Revista FASGO

Volumen 25
N° 3 – Agosto de 2026

ISSN 2683-8826

Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia

Contenidos

Volumen 25 | Nº 3 – Agosto de 2026

Página 3 **Editorial**. **Dr. Jorge Firpo**

Página 5 **Autoridades**

Trabajos Originales

Página 9 3,3'-Diindolilmetano (DIM) y cáncer de mama hormono-dependiente: revisión narrativa de mecanismos moleculares y proyección clínica
Prof. Dr. Carlos Panzeri

Página 17 Vitamina D, Ácido Fólico e Infección por HPV: Interacción entre Micronutrientes, Inmunidad y Patogénesis Viral
Dra. Carolina Denise Alonso, Dra. Martha Cora Eliseht, Prof. Dra. Laura Fleider

Página 33 P16 como marcador de Integración en la Infección por HPV
Dra. Chojo Seijo Maria Pilar, Dr. Ponti Maximiliano, Prof. Dra. Laura Fleider

Página 47 Factores asociados a Parto por Cesarea en Gestantes con Preeclampsia con signos de Gravedad en el Hospital Dr. Rafael Calles Sierra, Falcón, Venezuela
María de Luz Goncalves Pereira, Erickad José Gallardo Lozada

Página 58 Situación Epidemiológica de Embarazadas con Diagnostico de Diabetes Gestacional
Romero Benítez, Juan Manuel, Romero Benítez; Verónica Ayelén, Oriana Yamila López

Página 63 Morbimortalidad Neonatal en Gestantes con Diabetes Gestacional
Romero Benítez, Juan Manuel, Romero Benítez; Verónica Ayelén, Oriana Yamila López

Página 67 Colestasis Intrahepática: Factores de Riesgo Maternos, Resultados Perinatales Adversos y su Relación con Niveles de Ácidos Biliares Séricos en el Hospital Materno Neonatal Dr. Ramón Carrillo, Córdoba Capital, de Marzo 2023 a diciembre del 2024.
Martini Neira Lucia, Corradi, Lucia, Cejas, Ana Belen, Caratti, Maria Martha

Educación

Página 82 Uso de las Redes Sociales y Ciencias de la Salud
Dr. Mariano Grilli

Comité de Violencia

Página 88 Memorias del Dr. Antonio Lorusso
Dr. Luis Daniel Flores

Editorial

Difícil 2025 para FASGO

Cuando se hace referencia a esta Organización uno piensa en FASGO como una entidad académica, científica, dedicada a mejorar la salud de la mujer, capaz de aglutinar a 26 sociedades distribuidas en las Provincias, repartidas por todo la Argentina. Que es lo que desea FASGO y cuáles son sus objetivos: mejorar la calidad de atención a nuestra población, y ayudar con cursos y rotaciones a los que están en período formativo.

En suma tratar de que sea una escuela de doctrina proyectada hacia el futuro, siempre manteniendo los valores y con énfasis en el desarrollo de la educación fundamentada con una sólida ética como respaldo.

La Federación debe cumplir con la investigación general dentro de nuestra especialidad, organizar congresos, discutir los trabajos científicos que se presenten, desarrollar las nuevas técnicas quirúrgicas, tanto las generales como con las endoscópicas de distinto tenor para controlar el aparato genital femenino cuando lo necesita.

Todo esto a su vez debe aumenta nuestra capacidad de aceptar nuevos conocimientos, con sencillez, con humildad y con el valor de enseñar y aprender todos los días. Estamos entrando en una década con enormes avances tecnológicos y tendremos que asumirlos e interpretarlos. No va a ser fácil, pero en cualquier circunstancia que nos encontremos no abandonemos la enorme importancia de la clínica que no puede darnos la IA: la observación, el interrogatorio, la auscultación, la presión, la palpación abdominal y el examen ginecológico.

Recordemos siempre el objetivo final de cada miembro, de cada Sociedad que integra FASGO: el cuidado y la salud de la mujer

Dr. Jorge Firpo
Profesor de Obstetricia de la UBA
Médico Legista

REVISTA FASGO

Director
Dr. Bernardo Kupferberg

Secretario de Redacción
Dr. Pablo Sayago

Comité Editorial:
Dra. Laura Fleider - Dr. Mariano Grilli

Comité Científico
Dr. Horacio Crespo

CONSEJO DIRECTIVO NACIONAL, 2026-2027

Presidente: Dr. José Omar Latino

Vicepresidente: Dra. Mónica Ñañez

Secretario General: Dr. Horacio Crespo

Prosecretario General: Dra. Mariela Fuentes Costilla

Tesorero: Dr. Marcelo Kolar

Protesorero: Dra. Patricia Monasterolo

Secretario de Actas: Dra. Silvia Ferroni

Director de Publicaciones: Dr. Luis Flores

Vocales Titulares: Dr. Roberto Jameson
Dr. Gustavo Peralta

Vocales Suplentes: Dra. Analía Forestello
Dr. Juan José López Bonfanti
Dr. Miguel Angel Fernández
Dra. Laura Ostertag

COMISIÓN REVISORA DE CUENTAS

Titulares: Dr. Jorge Araldi
Dra. Adriana Heredia Soria
Dra. Federico La Falce

Suplentes: Dra. Verónica Martínez
Dr. José Acosta
Dra. Alejandra Domingo Yaguez

TRIBUNAL DE HONOR

Titulares: Dr. Antonio Lorusso
Dr. Roberto Tozzini
Dr. Jorge Sarrouf

Suplentes Dr. Raúl Winograd
Dra. Delia Raab
Dra. Mirta Escudero

CONSEJO ACADÉMICO NACIONAL

Presidente: Dr. Raúl Winograd - SOGIBA

Presidente Honorario: Dr. Antonio Lorusso - SOGIBA

Vicepresidente: Dra. Liliana Voto - SOGIBA

Secretario General: Dr. Rosato Otilio - Córdoba

Prosecretario General: Dr. Jorge Sarrouf - Mendoza

Secretaria de Actas: Dra. Leticia Ojeda - Mendoza

Vocales Titulares:

Dra. Claudia Perinetti – Mendoza
Dr. Héctor Ferreyra – Cordoba
Dr. Jorge Firpo – SOGIBA
Dr. Orlando Forestieri - La Plata
Dra. Jacqueline Charubi - Tucumán

COMITES, 2026-2027

Comité Científico FASGO 2026
Santiago del Estero

Presidente: Dr. Roberto Casale - SOGIBA
Asesor General: Dr. Leonardo Kwiatkwski

OBSTETRICIA:
Coordinador: Dr. Marcelo Correa Viera - SOGBA
Integrantes:
Dra. María Silvia Núñez Márquez - Santa Cruz
Dra. Celeste Muntaner - Neuquén
Dra. Florencia Terenzani - Santa Fé
Dr. Federico Boeykens - Rosario
Dra. Agustina Martinez Yanzi - Bariloche
Dr. Florencia Gonzalez - Misiones
Dra. Leticia Trad - Sgo del Estero
Dr. Marcelo Gago Rodrigues - SOGBA

GINECOLOGÍA:
Coordinadora: Dra. Elizabeth Ovando -SOGBA
Integrantes:
Dra. Regina Gaska - Comodoro Rivadavia
Dra. Rocio Passarell - Salta
Dra. Vanesa Barrionuevo - Catamarca
Dr. Orlando Forestieri - La Plata
Dra. María Marta Ingratta - Sgo del Estero
Dr. Jorge Sarrouf - Mendoza
Dr. Alberto Ustarroz - SOGIBA

Comité Organizador Local FASGO 2026
Santiago del Estero

Presidente: Dra. Mariela Fuentes Costilla
Integrantes:
Dra. María Florencia Ugozzoli
Dra. María Marta Ingratta
Dra. María Elizabeth Durango
Dra. Silvina Chedda
Dra. Claudia Trejo Juárez
Dr. Gonzalo Martínez
Dra. Clyde Villavicencio
Dra. Olma Elizabeth Santillán
Dra. María Soledad Cenice
Dra. Leticia Trad
Dra. Valeria Heredia
Dr. Horacio Fuentes Costilla
Dra. Raquel Sosa
Dra. María Emilia Uardene

Referentes institucionales y académicos del Comité Organizador Local:

Dra. María Sebastiana Sánchez

Dra. Francisca Córdoba

Dra. Delia Raab de Álvarez

Dr. Raúl Abalos Gorostiaga

Comité Ejercicio Profesional

Coordinador: Dr. Jorge Araldi - Comodoro Rivadavia
Integrantes:
Dra. Mirta Rebak - Misiones
Dr. Emilio Martínez Luque - Neuquén
Dra. Adriana Marisa Heredia Soria - Sta Cruz
Dra. María Silvia Núñez Márquez - Sta Cruz
Dra. Marina Cabral - La Plata
Dra. María Elizabeth Durango Romero -Sgo del Estero
Dra. Ana María Del Vecchio - SOGBA
Dr. Roberto Jameson - San Juan

Comité Violencia de Genero

Coordinadora: Dra. Amelia del Sueldo Padilla -Tucumán
Integrantes:
Dra. Valeria Pérez - La Plata
Dr. Roberto Yahni - SOGBA
Dra. Paula Rosas - San Juan
Dr. Marcelo Guz - SOGIBA
Dra. Lourdes Solange Venegas Tarancon
Dra. Beatriz Graciela Moya - Tucumán
Dra. Olga Marega - SOGBA
Dra. Claudia Capandegui – SOGBA

Dra. María Laura Menacho – SOGIBA
Dra. Alejandra Gabriela Uzal - SASH

Comité Aspectos Legales

Coordinadora: Dra. Azucena Gallard – Chaco
Integrantes:
Dra. Marina Villagra - Catamarca
Dra. Mabel Poncelas - SOGBA
Dr. Fernández Rubén -SOGBA
Dra. Tania Rosas - Neuquén
Dra. María Elizabeth Durango Romero - Sgo del Estero
Dr. Casavilla Florencio - SOGBA

Comité Congresos Nacionales y Regionales

Coordinador: Dr. Leonardo Kwiatkwski – SOGIBA
Integrantes:
Dr. Daniel Lamagni - Tucumán
Dr. Orlando Forestieri - La Plata
Dr. Alfredo Uranga - La Plata
Dr. Rubén Luca - SOGBA
Dra. Griselda Salomón - Santa Fé

Comité Cirugía Mínimamente Invasiva

Coordinador: Dr. Roberto Ovando – SOGBA
Integrantes:
Dr. Marcelo Kolar - Neuquén
Dr. Javier Del Longo - Misiones
Dr. Leonardo Cardinali - Entre Ríos
Dr. Sergio Mirkin - Tucumán
Dr. Diego Gempel - San Juan
Dr. Gonzalo J. Martínez - Santiago del Estero
Dra. María Victoria Boccio - Rosario
Dra. Lumila Cases - Rosario
Dra. Rocio Passarell - Santa Fé
Dr. Leonardo Carrizo - Salta

Comité Congresos Nacionales y Regionales

Coordinador: Dr. Leonardo Kwiatkwski – SOGIBA
Integrantes:
Dr. Daniel Lamagni - Tucumán
Dr. Orlando Forestieri - La Plata
Dr. Alfredo Uranga - La Plata
Dr. Rubén Luca - SOGBA
Dra. Griselda Salomón - Santa Fé

Comité de Derechos en Salud Sexual y Salud Reproductiva

Coordinadora: Dra. Olga Marega – SOGBA
Integrantes:
Dr. Luis Bravo Ocaranza - Tucumán
Dra. Natalia Muñoz - San Juan
Dra. Claudia Elizondo - San Juan
Dra. Lucia Boccoli - Rosario
Dra. Liliana Linardi - La Plata
Dra. Silvia Pebe Florian - SOGBA
Dr. Osvaldo Santiago - SOGBA
Dra. Regina Gaska - Comodoro Rivadavia
Dra. Selene Candioti - Santa Fé
Dr. Hugo Yamil Sat - Mendoza
Dra. Silvia Graciela Schmidt -SOGIBA
Dr. Pedro Salas - Jujuy
Dr. Fabian Gomez Giglio - Bariloche
Dra. Claudia Capandegui- La Plata
Dra. Amelia del Sueldo Padilla -Tucumán

Comité de Investigación y Trabajo Científico
Coordinador: Dr. Mariano Grilli - Mar del Plata
Integrantes:
Dr. Sebiastian Udry - SOGIBA
Dr. Nicasio Cúneo - SOGBA
Dr. Francisco Gómez - Jujuy
Dra. Ana Cecilia Jaime - Salta

Comité Membresía

Coordinadores:
Dra. Elida Rodriguez - AACOG
Dr. Hector Scaravonati – SOGBA
Responsables:

