnRH serían los responsables del pico de LH. Dentro de los mecanismos de regulación excitatorios encontramos al aminoácido excitatorio por excelencia, el glutamato; también se incluyen en este grupo las catecolaminas

(norepinefrina y epinefrina), el neuropéptido Y, la serotonina y el óxido nítrico. Por otro lado, dentro de los mecanismos inhibitorios, podemos hallar el GABA, los opioides, la hormona liberadora de corticotrofina (CRH) y la dopamina. Estudios en roedores de mediana edad describen que los cambios que se producen en los mecanismos que regulan la secreción de GnRH serían: por un lado, dentro de los mecanismos excitatorios, disminución de la respuesta a la acción del glutamato, disminución en la síntesis de catecolaminas y disminución en la síntesis y liberación del neuropéptido Y. Asimismo, por el otro lado, se demostró una alteración del tono inhibitorio¹⁷. Estos cambios conducen, en conjunto, a la alteración de la secreción pulsátil de GnRH y consecuente atenuación del pico de LH. Un hallazgo interesante fue la observación de que tanto el número de neuronas productoras de GnRH como su mecanismo secretorio fue similar al comparar roedores jóvenes con añosos, lo que respalda la hipótesis de que la alteración estaría dada a nivel de los mecanismos de activación de las neuronas productoras de GnRH, relacionada con la edad. Se realizaron múltiples ensayos en animales que intentaron explicar estos mecanismos. En uno de ellos se realizó el trasplante de ovarios provenientes de roedores añosos a la cápsula renal de roedores jóvenes previamente ooforectomizados, y se observó posteriormente desarrollo folicular y ovulación. En otro estudio se realizó, a la inversa, el injerto de hipotálamo fetal de roedores en roedores añosos, demostrándose posteriormente aparición de folículos en distintos estadios de desarrollo¹⁷. Estos hallazgos permiten inferir que las alteraciones del eje neuroendocrino contribuirían a la transición de ciclos regulares a irregulares, mientras que la depleción de folículos ováricos contribuiría al cese de estos (Figura 2).

La mayoría de la evidencia sugiere que es el hipotálamo el sitio primario de acción del *feedback* negativo de los esteroides gonadales. Mientras que los estrógenos disminuyen la cantidad de hormona hipotalámica secretada,

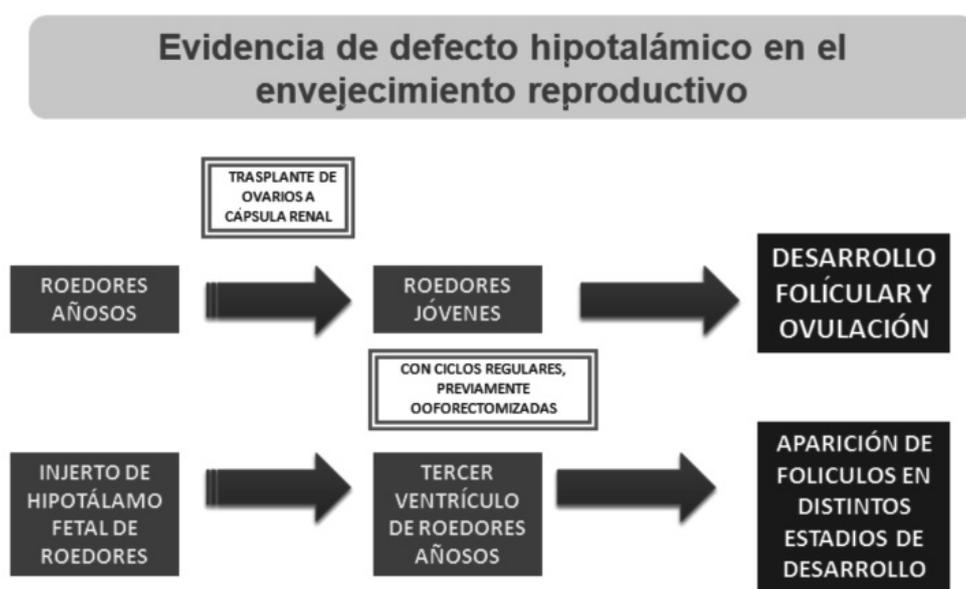
la progesterona disminuye la frecuencia de sus pulsos. Los cambios en la secreción de GnRH relacionados con la menopausia incluyen una disminución global en la frecuencia de sus pulsos, desde producirse estos cada aproximadamente 50 minutos en mujeres jóvenes hasta cada 70 minutos en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, la cantidad total de GnRH secretada está aumentada luego de la menopausia, en comparación con mujeres premenopáusicas. Estos hallazgos indican que la capacidad del hipotálamo de secretar GnRH se encuentra intacta a pesar del envejecimiento ovárico, aunque la dinámica de su control se encuentre alterada. Por otra parte, estudios en los cuales se midió el nivel de gonadotropinas y GnRH, así como la frecuencia de sus pulsos luego de la administración de esteroides gonadales, no encontraron diferencias en los resultados entre mujeres pre y posmenopáusicas. Estos hallazgos indican que, así como se mencionó previamente la existencia de una alteración en el mecanismo de *feedback* positivo de los esteroides sexuales, estos cambios no se producirían con respecto al *feedback* negativo¹⁸.