NOA:
Dra. Mariela Fuentes Costilla - Sgo del Estero
Dra. Karina Ortelli - Catamarca

NEA:
Dra. Verónica Martinez - Entre Ríos
Dra. Analia Forestello - Chaco

CENTRO:
Dr. Gustavo Peralta - Cordoba
Dra. Laura Ostertag - La Pampa

CUYO:
Dra. Marisol Fernandez - San Juan
Dr. Ralph Bravo - San Luis

BUENOS AIRES:
Dra. Alejandra Yaguez - La Plata
Dr. Pablo Sayago - SOGBA
Dr. Alessandria Sebastian - SOGIBA

SUR:
Dr. Miguel Fernandez -Bariloche
Dra. Adriana Heredia Soria - Santa Cruz

Comité de Publicaciones

Director: Dr. Luis Flores - Misiones

Integrantes:

Dr. Martín Etchegaray Larruy - SOGIBA

Dra. Florencia Ugozzoli - Sgo del Estero

Revista FASGO

Director Editorial: Dr. Bernardo Kupferberg - SOGIBA

Integrantes:
Dr. Pablo Sayago- SOGBA
Dr. Mariano Grilli - Mar del Plata
Dr. Horacio Crespo - SOGBA
Dra. Laura Fleider- SOGIBA

Comité Vinculación con Instituciones Nacionales e Internacionales

Dra. Liliana Voto - SOGIBA
Dra. Elida Rodriguez - SOGIBA

Comité Destinado a la Comunidad

Coordinadora: Dra. Verónica Martínez - Entre Ríos
Integrantes:
Dr. Claudio Waissmann Parisi - Entre Ríos
Dra. Delia Raab - Sgo del Estero
Dra. Francisca Cordoba - Santiago del Estero
Dra. Carla Alessandro - La Plata
Dr. Juan Sebastián Molina - San Juan
Dra. Maira Cristina Cooke - Entre Ríos

Comité Endocrinología Ginecologica

Coordinadora: Dra. Ñañez Mónica - Cordoba

Subcoordinadora: Dra. Mariela Fuentes Costilla - Sgo del Estero

Sub Comité Climaterio y Osteoporosis

Coordinadora: Dra. Susana Moggia – SOGIBA
Integrantes:
Dra. Marienela Lobos - San Juan
Dra. Stella Maris Della Schiava - SOGBA
Dra. María Marta Ingratta -Sgo del Estero
Dra. Alejandra Schule - Cordoba
Dra. Patricia Monasterolo - Santa Fé
Dra. Liliana Carrera - SOGBA
Dra. Julia Salinas - Salta
Dra. Florencia Albornoz - Salta

Sub Comité Adolescencia

Coordinadora: Dra. Viviana Cramer – SAGIJ
Integrantes:
Dra. Florencia Valladares - San Juan

Comité Salud Materna y Perinatal

Coordinador: Dr. Marcelo Correa Viera - SOGBA

Sub Comité Morbilidad Materna

Coordinadora: Dra. Soledad Cenice - Sgo del Estero
Integrantes:
Dr. Juan Alberto Rodriguez - Tucumán
Dr. Ignacio Asprea - SOGBA
Dr. Federico Boeykens - Rosario
Dr. Santiago Rollan - SOGIBA
Dra. Leticia Trad - Sgo del Estero
Dra. Lucia De Biase - SOGBA
Dra. Georgina Eberle - Cordoba
Dr. Juan José López Bonfanti - Jujuy
Dr. Ángel Betular - SOGBA
Dra. Miranda Bosatta - Neuquén
Dra. Celeste Muntaner - Neuquén
Dra. Agustina Martinez Yanzi - Bariloche
Dra. Florencia Prats - Cordoba
Dra. Gabriela Castro - Tucumán
Dr. Gustavo Agolti - Chaco
Dra. Silvia Ferroni - La Plata
Dra. Natalia Muñoz - San Juan
Dra. Valeria Heredia -Sgo del Estero

Sub Comité Diagnostico Prenatal y Salud Fetal

Coordinador: Dr. Juan Sebastián Pappalardo - Tucumán

Coordinadora: Dra. Marianela Randazzo - SADIPT

Integrantes:

- Dra. Mabel Poncelas - SOGBA
- Dra. Paula Lozano - Jujuy
- Dr. Edgardo Varela - Catamarca
- Dr. Marcelo Cura - Sgo del Estero

Escuela FASGO

Director General:
Dr. Martín Etchegaray Larruy - SOGIBA

Director Académico:
Dr. Mariano Grilli - Mar del Plata

Directora Ginecología:
Dra. Andrea Salas - Cordoba

Director Obstetricia:
Dr. Santiago Rollan - SOGIBA

Coordinadora Ejecutiva:
Lic. Yamila Maratea

Coordinador Webinar:
Dra. Florencia Gauthier -SOGBA

Asesora Webinar Ginecología:
Dra. Elida Rodríguez - SOGIBA

Asesora Webinar Obstetricia:
Dra. Liliana Voto -SOGIBA

Coordinadora Libro Consensos Ginecología:
Dra. Laura Fleider- SOGIBA **-**

Coordinador Libro Consensos Obstetricia: Dr. Matías Uranga Imaz -SOGIBA -

Director de FASGO 26 - Educación Médica Continua a Distancia:
Dr. Raúl Winograd - SOGIBA

Integrantes:
Dr. Pablo Bracalenti - Río Cuarto
Dr. Sergio Mirkin - Tucumán
Dr. Juan Sebastián Molina - San Juan
Dra. María Silvia Núñez Márquez -Santa Cruz
Dr. Juan Alberto Rodriguez - Tucumán
Dr. Luciano Mignini - ASOGIR, Rosario
Dr. José Alejandro Kuran - ASOGIR, Rosario
Dra. Guadalupe Morón - ASOGIR, Rosario
Dra. Mónica Bonin - Cordoba
Dra. Alicia Mazer Zumaeta - Cordoba
Dra. Jacqueline Charubi - Tucumán

Comité FASGO Futuro

Coordinadores:
Dr. Fernanda Ferreiro- SOGIBA
Dra. Nicolas Basanta- SOGIBA

Integrantes:
Dr. Ariel Broll - Tucumán
Dra. Carmen Rosas - San Juan

Comité Oncología Ginecología y Prevención del Cáncer de Génitomamario

Coordinador: Dr. Silvio Tatti - SOGIBA

Integrantes:
Dr. Rosato Otilio - Cordoba
Dra. José Ignacio Peretti - Santa Fé
Dra. Laura Fleider - SOGIBA
Dra. Jacqueline Charubi - Tucumán
Dr. Daniel Scheinkman- Corrientes

3,3'-Diindolilmetano (DIM) y cáncer de mama hormono-dependiente: revisión narrativa de mecanismos moleculares y proyección clínica

Autores:
Prof. Dr. Carlos Panzeri[1]

Resumen

El 3,3'-diindolilmetano (DIM) es un fitoquímico derivado de vegetales crucíferos que actúa como modulador selectivo de los receptores estrogénicos, con efectos diferenciales sobre el receptor estrogénico alfa (ERα) y beta (ERβ). La evidencia preclínica indica que el DIM inhibe la señalización mediada por ERα y favorece la actividad antiproliferativa asociada a ERβ, lo que se traduce en una reducción de la proliferación celular en modelos de cáncer de mama hormono-dependiente, particularmente en líneas celulares ER-positivas como MCF-7.

Además, el DIM modula el metabolismo estrogénico, promoviendo la formación de metabolitos menos activos, y regula la actividad de coactivadores y correpresores involucrados en la transcripción génica dependiente de estrógenos. En estudios *in vitro* e *in vivo*, su uso en combinación con terapias hormonales convencionales, como tamoxifeno, ha mostrado efectos sinérgicos que incrementan la eficacia antitumoral y podrían contribuir a superar mecanismos de resistencia terapéutica.

A pesar de estos hallazgos prometedores, la evidencia disponible proviene mayoritariamente de estudios preclínicos. Limitaciones relacionadas con la biodisponibilidad, la dosificación óptima y la escasez de ensayos clínicos controlados restringen actualmente su aplicación clínica generalizada. Asimismo, la posible interacción del DIM con fármacos metabolizados por el citocromo P450, en particular tamoxifeno, requiere una evaluación clínica más exhaustiva. En conjunto, estos aspectos subrayan la necesidad de estudios clínicos bien diseñados que permitan definir con mayor precisión la seguridad, eficacia y potencial rol del DIM como coadyuvante en la terapia hormonal del cáncer de mama.

Abstract

3,3'-Diindolylmethane (DIM) is a phytochemical derived from cruciferous vegetables that acts as a selective modulator of estrogen receptors, exerting differential effects on estrogen receptor alpha (ERα) and beta (ERβ). Preclinical evidence indicates that DIM inhibits ERα-mediated signaling while enhancing ERβ-associated antiproliferative activity, resulting in reduced cellular proliferation in hormone-dependent breast cancer models, particularly in ER-positive cell lines such as MCF-7.

In addition, DIM modulates estrogen metabolism by promoting the formation of less biologically active metabolites and regulates the activity of coactivators and corepressors involved in estrogen-dependent gene transcription. In *in vitro* and *in vivo* studies, its use in combination with conventional hormonal therapies, such as tamoxifen, has demonstrated

synergistic effects that enhance antitumor efficacy and may contribute to overcoming mechanisms of therapeutic resistance.

Despite these promising findings, the available evidence is largely derived from preclinical studies. Limitations related to bioavailability, optimal dosing, and the scarcity of well-controlled clinical trials currently restrict its widespread clinical application. Furthermore, the potential interaction of DIM with drugs metabolized by cytochrome P450 enzymes, particularly tamoxifen, warrants more thorough clinical evaluation. Collectively, these considerations highlight the need for well-designed clinical studies to more precisely define the safety, efficacy, and potential role of DIM as an adjuvant in the hormonal therapy of breast cancer.

Palabras clave:

3,3'-diindolilmetano (DIM); cáncer de mama hormono-dependiente; receptores estrogénicos; modulación hormonal; vías de señalización celular; tamoxifeno.

Introducción

El cáncer de mama es una enfermedad molecularmente heterogénea, caracterizada por alteraciones coordinadas en la señalización hormonal, el control del ciclo celular, el metabolismo energético, la respuesta inmune y la interacción con el microambiente tumoral. En particular, aproximadamente el 70% de los tumores mamarios expresan receptores hormonales, lo que define un subtipo hormono-dependiente cuyo crecimiento está estrechamente regulado por la señalización estrogénica *(1–7).*

Desde el punto de vista funcional, el receptor de estrógeno alfa (ERα) promueve la proliferación celular mediante la activación transcripcional de genes asociados al ciclo celular, la supervivencia y la angiogénesis. En contraste, el receptor de estrógeno beta (ERβ) ejerce efectos antiproliferativos y moduladores negativos de la actividad de ERα, favoreciendo programas de diferenciación y apoptosis. El desequilibrio ERα/ERβ, más que la expresión aislada de cada isoforma, constituye un determinante central del fenotipo tumoral y de la respuesta a terapias endocrinas *(1,2,7).*

Efecto dual del 3,3'-diindolilmetano (DIM) sobre los receptores estrogénicos y su impacto funcional en cáncer de mama: *(4-6,8-11)*

Receptor	Acción del DIM	Efecto Funcional
ER α	Inhibe expresión y actividad	↓ Proliferación / ↓ genes oncológicos
ER β	Potencial agonista / modulador	↑ Diferenciación / ↑ Apoptosis

El DIM actúa como modulador selectivo de los receptores estrogénicos, favoreciendo un desplazamiento funcional del eje ERα/ERβ hacia un fenotipo menos proliferativo. Este efecto dual constituye un mecanismo central para explicar su actividad antiproliferativa y su potencial sinérgico con terapias endocrinas en modelos de cáncer de mama hormono-dependiente. *(1,4,7,10)*

Las estrategias terapéuticas basadas en moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs), como el tamoxifeno, han demostrado eficacia clínica; sin embargo, su uso se ve

limitado por la aparición de resistencia, frecuentemente asociada a la activación compensatoria de vías de señalización proliferativas (PI3K/Akt, NF-κB), a la desregulación del ciclo celular y a cambios en el metabolismo tumoral. Este escenario ha impulsado la búsqueda de agentes capaces de actuar de manera multitarget, integrando la modulación hormonal con la interferencia de rutas oncogénicas convergentes. *(1,7,12-14)*