¿Qué sucede con el resto de los ejes?

En cuanto al eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, se observa con la edad un aumento del 25 al 80% del nivel de cortisol, que podría deberse a una pérdida de sensibilidad del hipotálamo y la hipófisis a su *feedback* negativo. El exceso crónico de cortisol puede llevar a una atrofia del hipocampo y alteraciones cognitivas, así como producir desórdenes del sueño y alteraciones de la memoria.

Con respecto a la hormona de crecimiento (GH), la composición corporal parece estar íntimamente relacionada con los cambios en sus niveles plasmáticos. Los adultos con déficit de esta hormona presentan un incremento en la masa grasa y una reducción en la masa muscular. Durante la transición a la menopausia, los niveles de GH disminuyen significativamente. La reducida amplitud de pulsos de GH en combinación con la reducida producción de esteroides sexuales explicarían los cambios observados dependientes de la edad en el metabolismo, que incluyen: incremento de la relación grasa/

Figura 2. Tomado de Brann D, Mahesh V. The aging reproductive neuroendocrine axis. Steroids 2005; 70:273-283.



músculo, descenso de la fuerza muscular, reducida tolerancia al ejercicio y aumento de la pérdida de masa ósea.

Otra de las modificaciones que característicamente se observan con el paso del tiempo es el incremento del peso corporal, a razón de 1,9 kilogramos de ganancia anual, correspondiendo 1,4 kg al compartimiento graso y 0,5 kg al compartimiento magro. Esto se encuentra en relación principalmente con la reducción del gasto energético, el aumento de la ingesta y la presencia de cambios metabólicos (a nivel de lípidos y glúcidos) y hormonales (reducción de la función tiroidea). Con respecto al aumento de la ingesta, se desconoce el mecanismo por el cual se produce, pero se cree que podría estar en relación con la hormona colecistoquinina (CCK), que estimula la saciedad, siendo este efecto potenciado por los estrógenos¹⁹. Otra hipótesis sugiere que las b-endorfinas modulan la actividad de la CCK y que la disminución de su actividad, observada en la menopausia, podría jugar un rol en esta situación²⁰. La leptina es otra de las hormonas que podría participar en este mecanismo. Ejerce su acción en el hipotálamo, descendiendo la ingesta e incrementando el gasto energético. La reducción de los niveles plasmáticos de leptina observados en la perimenopausia induce una disminución de la función tiroidea al tiempo que activa la corteza adrenal y la secreción de insulina. El mecanismo de resistencia a la acción de la leptina asociado al envejecimiento permanece desconocido^{21, 22}. En cuanto a la función tiroidea, se ha reportado una reducida actividad tiroidea en mujeres perimenopáusicas, debido a desregulación del sistema neuroendocrino modulador del eje hipotálamo-hipófiso-tiroideo. Como consecuencia de ello, un estado de relativo hipotiroidismo podría ser uno de los factores responsables del aumento del peso corporal^{23,24}.

Puntos destacados

El término “transición a la menopausia” describe un período caracterizado por el aumento en la variabilidad de los ciclos menstruales, cuyo primer evento clínico suele ser la ausencia de alguna menstruación. Se produce a una edad media de 47 años y dura aproximadamente 4 años. Durante este pueden presentarse síntomas como sofocos, con una frecuencia de hasta el 63%.

Los *Stages of Reproductive Aging Workshop* (STRAW y su actualización, STRAW +10) proponen un sistema de estadificación de la disminución de la actividad ovárica que incluye las características del ciclo menstrual, el nivel de FSH, HAM e inhibina-B y el recuento de folículos antrales en cada etapa. Son considerados el *gold standard* para la caracterización del envejecimiento reproductivo.

Si bien no existe el marcador ideal, sí contamos con elementos que nos aportan información sobre el estatus reproductivo de una mujer antes de que se produzca la elevación de los niveles de FSH o la alteración en la regularidad de los ciclos, momento en el cual la fertilidad se encuentra severamente comprometida. El recuento de folículos antrales y el nivel de inhibina-B y HAM disminuyen ya en la etapa reproductiva tardía, antes que se produzcan los cambios en el patrón menstrual, por lo que representan marcadores más tempranos.

La HAM es producida no solo por los folículos antrales, sino también por los folículos primarios y secundarios, por lo que constituye un elemento que refleja de mejor manera la reserva ovárica. Sus niveles no varían significativamente a lo largo del ciclo y se reducirían aproximadamente a razón de 0,16 ng/ml por año.

La eficaz e integrada coordinación entre el ovario y los componentes centrales del eje reproductivo que caracterizan los ciclos regulares en las mujeres jóvenes se pierden en esta etapa de la vida. La desregulación del mecanismo de *feedback* estrogénico positivo contribuye al

comienzo y progresión del envejecimiento de la etapa reproductiva independientemente de la falla ovárica. El estradiol regula el balance entre neurotransmisores excitatorios e inhibitorios sobre las neuronas GnRH y este mecanismo sería responsable del pico de LH. Los cambios que se producen en esta etapa generan, en conjunto, una modificación de este balance y, como consecuencia, una alteración de la secreción pulsátil

de GnRH y consecuente atenuación del pico de LH. Durante la menopausia, los cambios en la secreción de GnRH incluyen una disminución global en la frecuencia de sus pulsos.

En cuanto al resto de los ejes, en esta etapa se produce un aumento del nivel de cortisol, así como un incremento gradual del peso corporal y una disminución de los niveles de GH y de la función tiroidea.

REFERENCIAS

1. Neal-Perry G, Nejat E, Dicken C. The neuroendocrine physiology of female reproductive aging: and up to date. *Maturitas* 2010; 67(1):34-38.
2. Yang Y, Myung H, Kim S y cols. Correlation between sonographic and endocrine markers of ovarian aging as predictors for late menopausal transition. *Menopause* 2011; 18(2):138-145.
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The menopausal Transition. *Fertil Steril* 2006; 86(5 Suppl 1):S253-6.
4. Soules MR, Sherman S, Parrott E y cols. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). *Climacteric* 2001; 4:267-272.
5. Harlow S, Gass M, Hall J y cols. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause* 2012; 19(4):1-10.
6. van Look PF, Lothian H, Hunter WM y cols. Hypothalamic pituitary ovarian function in perimenopausal woman. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977; 7:13-31.
7. Burger H. The menopausal transition--endocrinology. *J Sex Med* 2008; 5(10):2266-73.
8. Couzinet B, Meduri G, Lecce M y cols. The Postmenopausal Ovary Is Not a Major Androgen-Producing Gland. *J Clin Endocrinol Metabol* 2001; 86(10):5060-5066.
9. Mesch VR, Siseles NO, Maidana PN y cols. Androgens in relationship to cardiovascular risk factors in the menopausal transition. *Climacteric* 2008; 11:509-17.
10. van Rooij I, den Tonkelaar I, Broekmans F y cols. Anti-müllerian hormone is a promising predictor of the occurrence of the menopausal transition. *Menopause* 2004; 11(6)part 1:601-606.
11. te Velde ER, Pearson PL. The variability of female reproductive ageing. *Hum Reprod Update* 2002; 8:141-154.
12. Pru J. Modeling of antral follicle counts and reproductive aging. *Menopause* 2004; 11(6):587-588.
13. La Marca y cols. Normal serum anti-Müllerian hormone levels in the general female population and the relationship with reproductive history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012 Aug; 163(2):180-4.
14. Su HI, Freeman EW, Sammel MD y cols. Body size affects measures of ovarian reserve in late reproductive age women. *Menopause* 2008; 15:587-61.
15. Yang Y, Myung H, Kim S y cols. Correlation between sonographic and endocrine markers of ovarian aging as predictors for late menopausal transition. *Menopause* 2011; 18(2):138-145.
16. Neal-Perry G, Nejat E, Dicken C y cols. The neuroendocrine physiology of female reproductive aging: an update. *Maturitas* 2012 Sep; 67(1):34-38.
17. Brann D, Mahesh V. The aging reproductive

neuroendocrine axis. *Steroids* 2005; 70:273-283.