El 3,3'-diindolilmetano (DIM), principal metabolito bioactivo derivado del indol-3-carbinol presente en vegetales crucíferos, ha emergido como un compuesto de particular interés en este contexto. A diferencia de su precursor, el DIM presenta mayor estabilidad y biodisponibilidad, y concentra la mayoría de los efectos biológicos atribuidos al consumo de crucíferas. *(4–8)*

La evidencia experimental indica que el DIM actúa como un modulador funcional del receptor estrogénico, inhibiendo la señalización mediada por ERα y favoreciendo la actividad antiproliferativa asociada a ERβ. Este efecto se traduce en una regulación negativa de genes del ciclo celular, con inducción de inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas y detención del ciclo en fase G_1, fenómeno consistentemente observado en modelos celulares ER-positivos como MCF-7. *(1,2,7,13-24)*

De manera complementaria, el DIM interfiere con vías de señalización intracelular críticas para la supervivencia tumoral, incluyendo PI3K/Akt y NF-κB, lo que favorece la activación de programas apoptóticos y la reducción de señales proinflamatorias. Paralelamente, se ha descripto su capacidad para modular ejes vinculados a la respuesta inmune, como la señalización IFN-γ/STAT1, sugiriendo un posible rol en el fortalecimiento de la inmunovigilancia antitumoral. *(6,7,9,14,17,24-28).*

Más recientemente, estudios *in vitro* e *in vivo* han ampliado el espectro de acción del DIM hacia procesos metabólicos y de adaptación tumoral. En particular, se ha demostrado su capacidad para interferir con la glucólisis aeróbica mediante la regulación de transportadores de glucosa, enzimas clave del metabolismo energético y factores inducibles por hipoxia, contribuyendo a una crisis metabólica tumoral, incluso en subtipos agresivos como el cáncer de mama triple negativo. *(6–10,24-28)*

Asimismo, el DIM ejerce efectos sobre la angiogénesis, la invasión y la metástasis, regulando la expresión de factores pro-angiogénicos, quinasas asociadas a la adhesión celular y metaloproteinasas de matriz, al tiempo que promueve un fenotipo epitelial menos invasivo. Estos efectos se integran con su capacidad para modular el equilibrio redox celular y vías adaptativas relacionadas con estrés oxidativo y ferroptosis, reforzando su perfil como agente pleiotrópico. *(6,7,10,14,17,22)*

En conjunto, estas observaciones posicionan al DIM como un modulador multitarget capaz de actuar de forma integrada sobre la señalización hormonal, el ciclo celular, el metabolismo, la respuesta inmune y la progresión tumoral. Este marco mecanístico sustenta su evaluación como agente coadyuvante en la terapia hormonal del cáncer de mama y justifica la sistematización de sus efectos moleculares, resumidos en la tabla correspondiente. *(7,14,18-20)*

Discusión

La evidencia revisada indica que el DIM actúa como un modulador selectivo del receptor estrogénico (SERM-like), con una dualidad funcional relevante para el cáncer de mama hormono-dependiente. En modelos preclínicos, especialmente en líneas celulares ER-positivas como MCF-7, reduce la proliferación celular mediante la inhibición de la señalización mediada por ERα, la modulación funcional de ERβ y la disminución de la expresión de genes clave del ciclo celular, lo que se traduce en arresto de la progresión celular y aumento de la apoptosis. Paralelamente, la modulación estrogénica por hidroxilación hacia metabolitos menos activos contribuye a un microambiente tumoral menos proliferativo. *(7,17,20-24)*

Más allá de su acción estrogénica directa, el DIM ejerce efectos pleiotrópicos sobre múltiples vías de señalización intracelular implicadas en la supervivencia tumoral, incluyendo PI3K/Akt NF-κB y mTOR, así como sobre procesos vinculados a angiogénesis, invasión, metabolismo tumoral y respuesta inmunitaria. Estos mecanismos integrados explican su impacto sobre proliferación, apoptosis, invasividad y resistencia terapéutica, reforzando su perfil como agente modulador más que como un simple antiestrogénico. *(20-27)*

Diversos estudios in vitro e in vivo han demostrado una sinergia consistente entre DIM y terapias oncológicas convencionales, en particular con tamoxifeno, con incremento de la eficacia antitumoral y atenuación de mecanismos de resistencia asociados a rutas alternativas de señalización. *(1,15–17,19)* Asimismo, se ha descripto sinergia con otros agentes, como paclitaxel, mediada por la regulación epigenética de DNMT1 y KLF4, que favorece la reactivación de genes supresores tumorales en células MCF-7 y T47D. Hallazgos similares se han reportado con otros moduladores selectivos del receptor estrogénico, como ormeloxifeno, reforzando la noción de que el DIM potencia el efecto de drogas citostáticas y hormonales mediante mecanismos complementarios. *(13–15,17,28-30)*

Un aspecto central en la discusión clínica es la potencial interacción entre DIM y tamoxifeno a nivel metabólico. Está bien establecido que la inhibición de CYP2D6 reduce los niveles de endoxifeno y compromete la eficacia del tamoxifeno; sin embargo, no existen hasta el momento estudios en humanos que demuestren que el DIM inhiba clínicamente CYP2D6 ni que altere de forma significativa los niveles de endoxifeno. Los datos disponibles en modelos animales e in vitro no evidencian un impacto directo del DIM sobre el metabolismo hepático del tamoxifeno. *(21,24,31)* La controversia surge principalmente de estudios con formulación multiherbal que no permiten atribuir los efectos observados específicamente al DIM. *(31-33)*

En este contexto, la variabilidad genética del sistema del citocromo P450 constituye un factor adicional que puede explicar respuestas diferenciales al tratamiento. *(17,21,32-36)*

A pesar del perfil preclínico favorable, la traslación clínica del DIM presenta limitaciones relevantes. La mayoría de los estudios se realizaron a concentraciones superiores a las alcanzables in vivo, su biodisponibilidad oral es variable y limitada, y existen escasos ensayos clínicos bien diseñados que evalúen su seguridad, dosificación óptima y eficacia a largo plazo, especialmente en tratamientos combinados. *(7,14,17,24,37-39)*

Asimismo, persisten interrogantes sobre posibles interacciones farmacológicas y la influencia de la variabilidad individual, incluyendo factores genéticos, hormonales y de microbiota intestinal.

En conjunto, la evidencia disponible posiciona al DIM como un candidato promisorio para estrategias terapéuticas combinadas en cáncer de mama hormono-dependiente, debido a su capacidad para modular selectivamente la señalización estrogénica y múltiples vías asociadas a proliferación y resistencia tumoral. No obstante, su incorporación a la práctica clínica requiere estudios clínicos controlados que definan con mayor precisión su relevancia traslacional, perfil farmacológico y verdadero impacto sobre los resultados terapéuticos. *(37-39)*

A fin de integrar los múltiples niveles de acción descriptos, resumidos en la tabla siguiente, se resumen los principales blancos moleculares del DIM y sus consecuencias biológicas, mayormente documentadas en modelos preclínicos.

Tabla de las principales vías y blancos moleculares modulados por el DIM en modelos preclínicos de cáncer de mama

Ruta / Blanco	**Efecto de DIM**	**Consecuencia**
Ciclo celular	↑p21, p27 ↓CDKs ciclinas Cdc25A ↑miR-21	Arresto G_1, ↓ proliferación
PI3K/Akt/NF-κB	↓ p-Akt, ↓ NF-κB nuclear	↑ apoptosis, ↓ supervivencia
Señal IFN-γ/STAT1	↑ IFN-γ, IFNGR1, STAT1-P	↑ inmunovigilancia
Metabolismo (TNBC)	↓ PKM2, ↓ GLUT1, ↓ HIF-1α	↓glucólisis,crisis metabólica
Angiogénesis y metástasis	↓ VEGF, FAK, MMPs; ↑ E-caderina miR-200, miR-146a	↓ invasión, metástasis
Estrés/redox/	Modula AHR/NRF2/GPX4; ↑ ROS, ↑ Fe^{2+}	Inducción apoptosis

Los mecanismos resumidos se basan principalmente en evidencia preclínica obtenida a partir de estudios *in vitro* e *in vivo*. Los efectos del DIM pueden variar según el subtipo tumoral, el contexto celular y la dosis empleada, y no implican necesariamente una relación causal directa en el ámbito clínico. *(4,7,14,17,19-21,24-28)*

Conclusión

La evidencia preclínica disponible sugiere que el 3,3'-diindolilmetano (DIM) actúa como un modulador selectivo de la señalización estrogénica en el cáncer de mama hormono-dependiente, inhibiendo la actividad proliferativa mediada por ERα y favoreciendo los efectos antiproliferativos asociados a ERβ. Estos efectos se integran con la regulación de vías oncogénicas clave implicadas en el control del ciclo celular, la supervivencia tumoral, la inflamación, el metabolismo energético y la respuesta inmune.

Asimismo, los estudios in vitro e in vivo revisados muestran una sinergia consistente entre DIM y terapias hormonales convencionales, en particular con tamoxifeno, así como con agentes citostáticos, lo que sugiere un potencial rol del DIM como coadyuvante terapéutico y

modulador de mecanismos de resistencia. No obstante, la traslación clínica de estos hallazgos se ve limitada por la escasez de ensayos clínicos controlados, la variabilidad en su biodisponibilidad y la falta de consenso sobre su dosificación óptima y perfil de seguridad en tratamientos combinados.

En conjunto, el DIM emerge como un agente biológicamente activo con un perfil mecanístico sólido, cuyo valor clínico en el cáncer de mama hormono-dependiente deberá ser definido mediante estudios clínicos prospectivos bien diseñados antes de su incorporación sistemática a la práctica oncológica.

Referencias

1. Firestone, G. L., & Bjeldanes, L. F. (2003). Indole-3-carbinol and 3,3'-diindolylmethane antiestrogenic and antitumor properties. *The Journal of Nutrition, 133*(7 Suppl), 2457S–2465S.
2. Bernhard Biersack (2020) 3,3'-Diindolylmethane and its derivatives: nature-inspired strategies tackling drug resistant tumors by regulation of signal transduction, transcription factors and microRNAs. *Cancer Drug Resist*; 3:867-78.
3. Harakeh S, Akefe IO, Saber SH, Alamri T, et al (2023) Nanoformulated 3'-diindolylmethane modulates apoptosis, migration, and angiogenesis in breast cancer cells. 10(1): e23553.
4. Ahmad, A., Sakr, W. A., & Rahman, K. M. (2010). Anticancer properties of indole compounds: mechanism of apoptosis induction and role in chemotherapy. *Current Drug Targets*, 11(6), 652–666.
5. Zeligs, M. A., & Dragonas, L. (2007). Indole-3-carbinol and diindolylmethane: chemistry, biology and clinical implications. *Alternative Medicine Review*, 12(3), 224–238.
6. Sundar SN, Chamcheu JC, Siddiqui IA, Mukhtar H. (2014) 3,3' -Diindolylmethane induces apoptosis and autophagy in estrogen receptor-positive and -negative breast cancer cells. 35(4):758–767
7. Mecca, M., Di Blasio, S., Bertucci, A., & Puca, R. (2024). *3,3'-Diindolylmethane as a multitarget agent in breast cancer: molecular mechanisms and therapeutic perspectives*. *International Journal of Molecular Sciences, 25*(3), 1157
8. Yager, J. D., & Davidson, N. E. (2006). Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *New England Journal of Medicine, 354*(3), 270–282.
9. McDougal, A., Herman, J. C., & Wang, F. (2001). Modulation of ERα transcriptional activity by phytochemicals: DIM as a nuclear receptor coactivator antagonist. *Toxicology Letters, 123*(2–3), 201–213.
10. Nouri Emamzadeh F, Word B, Cotton E, et al (2020) Modulation of Estrogen α and Progesterone Receptors in Triple Negative Breast Cancer Cell Lines: The Effects of Vorinostat and Indole-3-Carbinol In Vitro. Anticancer Res. 40(7):3669-3683.
11. Zhu, B. T., & Conney, A. H. (1998). Functional role of estrogen metabolism in target cells: Review and perspectives. *Carcinogenesis, 19*(1), 1–27
12. Vivar OI, Saunier EF, Leitman DC, Firestone GL, et al (2010) Selective Activation of Estrogen Receptor-β Target Genes by 3,3'-Diindolylmethane, *Endocrinology*, Volume 151, Issue 4, 1662–1667,

13. Hong C, Firestone GL, Bjeldanes LF. (2002) Bcl-2 family-mediated apoptotic effects of 3,3'-diindolylmethane (DIM) in human breast cancer cells. Biochem Pharmacol. 15;63(6):1085-97.
14. Ho E, Wong CP, Bouranis JA, Shannon J, et al (2025). Cruciferous Vegetables, Bioactive Metabolites, and Microbiome for Breast Cancer Prevention. Annu. Rev. Nutr. 45:171–95
15. Chen, I., McDougal, A., Wang, F., & Safe, S. (1998). Aryl hydrocarbon receptor-mediated antiestrogenic and antitumorigenic activity of diindolylmethane. *Carcinogenesis, 19*(9), 1631–1639.
16. Fan, S., Meng, Q., Auborn, K., & Rosen, E. M. (2006). Enhanced growth inhibitory effect of tamoxifen in breast cancer cells by 3,3'-diindolylmethane, a chemopreventive agent from cruciferous vegetables. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5(3), 682–689
17. Reyes-Hernández, O. D., Figueroa-González, G., Quintas-Granados, L. I., et al (2023). *3,3'-Diindolylmethane and indole-3-carbinol: potential therapeutic molecules for cancer chemoprevention and treatment via regulating cellular signaling pathways*. Cancer Cell International, 23, Article 180.
18. *Cheng, S., Castillo, V., Welty, M., Alvarado, M., Eliaz, I., Temm, C. J., Sandusky, G. E., & Sliva, D. (2017). BreastDefend enhances effect of tamoxifen in estrogen receptor-positive human breast cancer in vitro and in vivo. BMC Complementary and Alternative Medicine, 17(1), 115*
19. Amare, D. E. (2020). *Anti-Cancer and Other Biological Effects of a Dietary Compound 3,3-Diindolylmethane Supplementation: A Systematic Review of Human Clinical Trials*. Nutrition and Dietary Supplements, 12, 127.
20. Bradlows HL, Zeligs, MA, Michnovics JJ (2017) Diindolilmethane supplementation alters estrogen metabolism in women with a history of breast cancer. nutrition and cancer 69(3), 447-452.
21. Chang, X., Fan, Y., & Rosen, E. M. (2005). DIM (3,3'-diindolylmethane) inhibits growth and induces apoptosis in breast cancer cells by modulating the expression of apoptosis-related genes. *Molecular Medicine, 11*(1–12), 20–27.
22. Guo, L., Zhang, J., Li, Y. *et al.*(2025) 3,3'-diindolylmethane induces ferroptosis and inhibits proliferation in non-small-cell lung cancer through the AHR/NRF2/GPX4 axis. *Discov Onc*16, 344.
23. Nouri Emamzadeh F, Word B, Cotton E, et al. (2020) Modulation of Estrogen α and Progesterone Receptors in Triple Negative Breast Cancer Cell Lines: The Effects of Vorinostat and Indole-3-Carbinol In Vitro. Anticancer Res. 40(7):3669-3683
24. Gary L. Firestone, Shyam N. Sundar (2009) Modulation of Hormone Receptor Signaling by Dietary Anticancer Indoles *Molecular Endocrinology* 23(12):1940–1947
25. Parkin DR, Malejka-Giganti D. Differences in the hepatic P450-dependent metabolism of estrogen and tamoxifen in response to treatment of rats with 3,3'-diindolylmethane and its parent compound indole-3-carbinol. Cancer Detect Prev. 2004;28(1):72-9.
26. Ahmad, A., Sakr, W. A., & Rahman, K. M. (2010). Anticancer properties of indole compounds: mechanism of apoptosis induction and role in chemotherapy. *Current Drug Targets*, 11(6), 652–666.
27. Penta D, Tripathi P, Rajarajan D, Natesh J, et al. Diindolylmethane Promotes Metabolic Crisis and Enhances the Efficacy of Centchroman in Breast Cancer: A ^{1}H NMR-Based Approach. ACS Omega. 2022 Nov 16;7(47):43147-43160.

28. Dong S, Liang S, Cheng Z, Zhang X, et al (2022) ROS/PI3K/Akt and Wnt/β-catenin signalings activate HIF-1α-induced metabolic reprogramming to impart 5-fluorouracil resistance in colorectal cancer. J Exp Clin Cancer Res. 8;41(1):15.
29. Honma, N., Horii, R., Iwase, T., Saji, S., et al (2008). Clinical importance of estrogen receptor beta evaluation in breast cancer patients treated with adjuvant tamoxifen therapy. *Journal of Clinical Oncology, 26*(22), 3727–3734.
30. Xiang F, Zhu Z, Zhang M et al (2021) Original Research Article. 3,3'-Diindolylmethane Enhances Paclitaxel Sensitivity by Suppressing DNMT1-Mediated KLF4 Methylation in Breast Cancer. Oncol., Vol. 11
31. Cover CM, Hsieh SJ, Cram EJ, Hong C, Riby JE et al GL (1999) Indole-3-carbinol and tamoxifen cooperate to arrest the cell cycle of MCF-7 human breast cancer cells. Cancer Res 59:1244–1251
32. Thomson, C. A., Ho, E., Strom, M. B., & Hsu, C. H. (2021). Effects of diindolylmethane supplementation on tamoxifen metabolism in breast cancer patients. J. of Nutritional Biochemistry, 93, 108630.
33. *Thomson CA, Chow HHS, Wertheim BC, et al. (2017*) A randomized, placebo-controlled trial of diindolylmethane for breast cancer biomarker modulation in patients taking tamoxifen*. Breast Cancer Res Treat. 165(1):97-107*
34. Bradlow, H. L., & Zeligs, M. A. (2010). *Diindolylmethane (DIM) spontaneously forms from indole-3-carbinol in the acidic environment of the stomach and induces a shift in estrogen metabolism.*
Nutrition and Cancer, 62(7), 919–926**.**
35. Michener, C. M., Johnson, J. L., Abrams, J., Tillmanns, T. D., *et al.* (2017). *A randomized, placebo-controlled trial of diindolylmethane for breast cancer biomarker modulation in patients taking tamoxifen.* Breast Cancer Research and Treatment, 162(3), 443–453.
36. Li, Y., Li, X., Guo, X., Zhang, H., et al (2023). *Diindolylmethane modulates cytochrome P450 activity and alters the pharmacokinetics of tamoxifen in rats*. Frontiers in Pharmacology, 14, 1140994.
37. Zanger, U. M., & Schwab, M. (2019). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology & Therapeutics*, 173, 137–152
38. Fang, J., Zhang, D., & Liu, W. (2008). Pharmacokinetic interactions of diindolylmethane with drugs metabolized by cytochrome P450 enzymes: implications for drug safety. *Drug Metabolism and Disposition*, 36(5), 1005–1012.
39. Khan, M. A., Ahmed, M., Afaq, F., & Mukhtar, H. (2015). Improving the bioavailability of diindolylmethane: novel approaches and clinical implications. *Cancer Prevention Research*, 8(3), 192–199.

---

1. carlospanzeri@hotmail.com

Vitamina D, Ácido Fólico e Infección por HPV: Interacción entre Micronutrientes, Inmunidad y Patogénesis Viral

Autores:
Dra. Carolina Denise Alonso[1], Dra. Martha Cora Eliseht[2], Prof. Dra. Laura Fleider[3]

Introducción

La infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH) representa uno de los desafíos más significativos en la salud pública global, siendo la enfermedad de transmisión sexual más común y la causa principal de cáncer de cuello uterino, así como de otras neoplasias anogenitales y orofaríngeas. A pesar de los avances en la prevención mediante vacunación y los programas de screening, la persistencia viral y la progresión de las lesiones precursoras siguen siendo preocupaciones latentes que afectan a millones de personas en todo el mundo. La compleja interacción entre el virus y el sistema inmune del huésped determinan el curso de la infección desde una eliminación espontánea hasta una persistencia que puede conducir a la patogénesis tumoral.

Si bien la respuesta inmunológica del huésped es crucial para controlar la infección por VPH, ésta puede ser modulada por diversos factores. Entre estos, la nutrición emerge como un campo de estudio prometedor: en particular, la Vitamina D y el Ácido Fólico, micronutrientes esenciales con reconocidas funciones en la regulación de la inmunidad y los procesos celulares que han captado el interés de la comunidad científica. La Vitamina D es conocida por su capacidad inmunomoduladora influyendo en la respuesta inmune innata y adaptativa, mientras que el Ácido Fólico juega un papel vital en la síntesis de ADN, la metilación y la proliferación celular, procesos fundamentales para una respuesta inmune efectiva y la estabilidad genómica.

Se postula que las deficiencias en estos micronutrientes podrían comprometer la respuesta antiviral y, en consecuencia, incrementar el riesgo de complicaciones relacionadas con el VPH.

La relevancia de este estudio radica en identificar factores modificables que puedan contribuir a estrategias complementarias en la prevención y el manejo de la infección por VPH y sus consecuencias oncogénicas. Al sintetizar el conocimiento actual sobre la interacción entre estos micronutrientes, la inmunidad y el VPH, el objetivo principal es ofrecer una perspectiva integral sobre cómo la nutrición puede ser un determinante clave en el destino de esta prevalente infección viral.

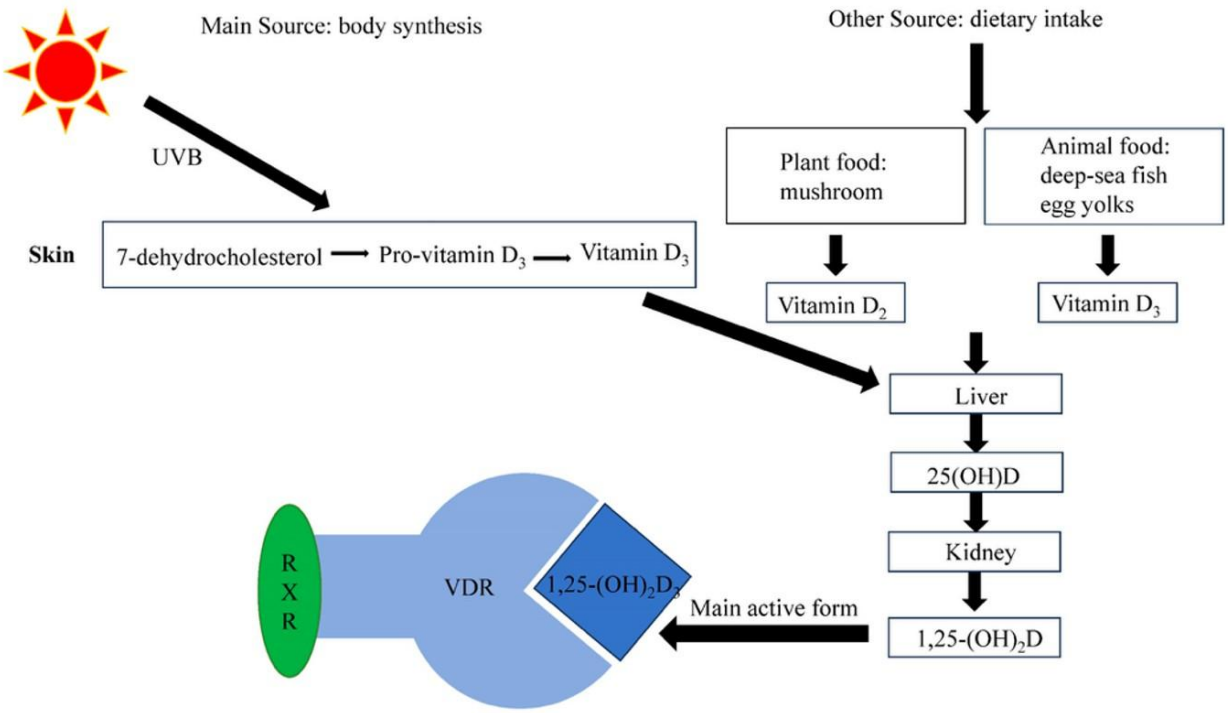
El objetivo principal es establecer la influencia de estos micronutrientes sobre la capacidad del sistema inmune para combatir el virus, así como en la persistencia viral y la progresión de las lesiones asociadas mediante sus niveles séricos y biodisponibilidad.

Como objetivo secundario, se busca analizar la compleja interacción entre la Vitamina D, el Ácido Fólico, la inmunidad del huésped y la patogénesis de la infección por VPH.

Desarrollo

Vitamina D y su rol inmunomodulador.