18. Hall J. Neuroendocrine changes with reproductive aging in women. *Semin Reprod Med* 2007; 25:344-351.

19. Lobo AR, Kelsey J, Marcus R y cols. Menopause: Biology and Pathobiology. Academic Press 2000:245-260.

20. Godsland IF, Walton C, Stevenson JC y cols. Carbohydrate metabolism, cardiovascular disease and hormone replacement therapy. En: Berg G, Hammar M (eds.). *The modern management of menopause*. New York, London: Parthenon Publishing Group. 1994:231-249.

21. Smith RG, Betancourt L, Sun Y y cols. Molecular Endocrinology and Physiology of the Aging Central Ner-

vous System. *Endocr Rev* 2005; 26(2):203-250.

22. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:2548-2556.

23. Sowers Luborsky J, Perdue C y cols. Thyroid stimulating hormone (TSH) concentrations and menopausal status in women at the mid-life: SWAN. *Clin Endocrinol* 2003; 58:340-7.

24. Murphy E, Glüer CC, Reid DM y cols. Thyroid function within the upper normal range is associated with reduced bone mineral density and an increased risk of nonvertebral fractures in healthy euthyroid postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:3173.

REGLAMENTO DE PUBLICACIONES

1) **POLÍTICA EDITORIAL:** Se funda en los requerimientos que fueron establecidos por el Comité Internacional de Revistas Médicas (Ann Intern Med 1997; 126:36-47).

2) **ENVÍO Y REVISIÓN DE LOS TRABAJOS:** Serán enviados al Comité de Publicaciones y deberán ajustarse a este Reglamento. El Comité Ejecutivo y dos miembros de dicho Comité harán su consideración (*pre-review*). De ser necesario se solicitarán las aclaraciones pertinentes al autor encargado.

3) **DERECHOS DE AUTOR:** La originalidad y veracidad del trabajo será avalada acompañando a éste los datos filiatorios de cada autor y sus firmas (Anexo 1).

4) **PUBLICACIONES PREVIAS:** Si alguno de los autores publicó un artículo sobre pacientes, animales, temas o experimentos similares, se deberán enviar dos copias del trabajo previo, remarcando similitudes y diferencias entre ambos.

5) **EXPERIMENTACIÓN HUMANA Y NO HUMANA:** Está asumido por el editor que los trabajos emanados de una Institución tienen la aprobación de sus autoridades, la que constatará en la sección material y métodos.

6) **AUTORÍA:** El número de autores será acorde con el tipo de publicación: a) artículos regulares: hasta 5; b) estudios multicéntricos: hasta 10, no más de 2 autores por Centro; c) Comunicaciones breves: hasta 3; d) casos reportados: hasta 3; e) cartas al editor: hasta 2. De haber otros colaboradores, serán mencionados por separado. Para figurar como autor es necesario cumplir con alguna de las siguientes tareas: a) contribuir en el concepto y diseño; b) realizar su análisis e interpretación; c) revisar sus contenidos; d) dar su aprobación final.

7) **CONFLICTO DE INTERESES:** Se deberá informar por escrito al Comité con respecto a cualquier asociación comercial que pueda provocar un conflicto de intereses (propiedad intelectual de sus resultados y/o patentes comerciales que posean productos utilizados durante la realización de la investigación), como también si éste fue subvencionado por alguna institución, laboratorio o empresa particular. La información será

confidencial y no influirá en la consideración del trabajo. Si se aprueba su publicación, los autores y el editor decidirán la manera de informar dicha circunstancia.

8) **OPINIONES Y CONSIDERACIONES:** Éstas serán de exclusiva responsabilidad de los autores.

9) **REQUISITOS PARA PRESENTACIÓN:** a) se entregará original y 4 copias de buena calidad de todo el texto y gráficos; b) serán inéditos y relacionados con la Tocoginecología; c) el original será redactado en castellano; d) el papel a emplear será tamaño A4, en una sola carilla, márgenes de 2,54 cm (1 pulgada), letra Courier New o Arial, interlineado 1,5; letra tamaño 12; e) las hojas serán numeradas en el ángulo superior derecho; f) las abreviaturas y siglas deberán reducirse a una mínima expresión, aclarando la palabra completa al comienzo del trabajo; g) se acompañará con una disquete tamaño HD 3.5 con la versión del trabajo, gráficos y fotos, compatibles con word para windows.

ORDEN DE PRESENTACIÓN:

TÍTULO: Breve pero informativo. Encabezará la publicación y será bien destacable sin abreviaturas.

AUTORES: Nombres y apellido de cada uno, con dirección, teléfono, grados académicos e institución a la pertenecen; lugar donde se desarrolló el trabajo; dirección postal y del autor al cual remitir correspondencia o solicitar separatas, revisiones o aclaraciones.