La Vitamina D no es una vitamina en el sentido tradicional, sino más bien una prohormona esteroidea que se sintetiza principalmente en la piel bajo la exposición a la radiación ultravioleta B (UVB) de la luz solar. Aunque también puede obtenerse en menor medida a través de la dieta (pescado graso, yemas de huevo, alimentos fortificados), la exposición solar es la fuente más significativa para la mayoría de las personas. (Figura 1)



Síntesis y metabolismo de la Vitamina D. (8)

El proceso metabólico de la Vitamina D comienza con la síntesis cutánea, donde el 7-dehidrocolesterol -un precursor del colesterol- es transformado en Vitamina D3 (colecalciferol) por la acción de la radiación UVB. Paralelamente, la Vitamina D2 (ergocalciferol) se adquiere principalmente de fuentes vegetales y suplementos. Ambas formas son biológicamente activas y comparten rutas metabólicas similares en el organismo. Una vez sintetizada o ingerida, la Vitamina D se dirige hacia el hígado. Allí, una enzima específica, la Vitamina D 25-hidroxilasa (CYP2R1), la convierte en 25-hidroxivitamina D [25(OH)D], comúnmente conocida como calcidiol. Esta es la forma predominante de Vitamina D que circula en la sangre y, debido a su mayor vida media, se utiliza ampliamente como el marcador principal para evaluar el estado de la Vitamina D en un individuo. Posteriormente, la 25(OH)D es transportada a los riñones, donde experimenta una segunda hidroxilación. Una enzima mitocondrial, la 1-alfa-hidroxilasa (CYP27B1), la transforma en 1,25-dihidroxivitamina D, conocida como calcitriol.

El calcitriol constituye la forma hormonalmente activa de la Vitamina D y es el responsable de la mayoría de sus efectos biológicos. Las funciones del calcitriol se ejercen al unirse al receptor de Vitamina D (VDR), un receptor nuclear que se encuentra en una gran variedad de

células y tejidos por todo el cuerpo, no sólo los tejidos clásicamente asociados al metabolismo del calcio y los huesos, como el intestino, los riñones y las glándulas paratiroides, sino también *células del sistema inmune* como macrófagos, linfocitos T y linfocitos B. Una vez que el calcitriol se une al VDR, este complejo se traslada al núcleo celular, donde se une a secuencias específicas de ADN, conocidas como elementos de respuesta a Vitamina D (VDREs). Esta unión modula la expresión de cientos de genes, lo que explica la amplia y diversa gama de funciones fisiológicas de la Vitamina D, que van mucho más allá de su conocido papel en la salud ósea. Para asegurar la homeostasis, el cuerpo también posee una vía de inactivación para la Vitamina D, a cargo de la enzima 24-hidroxilasa, que la convierte en metabolitos inactivos que son posteriormente eliminados. (1)

Regulador de la inmunidad innata:

La inmunidad innata es la primera y más rápida respuesta del cuerpo contra los patógenos. La Vitamina D potencia esta defensa de varias maneras cruciales:

- **Producción de Péptidos Antimicrobianos (PAMs)**: Quizás una de las funciones más destacadas del calcitriol es su capacidad para inducir la expresión de potentes péptidos antimicrobianos, como la catelicidina (LL-37) y las defensinas β2. Estas moléculas poseen actividad bactericida, viricida y fungicida directa, formando una barrera química fundamental. El VDR está presente en queratinocitos, células epiteliales y células inmunes, lo que permite la producción local de estos PAMs en sitios clave de infección como la piel, las vías respiratorias y el tracto urogenital. La Vitamina D, por ejemplo, estimula los monocitos y macrófagos para producir catelicidina, lo que mejora su capacidad para eliminar patógenos intracelulares como *Mycobacterium tuberculosis* y, potencialmente, virus como el HPV.
- **Función de las Células Fagocíticas**: El calcitriol mejora la capacidad fagocítica de los macrófagos y monocitos, es decir, su habilidad para fagocitar y destruir patógenos. También influye en su maduración y diferenciación, optimizando su rol como células presentadoras de antígeno.
- **Modulación de la Inflamación**: La Vitamina D tiene efectos antiinflamatorios, al reducir la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-6, TNF-α e IL-1β, y aumentar la producción de citoquinas antiinflamatorias como IL-10. Esto ayuda a controlar la respuesta inflamatoria y prevenir el daño tisular excesivo. (2)

***Regulador de la Inmunidad Adaptativa**:*

La inmunidad adaptativa es más específica y genera memoria inmunológica, lo que permite una respuesta más rápida y eficaz en exposiciones futuras. La Vitamina D ejerce un efecto predominantemente supresor y regulador sobre esta rama del sistema inmune:

- **Linfocitos T:**El calcitriol inhibe la proliferación y diferenciación de los linfocitos T colaboradores (Th4 y Th47), que están asociados con respuestas proinflamatorias y autoinmunes. En cambio, promueve la diferenciación de linfocitos T reguladores (Treg), que son cruciales para mantener la tolerancia inmunológica y prevenir la autoinmunidad, y también puede favorecer una respuesta Th4, que está más

relacionada con la inmunidad humoral y la eliminación de parásitos, así como con la reducción de la inflamación mediada por Th4. Al influir en el equilibrio Th4/Th4/Th47/Treg, la Vitamina D puede orientar la respuesta inmune hacia un perfil más tolerogénico y menos destructivo.

- **Células Dendríticas (CD):**Las células dendríticas son las principales células presentadoras de antígeno que inician la respuesta adaptativa. La Vitamina D inhibe su maduración y su capacidad para presentar antígenos y producir citoquinas proinflamatorias. Esto lleva a una menor activación de los linfocitos T, lo que contribuye al efecto inmunosupresor global.
- **Linfocitos B**:La Vitamina D puede modular la activación, proliferación y diferenciación de los linfocitos B, que son responsables de la producción de anticuerpos. Su efecto tiende a ser inhibitorio, reduciendo la producción de inmunoglobulinas y la formación de células plasmáticas. (3) (Figura 2)

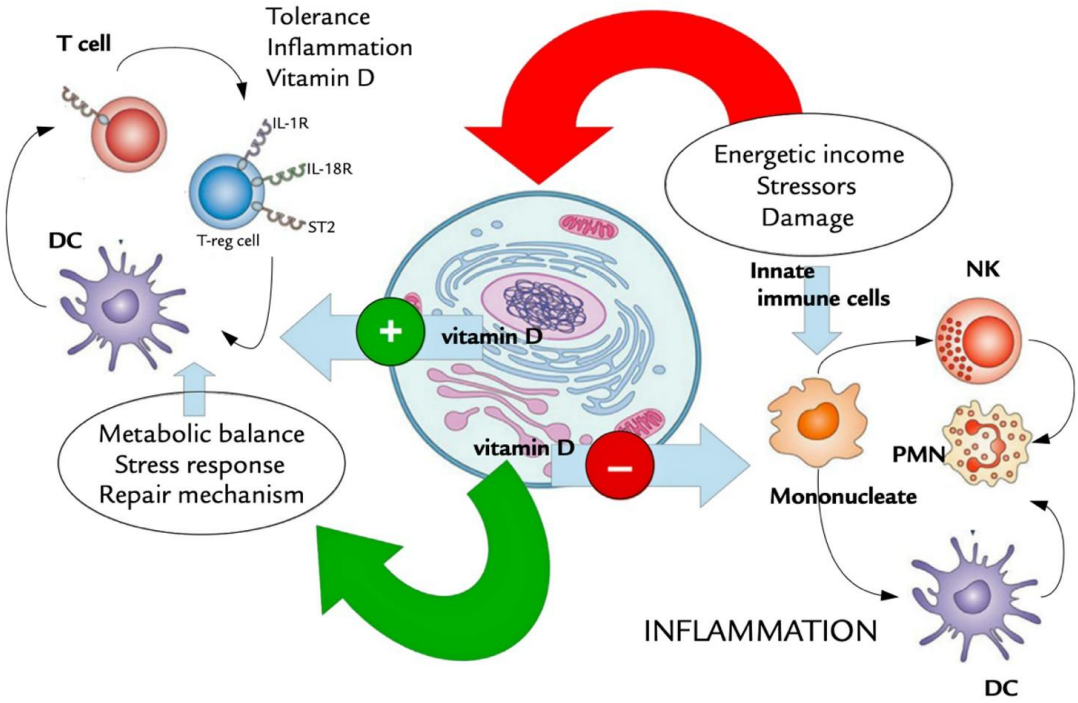


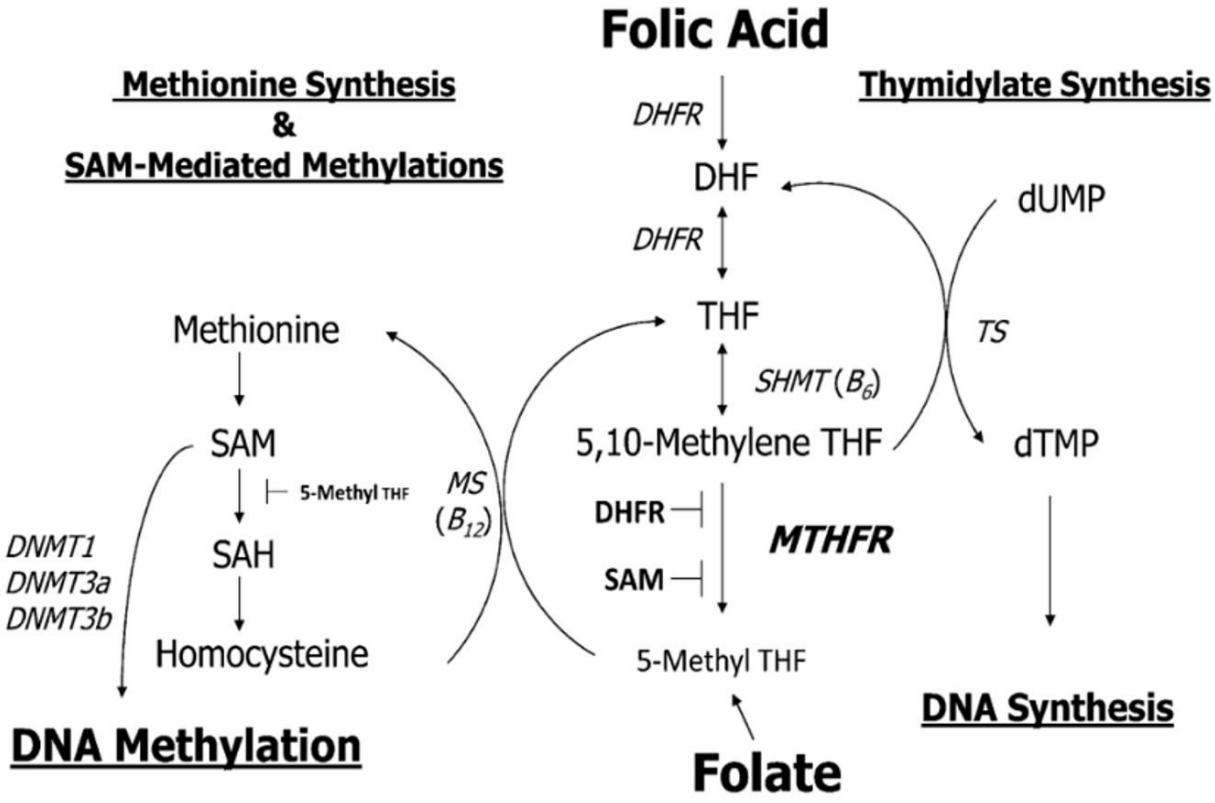
Gráfico que muestra la actividad de la vitamina D como molécula “prosupervivencia”. Las señales de estrés y daño (flecha roja) entran en la célula y desencadenan la actividad de la vitamina D contra la respuesta al estrés o una respuesta antiinflamatoria. El mismo sistema promueve y activa (flecha verde) una respuesta antiinflamatoria tolerogénica, de tipo T-helper 2, de tipo M2 y de tipo T-reg reguladora (T-reg), para restaurar la energía y la homeodinámica redox.

Ácido Fólico y su influencia en la Inmunidad

El ácido fólico es la forma sintética de la vitamina B9, que se encuentra comúnmente en suplementos y alimentos fortificados, mientras que el folato es el término general para las diversas formas naturales de esta vitamina presentes en los alimentos. Ambos son esenciales porque el cuerpo humano no puede sintetizarlos, lo que hace indispensable su aporte a través de la dieta. Una vez ingeridos, los folatos de la dieta y el ácido fólico sintético

deben ser convertidos en su forma biológicamente activa: el tetrahidrofolato (THF). Este proceso es clave para que la vitamina pueda cumplir sus funciones. El THF, a su vez, es metilado para formar 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), la principal forma de folato que circula en la sangre y la que ingresa a las células.

El 5-MTHF es crucial porque dona su grupo metilo, un componente central del metabolismo de un carbono. Esta reacción es catalizada por la enzima metionina sintasa, y para que ocurra, también requiere de la vitamina B12 (cobalamina). A través de este ciclo, el 5-MTHF regenera metionina a partir de homocisteína, formando S-adenosilmetionina (SAM), el principal donador de grupos metilo en el cuerpo. Estos grupos metilo son esenciales para una infinidad de reacciones bioquímicas, incluyendo la *metilación del ADN y las histonas (epigenética)*, que regulan la expresión génica sin alterar la secuencia del ADN. (Figura 3)



Este esquema muestra el proceso mediante el cual el folato/ácido fólico se utiliza para la metilación del ADN. La variante MTHFR reduce la actividad enzimática y puede ayudar a desviar los grupos metilo disponibles de la vía de metilación del ADN hacia la vía de síntesis del ADN. La vía es compleja y está altamente regulada, con bucles de retroalimentación e interacciones que no se muestran en el esquema.
DHF, dihidrofolato; DHFR, dihidrofolato reductasa; DNMT, ADN metiltransferasa; dTMP, timidilato; dUMP, desoxiuridina monofosfato; MS, metionina sintasa; MTHFR, metilentetrahidrofolato reductasa; SAH, S-adenosilhomocisteína; SAM, S-adenosilmetionina; SHMT, serina hidroximetiltransferasa; THF, tetrahidrofolato; TS, timidilato sintasa. (2)

- **Metilación del ADN:** Adición de grupos metilo a las bases citosina en regiones CpG del ADN. Este proceso es un mecanismo epigenético fundamental que regula la expresión

génica sin alterar la secuencia subyacente del ADN. La metilación en las regiones promotoras de los genes tiende a silenciar su expresión, mientras que la desmetilación puede activarla. Una deficiencia de folato puede alterar estos patrones, lo que lleva a hipometilación global o hipermetilación en sitios específicos, afectando la expresión de genes importantes, incluyendo aquellos involucrados en la respuesta inmune, la supresión tumoral o el control del ciclo celular.

Además de su rol en el ciclo de la metionina, el THF y sus derivados actúan como cofactores en diversas reacciones enzimáticas que involucran la transferencia de unidades de un carbono. Estas reacciones son fundamentales para:

- **Síntesis de nucleótidos de purina y pirimidina**: El tetrahidrofolato (THF) y sus derivados funcionan como cofactores en la transferencia de unidades de un carbono, un proceso crítico para la síntesis de purinas (adenina y guanina) y pirimidinas (timina en el ADN, uracilo en el ARN). Estas bases nitrogenadas son los componentes fundamentales que forman el ADN y el ARN. Por esto, los folatos son indispensables para la replicación del ADN, la reparación del ADN y la transcripción del ARN. Esto es particularmente crítico en células con alta tasa de proliferación, como las células inmunes, las células de la médula ósea y las células que se replican activamente durante procesos de reparación tisular o respuesta a infecciones.
- **Síntesis de aminoácidos**:Participa en la transformación de ciertos aminoácidos (metionina, homocisteína, serina). (3)

Así, la intervención del folato en la síntesis de nucleótidos y en las vías de metilación lo establece como un nutriente de vital importancia. Su presencia es crucial para preservar la estabilidad del genoma, permitir una proliferación celular regulada y orquestar la expresión de genes mediante mecanismos epigenéticos. Estas acciones son directamente pertinentes para la habilidad del organismo de generar una respuesta inmunitaria competente y para disminuir el riesgo de inestabilidad genómica, un factor que puede impulsar la patogénesis viral y oncogénica, particularmente en la *infección por VPH*.

Infección por VPH.

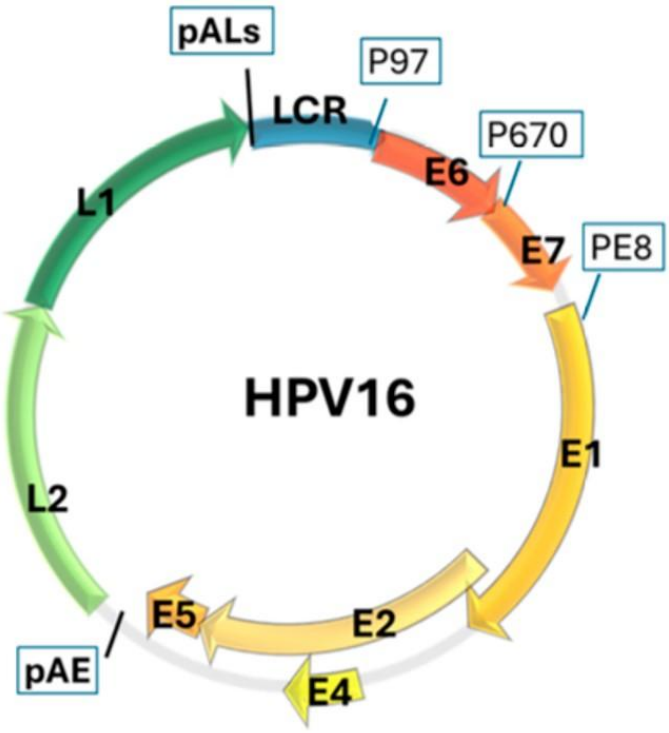
El Virus del Papiloma Humano es un pequeño virus de ADN bicatenario, sin envoltura, que pertenece a la familia *Papillomaviridae*. Se caracteriza por su tropismo por las células epiteliales escamosas, infectando la piel y las mucosas, incluyendo el tracto anogenital, la orofaringe y la laringe. (4)

Su genoma es pequeño (aproximadamente 8.000 pares de bases) y se organiza en tres regiones principales:

- **Región Temprana** (E,*early*): Esta región codifica para proteínas tempranas (E1–E2, E4–E7 genes). Estas proteínas son responsables de la replicación viral (genes E1 y E2), la transcripción (gen E2), y la liberación viral (gen E4). Además, las proteínas E5, E6 y E7 trabajan en conjunto para crear un ambiente favorable para la replicación del virus,

lo que incluye la evasión del sistema inmune del huésped y el mantenimiento de la proliferación de las células epiteliales. (4)

- **Región Tardía** (L,*late*): Se encarga de codificar las proteínas estructurales de la cápside, L1 y L2. Estas proteínas se autoensamblan para formar la cápside viral. La proteína L1 es de particular interés médico, ya que es la base de las vacunas preventivas actuales contra el VPH. Su capacidad para formar partículas similares a virus (VLPs) que mimetizan la estructura viral pero carecen de material genético, permite inducir una respuesta inmune protectora sin riesgo de infección.
- **Región de Control No Codificante** (LCR o URR): Ubicada entre las regiones tempranas y tardías, contiene elementos reguladores que controlan la replicación del genoma viral y la transcripción de los genes, incluyendo el origen de replicación del ADN viral. (Figura 4)

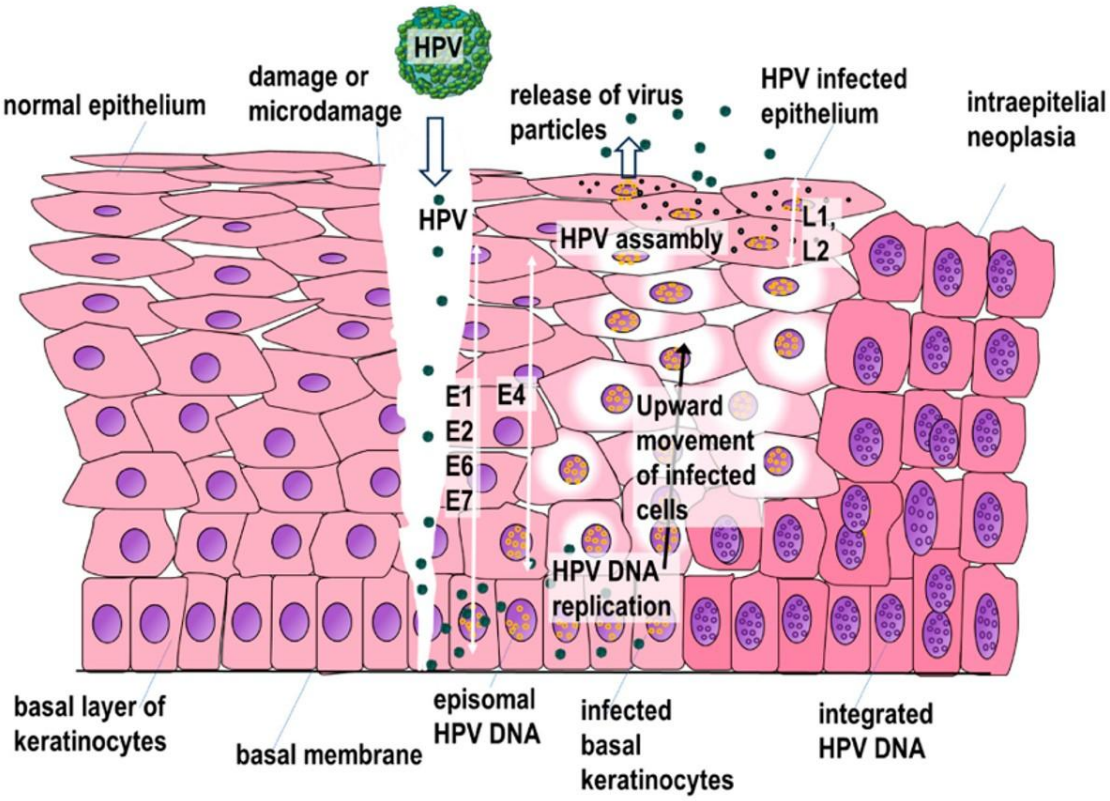


Estructura del genoma del VPH 16, como ejemplo. (4)

El VPH exhibe un ciclo de vida viral intrínsecamente ligado al programa de diferenciación de los queratinocitos, las células epiteliales escamosas que infecta.

La interacción del VPH con la célula huésped es un equilibrio delicado. Los VPH de alto riesgo tienen la capacidad de alterar este equilibrio. La expresión persistente de las oncoproteínas E6 y E7 en las células basales y parabasales puede conducir a inestabilidad genómica. Al inactivar p53 (E6) y pRB (E7), estas proteínas no solo promueven la proliferación celular, sino que también interfieren con los mecanismos de reparación del ADN y la apoptosis. Esta disrupción crónica, junto con la acumulación de (5)mutaciones y la integración del genoma viral en el ADN del huésped puede llevar a la progresión de lesiones y, finalmente, al carcinoma invasivo.

La *persistencia* de la infección es el principal factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad maligna, y esta persistencia está intrínsecamente ligada a la capacidad del virus de evadir la vigilancia inmunológica del huésped. (4) (Figura 5)



Estructura del genoma del VPH 16, como ejemplo. (4)

A pesar de las estrategias de evasión del VPH, el sistema inmune del huésped responde a la infección, logrando la eliminación espontánea en la mayoría de los casos. Esta resolución se basa en la coordinación entre la inmunidad innata y adaptativa.

Inmunidad Innata: La Primera Respuesta

La inmunidad innata actúa como primera barrera, aunque su activación puede ser modulada por el VPH. Las células de Langerhans y dendríticas (CPAs) presentes en el epitelio son cruciales para el reconocimiento inicial del virus y para iniciar la respuesta adaptativa al presentar antígenos virales. La activación de los interferones (IFN) y receptores tipo Toll (TLRs), junto con las células NK, es esencial para una respuesta inmune temprana. (5)

Inmunidad Adaptativa: La Clave para la Resolución

La inmunidad adaptativa es la principal para la eliminación persistente del VPH y la generación de *memoria*, siendo especialmente relevante la respuesta mediada por células:

- **Linfocitos T Citotóxicos** (CTLs o CD8+): Son los efectores clave. Reconocen y destruyen directamente las células infectadas por VPH que presentan péptidos virales (especialmente de E2, E6 y E7) en sus moléculas MHC-I.
- **Linfocitos T Colaboradores** (CD4+): Especialmente los subtipos Th4. Secretan citoquinas como el IFN-γ, que mejoran la función de las CPAs y la diferenciación de los CTLs, optimizando la respuesta antiviral.
- **Linfocitos B y Anticuerpos**:Aunque los anticuerpos neutralizantes contra las proteínas de la cápside (L1, L2) no eliminan células ya infectadas, si sirven para prevenir nuevas infecciones.
- **Memoria Inmunológica**: Tanto la infección resuelta como la vacunación establecen una memoria que permite una respuesta más rápida y efectiva ante futuras exposiciones. (6)

Factores Determinantes en la Persistencia y Progresión del VPH.de

Si bien la mayoría de las infecciones por VPH se resuelven espontáneamente gracias a una respuesta inmune efectiva, la persistencia de una infección por genotipos de alto riesgo es el evento clave y necesario para el desarrollo de lesiones premalignas y, finalmente, el cáncer invasivo. Esta persistencia no se debe a un único factor, sino a una compleja interacción de elementos virales, del huésped y ambientales.