CONDENSACIÓN: No más de 25 palabras sobre el tema central del trabajo.

FRASES O PALABRAS CLAVES: De tres a cinco palabras clave o frases cortas.

RESUMEN: En castellano e inglés. Puede ser estándar o estructurado.

Estándar: Para opiniones de casos clínicos, reportes o comunicaciones. De 50 a 150 palabras.

Estructurado: Compuesto por los siguientes ítems: a) objetivo; b) diseño o material y métodos; c) resultados; d) conclusiones. No más de 150 palabras.

TEXTO: Sugerimos dividirlo como se detalla a continuación:

A) INTRODUCCIÓN: Donde se expondrá el objeto del trabajo, sin adelantar conclusiones.

B) MATERIAL Y MÉTODOS: En esta sección se describirá brevemente pero con suficiente detalle como para poder repetir la experiencia: el plan, los pacientes, los experimentos, el material y los controles, los métodos y procedimientos utilizados y el sistema estadístico empleado.

C) RESULTADOS: Expuestos con un orden lógico, sin repetir datos e ilustraciones, resaltando las observaciones trascendentes.

D) CONCLUSIONES: Relacionar en forma concisa los resultados obtenidos con los objetivos propuestos.

E) DISCUSIÓN: Se relacionan los aspectos importantes del trabajo con otros estudios sobre el tema, las opiniones se limitarán a aquellas estrictamente relacionadas con los hechos reportados en el trabajo.

11) AGRADECIMIENTOS: Para toda persona que haya tenido contribución, sin cumplir los requisitos para ser considerado autor.

12) BIBLIOGRAFÍA: se seguirá el criterio del *Index Medicus*. Se numerará en forma consecutiva a su aparición en el texto, usando números arábigos. Las tablas y figuras se ordenarán en secuencia independiente, se podrán usar números romanos para las tablas.

REVISTAS: Sus títulos abreviados corresponderán con los de la *List of Journal Indexed*. La referencia se hará en el siguiente orden: autores; títulos del artículo; título de la revista correctamente abreviado; año; volumen y tomo; páginas de iniciación y finalización. Si se trata de un número "suplemento", debe figurar la condición entre paréntesis luego del tomo, y la letra "s" luego de la página (Ej: 56 (Supl):49s).

Se mencionarán todos los autores, salvo cuando son siete o más, circunstancia en que se consignarán los tres primeros y se agregará "y cols.". Cuando el trabajo es producto de un grupo muy numeroso deberá citarse en nombre

de éste con sus integrantes; cuando no haya mención del autor se referirá como "anónimo".

EJEMPLO: Barbieri RL. Hormone treatment of endometrosis: the estrogen threshold hypothesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166:740-745.

LIBROS: Autores, título, número y lugar de edición, editor, año y página.

EJEMPLO: Calatroni, CJ y Ruiz V. *Terapéutica Ginecológica* (9ª edición) Buenos Aires: Ed. Panamericana. 1982. COMUNICACIONES PERSONALES: Se agregará la constancia por escrito.

13) Tablas e ilustraciones: Cada tabla irá en hoja separada, con interlineado 1,5, numerada consecutivamente desde su aparición, cada una con título breve y conciso, texto explicativo al pie.

Las ilustraciones se enviarán en fotografía de 127 x 173 mm hasta 203 x 254 mm, en blanco y negro o color. Título y explicaciones al pie (no en la ilustración). No doblar o pegar. Se colocará una etiqueta al dorso con el número de orden, nombre del autor y cuál es la parte superior.

UNIDADES DE MEDIDAS: Se usarán las correspondientes al sistema métrico decimal, los grados centígrados para la temperatura y el sistema internacional de unidades para las referencias bioquímicas vigentes al momento de la entrega del original.

Las fotografías de personas no deberán ser identificables o contarán con un permiso en regla debidamente firmado.

DERECHO DE AUTOR

Los firmantes transfieren todo el derecho de propiedad intelectual a FASGO y a Editorial Ascune en el momento en que el trabajo sea publicado. Asimismo garantizan que el artículo es original, que no infringe ningún derecho de autor o propiedad intelectual de un tercero, que no está bajo consideración de otra publicación y que su contenido esencial, tablas e ilustraciones no han sido previamente publicados. Esta restricción no se aplica a los resúmenes o reportes de prensa publicados en relación con encuentros científicos. Los autores confirman que el manuscrito final ha sido leído y aprobado.