Factores Virales

- **Genotipo del VPH:** Los genotipos de alto riesgo (especialmente VPH-16 y VPH-18) tienen una mayor capacidad de persistir y de inducir transformación maligna en comparación con los de bajo riesgo.
- **Carga Viral**:Una alta carga viral a menudo se asocia con una mayor probabilidad de persistencia y de progresión de la enfermedad. Una mayor cantidad de virus implica una mayor expresión de proteínas virales, incluyendo E6 y E7.
- **Integración del Genoma Viral**: La integración del ADN del VPH en el genoma del huésped es un evento crítico que se observa con frecuencia en lesiones de alto grado y cáncer. Este proceso a menudo lleva a una expresión desregulada y elevada de las oncoproteínas E6 y E7. Esto promueve la inestabilidad genómica y la proliferación celular.

Factores del Huésped

- **Estado Inmunológico:** Un sistema inmune comprometido es el factor más significativo que influye en la persistencia del VPH. Individuos inmunosuprimidos (por ejemplo, receptores de trasplantes, personas con VIH, pacientes en quimioterapia) tienen un riesgo considerablemente mayor de infecciones persistentes y de progresión a cáncer.

- **Factores Genéticos del Huésped**: Ciertas variaciones genéticas (polimorfismos) en genes relacionados con la respuesta inmune (como los genes del MHC o genes de citoquinas) o con los mecanismos de reparación del ADN pueden influir en la susceptibilidad a la infección persistente y a la progresión.
- **Factores Nutricionales:** La deficiencia de micronutrientes como la *Vitamina D y el Folato (ácido fólico)* pueden comprometer la función inmune y la integridad genómica, lo que potencialmente favorece la persistencia del VPH y la progresión de las lesiones. Otros micronutrientes como las vitaminas A, C, E, y minerales como el selenio y el zinc también están siendo investigados por su posible papel.
- **Edad**: Las adolescentes y mujeres jóvenes son más susceptibles a la adquisición del VPH, pero también tienen tasas más altas de resolución espontánea. Sin embargo, una infección persistente es un predictor mucho más fuerte de progresión a lesiones de alto grado y cáncer en mujeres mayores de 35 años, lo que podría estar relacionado con cambios en la respuesta inmune con la edad.

Factores Ambientales y Conductuales

- **Tabaquismo**: Fumar se ha establecido como un cofactor significativo para la progresión de la infección por VPH a cáncer cervical. Los carcinógenos del tabaco pueden acumularse en el moco cervical y causar daño al ADN, lo cual aumenta el riesgo de transformación maligna en presencia de una infección por VPH de alto riesgo. También puede afectar la respuesta inmune local.
- **Uso a Largo Plazo de Anticonceptivos Orales:** Algunos estudios sugieren una asociación entre el uso prolongado de anticonceptivos orales (generalmente 5 años o más) y un mayor riesgo de cáncer cervical en mujeres con infección persistente por VPH, aunque el mecanismo exacto no está completamente claro.
- **Coinfecciones:** Las coinfecciones con otros patógenos de transmisión sexual (ITS) como *Chlamydia trachomatis* o el virus del herpes simple (VHS) pueden inducir inflamación crónica y modular la respuesta inmune, lo que podría favorecer la persistencia del VPH y la progresión de las lesiones.
- **Paridad (Número de partos):** Una alta paridad se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de cuello uterino, posiblemente debido a traumatismos cervicales, cambios hormonales o un mayor riesgo de exposición viral.

La interacción de estos factores determina el resultado clínico de una infección por VPH. La comprensión de estos elementos es crucial para diseñar estrategias de prevención y manejo más efectivas, así como para entender cómo la modulación de ciertos micronutrientes podría influir en este complejo proceso. (7)

Interacción entre Vitamina D, Inmunidad y Patogénesis del VPH.

Conocida por sus amplias propiedades inmunomoduladoras, la Vitamina D influye en el curso de la infección del Virus del Papiloma Humano. Su papel como molécula pro-supervivencia en el sistema inmune es fundamental para entender esta interacción.

La investigación epidemiológica y clínica ha explorado extensamente la posible correlación entre los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D -el biomarcador más fiable del estado de Vitamina D- y el curso de la infección por VPH, así como la progresión de las lesiones cervicales. La deficiencia de Vitamina D se asocia con la capacidad del huésped para eliminar el virus, favoreciendo su persistencia. La relevancia de esta vitamina incluye a sus receptores (VDR), cuya expresión y función en las células cervicales también son objeto de estudio en relación con la patogénesis del VPH. (8)

Prevalencia y Adquisición del VPH: Múltiples estudios han investigado la relación entre el estado de Vitamina D y la prevalencia de la infección por VPH. Existe evidencia que muestra una asociación inversa entre los niveles de Vitamina D e infección por VPH, lo que sugiere que niveles deficientes de Vitamina D se correlacionan con una mayor prevalencia, tanto para genotipos de alto como de bajo riesgo. Esto podría indicar que un nivel óptimo de Vitamina D sérica (que suele oscilar entre 40-50 ng/ml) fortalece la capacidad de la inmunidad innata y adaptativa para controlar la adquisición inicial del virus o para eliminarlo tempranamente.

Persistencia del VPH: La persistencia de la infección por VPH de *alto riesgo* es el requisito para el desarrollo de lesiones premalignas y cáncer. El déficit de Vitamina D es un factor de riesgo *independiente* para la persistencia de la infección por VPH. El mecanismo subyacente radica en que un sistema inmune con deficiencia de Vitamina D es menos eficiente para generar una respuesta antiviral efectiva.

- **Compromiso de la Inmunidad Innata**: En ausencia de niveles adecuados de Vitamina D, la inducción de péptidos antimicrobianos (PAMs) como la catelicidina por parte de los queratinocitos y las células inmunes es insuficiente. Estos PAMs son cruciales para un a defensa antiviral temprana y directa. Además, la Vitamina D es fundamental para una modulación equilibrada de la inflamación y su deficiencia puede llevar a un estado de inflamación crónica en el microambiente cervical, que puede favorecer la persistencia viral y la progresión de las lesiones al crear un entorno favorable para el daño tisular y la proliferación celular.
- **Afectación de la Respuesta Inmune Adaptativa** (Células T):La Vitamina D es crítica para la función óptima de las células T, especialmente los linfocitos T citotóxicos (CTLs), que son los principales eliminadores de células infectadas por VPH. La deficiencia de Vitamina D puede comprometer la maduración y la capacidad de las células presentadoras de antígeno (CPAs), como las células dendríticas para activar eficazmente los CTLs. Esto resulta en una respuesta celular T inadecuada, lo que impide que el sistema inmune reconozca y elimine las células que contienen VPH. De esta manera, permite que la infección se establezca crónicamente y progrese. (8)

Regresión y Progresión de Lesiones Cervicales:

- Lesiones de Bajo Grado (LSIL):

La evidencia sugiere que mujeres con niveles adecuados de Vitamina D tienen una mayor probabilidad de experimentar la regresión espontánea de sus lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado. Se postula que la Vitamina D optimiza la respuesta inmune local (especialmente la mediada por células T citotóxicas) y ejerce efectos antiproliferativos

directos sobre las células epiteliales infectadas, favoreciendo la eliminación de las células afectadas antes de una mayor transformación.

Mecanismos Celulares y Moleculares en LSIL:

A nivel celular, la forma activa de la Vitamina D interactúa con su receptor. Esta interacción permite que la Vitamina D regule la expresión de genes implicados en:

- **Control del Ciclo Celular**: Induce la expresión de proteínas que detienen el ciclo celular (p21 y p27) frenando la proliferación descontrolada de las células epiteliales infectadas.
- **Diferenciación Celular**: Promueve la diferenciación terminal de los queratinocitos. Esto es un factor clave, porque el ciclo de vida del VPH depende de la diferenciación.
- **Apoptosis**: Favorece la muerte celular programada de las células infectadas por VPH.
    - Lesiones de Alto Grado (HSIL) y Cáncer:

Para lesiones más avanzadas, la relación es más compleja. Si bien la Vitamina D puede tener un papel protector en la prevención de la progresión, una vez que las células han sufrido una transformación significativa (integración viral y expresión de oncoproteínas), la capacidad de la Vitamina D para revertir o frenar la progresión es baja.

- **Integración Viral y Expresión de Oncoproteínas E6/E7**: En HSIL y cáncer, el genoma del VPH de alto riesgo frecuentemente se integra en el ADN del huésped. Esta integración suele llevar a una expresión elevada y desregulada de las oncoproteínas E6 y E7. Estas proteínas actúan de forma potente, inactivando las principales vías de supresión tumoral del huésped (E6 degrada p53, E7 inactiva pRB). Esta manipulación profunda del ciclo celular y la apoptosis puede disminuir la sensibilidad de las células a los efectos pro-diferenciadores y pro-apoptóticos de la Vitamina D, ya que las vías controladas por E6/E7 superan los intentos de regulación del calcitriol.
- ***Modulación del Receptor de Vitamina D (VDR):*** Aunque el VDR está presente en las células cervicales, su expresión y funcionalidad pueden verse alteradas en el contexto de la progresión a cáncer. Las oncoproteínas virales o los cambios epigenéticos asociados a la malignidad pueden reducir la cantidad de VDR o su capacidad para unirse al calcitriol, disminuyendo la respuesta de la célula a la Vitamina D.
- ***Ambiente Tumoral:*** El microambiente tumoral en lesiones de alto grado y cáncer es inmunosupresor e inflamatorio crónico, con una compleja red de señales que pueden contrarrestar los efectos beneficiosos de la Vitamina D.

Como conclusión, la evidencia respalda un papel de la Vitamina D y sus receptores en la modulación de la respuesta del huésped al VPH. Los niveles adecuados de Vitamina D parecen ser protectores contra la adquisición y persistencia de la infección y pueden contribuir a la regresión de las lesiones de bajo grado, lo que subraya la importancia de optimizar el nivel sérico de Vitamina D para fortalecer la vigilancia inmunológica contra el VPH y sus consecuencias oncológicas.

Interacción entre Ácido Fólico (Folato), Inmunidad y Patogénesis del VPH.

- **¿Cómo el Folato Podría Influir en la Infección por VPH?**

El folato (vitamina B9), y su forma sintética el ácido fólico, es un micronutriente esencial que participa en la síntesis y reparación de ácidos nucleicos (ADN y ARN) y en los procesos de *metilación del ADN* (2). Esto es especialmente importante cuando se habla del VPH, porque este virus necesita manipular el ADN de nuestras células para poder sobrevivir y multiplicarse (9).

Los mecanismos por los cuales el folato podría influir en la infección por VPH y la progresión de las lesiones incluyen:

- **Integridad y Estabilidad del Genoma del Huésped:**
    - **Síntesis de ADN y Reparación:** El ácido fólico es un cofactor clave en la vía de un carbono, esencial para la síntesis de purinas y pirimidinas. Una deficiencia de ácido fólico puede llevar a una síntesis defectuosa de ADN, lo que resulta en la incorporación de uracilo en lugar de timina en la cadena de ADN. Esto aumenta la fragilidad cromosómica y la inestabilidad genómica. (10)
    - **Importancia con el VPH**: En células infectadas por VPH, que ya experimentan un aumento de la proliferación y una potencial inestabilidad genómica debido a las oncoproteínas E6 y E7, una deficiencia de folato podría agravar el daño en el ADN y las mutaciones. Este escenario, a su vez, podría facilitar la progresión de las lesiones hacia el cáncer, al favorecer la acumulación de las alteraciones genéticas necesarias para la transformación maligna. Por el contrario, un suministro adecuado de folato contribuiría a preservar la integridad del genoma, contrarrestando parcialmente la inestabilidad provocada por el virus.
- **Metilación del ADN:**
    - **Regulación de la Expresión Génica:** El ácido fólico es fundamental para la donación de grupos metilo, un proceso clave en la metilación del ADN. Este proceso es como un "interruptor" que enciende o apaga genes, controlando cómo funcionan.
    - **Relevancia para el VPH**: Niveles más bajos de ácido fólico se han asociado con un mayor riesgo de desarrollar cánceres, incluido el cáncer cervical. (11)
        - **Silenciamiento de Genes Supresores de Tumores del Huésped:** La hipermetilación de promotores de genes supresores de tumores del huésped es un evento temprano en la progresión a cáncer cervical (estos genes supresores de tumores a veces se “apagan” de forma anormal). Una deficiencia de ácido fólico podría contribuir a patrones de metilación aberrantes que faciliten este silenciamiento. Un estudio encontró que la deficiencia de folato modifica el riesgo de HSIL asociado con los niveles de metilación del ADN del VPH. El riesgo de HSIL fue ocho veces mayor en mujeres con deficiencia de folato y altos niveles de metilación que en mujeres con folato normal y altos niveles de metilación [4].
        - **Integración Viral:** La deficiencia de folato puede facilitar la integración genómica del ADN del VPH tipo 16 *in vivo* (12).

- **Función Inmune:**
  - Si bien el folato no es un inmunomodulador tan directo como la Vitamina D, su papel en la proliferación celular es crucial para larespuesta de las células inmunes, que requieren una rápida expansión clonal (proliferación) para combatir las infecciones. Una deficiencia de ácido fólico podría afectar la capacidad de los linfocitos (particularmente las células T) para proliferar y diferenciarse adecuadamente en respuesta al VPH, lo que llevaría a una respuesta inmune insuficiente y a una mayor persistencia viral (13).

En síntesis: el ácido fólico es vital para mantener la integridad genómica y regular su funcionamiento a través de la *metilación del ADN.* Una deficiencia de este micronutriente podría exacerbar la inestabilidad genómica inducida por el VPH, alterar los patrones de metilación que controlan la expresión de oncoproteínas virales, y comprometer la capacidad proliferativa de las células inmunes, todo lo cual favorecería la persistencia de la infección por VPH y la progresión hacia lesiones de alto grado y cáncer (14).

Conclusión

A lo largo de esta monografía, se ha profundizado el complejo y multifacético rol que dos micronutrientes esenciales -la Vitamina D y el Ácido fólico- ejercen en la modulación de la respuesta del huésped frente a la infección por el Virus del Papiloma Humano y en la intrincada cascada de eventos que conducen a la progresión de las lesiones cervicales. Es un tema complejo, pero el mensaje es sencillo: estos dos nutrientes son más importantes de lo que se supone.

La evidencia científica actual subraya que mantener un estatus nutricional óptimo de ambos nutrientes es de vital importancia no solo para una defensa inmunológica competente, sino también para preservar la integridad celular y genómica ante la persistencia viral.

Por un lado, la Vitamina D (específicamente su forma activa, el calcitriol) se posiciona como un poderoso agente inmunomodulador y un regulador clave de procesos celulares. Niveles séricos adecuados de Vitamina D (entre 40-50 ng/mL) son fundamentales para fortalecer tanto la inmunidad innata como la adaptativa al optimizar la función y proliferación de células inmunes críticas; especialmente, las células T citotóxicas, que son cruciales para eliminar las células infectadas por el VPH. Una deficiencia de Vitamina D compromete severamente la capacidad del sistema inmune para montar una respuesta antiviral eficaz, lo que se ha asociado directamente con una mayor probabilidad de persistencia del VPH y con una menor regresión espontánea de las lesiones de bajo grado.

Además de su rol inmune, la Vitamina D ejerce efectos antiproliferativos directos induciendo la detención del ciclo celular, promoviendo la diferenciación y favoreciendo la muerte celular programada de las células epiteliales anómalas. Aunque su capacidad para revertir lesiones es limitada debido a la profunda alteración celular por las oncoproteínas virales, los niveles séricos adecuados se correlacionan con un menor riesgo de progresión a lesiones de alto grado y cáncer cervical.

Por otro lado, el ácido fólico es un pilar fundamental en el mantenimiento de la salud genómica y en la regulación epigenética, procesos directamente influenciados por el VPH. El aporte suficiente de folato es clave para una síntesis y reparación adecuada del ADN, previniendo la incorporación de bases incorrectas y la consiguiente inestabilidad genómica. Esta estabilidad es vital, ya que el VPH de alto riesgo manipula las vías celulares para favorecer la proliferación descontrolada. La deficiencia de folato puede exacerbar el daño al ADN inducido por el virus, facilitando la acumulación de mutaciones necesarias para la transformación maligna. Más allá de esto, el folato es un donante clave de grupos metilo indispensables para la metilación del ADN, un mecanismo epigenético que controla la expresión génica. En el contexto del VPH, la hipermetilación de genes supresores de tumores o la hipometilación de oncoproteínas virales pueden conducir a la progresión de la enfermedad. La evidencia científica ha mostrado que la deficiencia de ácido fólico puede modificar el riesgo de lesiones como CIN3+ en combinación con los niveles de metilación del ADN del VPH, y puede facilitar la integración genómica del VPH en las células huésped.

Además, la función del ácido fólico en la proliferación celular es fundamental para la expansión clonal de las células inmunes, lo que significa que una deficiencia podría comprometer la capacidad del sistema inmune para montar una respuesta eficaz y prolongar la persistencia viral.

En resumen, cuando disminuye el aporte de Vitamina D y/o Ácido fólico, favorece la persistencia del VPH y, por ende, facilita la oncogénesis viral. El cuerpo humano se vuelve más vulnerable, el virus ejerce una infección transformante y, por lo tanto, aumenta el riesgo de persistencia y progresión de lesiones.

La sinergia entre las funciones inmunomoduladoras de la Vitamina D y el papel del ácido fólico en la estabilidad genómica y la epigenética subraya la importancia de optimizar los niveles de ambos micronutrientes.

Por lo tanto, mantener estos micronutrientes en niveles óptimos es una forma muy eficaz y accesible de fortalecer el sistema inmune y poder reducir el riesgo de lesiones precursoras de cáncer de cuello uterino.

Referencias

1. Hall, J. E., & Hall, M. E. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology.* s.l. : (14th ed.) Elsevier., (2020).
2. Crider, K. S., Yang, Q. H., Berry, R. J., & Bailey, L. B. *Folic Acid and DNA Methylation: A Review of Current Literature.* s.l. : Nutrients, 2011.
3. Chirumbolo, S., Vella, A., & Zanolin, E. *The Role of Vitamin D in Immune System and Its Association with Cancer.* s.l. : Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents, (2018).
4. Rudnicka, Beata Mlynarczyk-Bonikowska and Lidia. *HPV Infections—Classification, Pathogenesis, and Potential New Therapies.* 2024.
5. Meng Wu, Hui Huang, Ying Tang, Xuze Ren, Xinrui Jiang, Man Tian and Wei Li. *Unveiling the multifaceted realm of human papillomavirus: a comprehensive exploration of biology, interactions, and advances in cancer management.* Srivastava Vartika, Cleveland Clinic, United States : s.n., may, 2024.

6. Geffner. *Introducción a la Inmunología Humana.* 2011.
7. Julissa Luvia Morales, Sandra Olimpia Gutierrez-Enriquez, Victor Granados-Garcia and Kirvis Torres-Poveda. *Risk factors for the development of cervical cancer: analysis of the evidence.* s.l. : University of Miami, United States, 2024.
8. Hanyu Dong, Shiyue Chen, Xiaoshan Liang, Qiliang Cai, Xumei Zhang, Juan Xie, Zhuoyu Sun. *Vitamin D and Its Receptors in Cervical Cancer.* s.l. : Journal of cancer 2024. Vol. 15, 2023.
9. Piyathilake, C. J., Henao, O. L., Macaluso, M., Cornwell, P. E., Meleth, S., Heimburger, D. C., & Partridge, E. E. *olate Is Associated with the Natural History of High-Risk Human Papillomaviruses.* s.l. : Cancer Research, 2004.
10. Porcaro, G., Pavone-Cossut, M. R., Moretti, S., Bilotta, G., Aragona, C., & Unfer, V. *Oral Treatment with EGCG, Folic Acid, Vitamin B12, and Hyaluronic Acid Improves HPV Clearance and Counteracts Its Persistence: A Clinical Study.* 2025.
11. Jin, S., Lin, F., Yang, L., & Zhang, Q. *Association between dietary folate intake and HPV infection: NHANES 2005–2016.* 2024.
12. Calcagno, M., Incocciati, B., Di Fraia, L., & Unfer, V. *Counteracting HPV Cervical and Anal Infection through Dietary Supplementation of EGCG, Folic Acid, Vitamin B12 and Hyaluronic Acid: Clinical Case Reports.* s.l. : J. Clin. Med., 2024.
13. Agudelo, M. C., Agudelo, S., Lorincz, A., Ramírez, A. T., Castañeda, K. M., Garcés-Palacio, I., Zea, A. H., Piyathilake, C. J., & Sanchez, G. I. *Folate deficiency modifies the risk of CIN3+ associated with DNA methylation levels: a nested case-control study from the ASCUS-COL trial. .* s.l. : European Journal of Nutrition., 2024.
14. Asemi, Zahra Vahedpoor Maryam Karamali & Mehri Jamilian & Maryam Kashanian & Fereshteh Bahmani & Zatollah. *Effects of Long-Term Vitamin D Supplementation on Regression and Metabolic Status of Cervical Intraepithelial Neoplasia: a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.* Iran : s.n., 2017.
15. Antonio Simone Laganà, Vito Chiantera , Sandro Gerli, Jose Carugno and Alessandro Favilli. *Preventing Persistence of HPV Infection with Natural Molecules.* 2023. Pathogens.
16. Jill Koshiol, Lisa Lindsay, Jeanne M. Pimenta, Charles Poole, David Jenkins, and Jennifer S. Smith. *Persistent Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis.* s.l. : Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health 2008, 2008.
17. Chandrika J. Piyathilake, Olga L. Henao, Maurizio Macaluso, Phillip E. Cornwell, Sreelatha Meleth, Douglas C. Heimburger and Edward E. Partridge. *Folate Is Associated with the Natural History of High-Risk Human Papillomaviruses.* 2004.

---

1. Autora
2. Tutora
3. Directora de la Carrera

P16 como marcador de Integración en la Infección por HPV

Autores:
Dra. Chojo Seijo Maria Pilar[1], Dr. Ponti Maximiliano[2], Prof. Dra. Laura Fleider[3]

1. Introducción

El cáncer de cuello uterino continúa siendo una de las principales causas de mortalidad por cáncer ginecológico a nivel mundial, particularmente en regiones con limitado acceso a programas de prevención, tamizaje y vacunación (1).

La infección persistente por el Virus del Papiloma Humano (HPV), especialmente por los tipos de alto riesgo como el HPV-16 y VPH-18, es reconocida como la principal causa etiológica del cáncer cervical (2). La progresión de una infección por HPV a una neoplasia cervical invasiva involucra múltiples eventos moleculares, entre los cuales la integración del ADN viral en el genoma del huésped juega un papel crucial (3). Esta integración interrumpe la función de genes supresores tumorales, y altera la regulación del ciclo celular, favoreciendo la proliferación celular descontrolada (4).

Tradicionalmente, el diagnóstico de las lesiones cervicales ha dependido de la citología, la colposcopia y la histopatología. Sin embargo, estos métodos presentan limitaciones, especialmente en el diagnóstico diferencial de lesiones de grado intermedio como la neoplasia intraepitelial cervical grado 2 (CIN 2), donde la interpretación morfológica puede ser subjetiva y variar entre observadores (5). Como respuesta a estos desafíos, el proyecto LAST (Lower Anogenital Squamous Terminology) ha propuesto un sistema de clasificación estandarizado que busca unificar los criterios diagnósticos y promover el uso complementario de biomarcadores, contribuyendo así a una evaluación más objetiva y reproducible de las lesiones escamosas del tracto anogenital inferior (6).

La proteína p16^INK4a (p16) es un inhibidor de las quinasas dependientes de ciclina (CDK), que regula negativamente el ciclo celular al prevenir la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRb). En condiciones normales, la expresión de p16 es baja, pero en presencia de una disfunción en el complejo pRb-E2F, como la mediada por los oncogenes virales E7, se produce una sobreexpresión de p16. Este fenómeno ha sido ampliamente documentado en lesiones precancerosas y malignas del cuello uterino (7).

En este escenario, la detección inmunohistoquímica de p16^INK4a se ha consolidado como una herramienta diagnóstica valiosa, no solo para identificar la presencia de infección por HPV de alto riesgo, sino también para inferir la integración viral y la progresión neoplásica. Su alta sensibilidad y especificidad la posicionan como un biomarcador clave en la evaluación de biopsias cervicales, particularmente en casos con hallazgos morfológicos ambiguos o discordantes.

El objetivo de esta monografía es analizar el valor diagnóstico de p16^INK4a como marcador de integración viral en la infección por HPV y su utilidad en el diagnóstico diferencial de las lesiones intraepiteliales cervicales. Asimismo, se revisan sus aplicaciones en la práctica clínica y el impacto en la toma de decisiones terapéuticas.

2. Generalidades del cáncer de cuello uterino

El cáncer de cuello uterino (CCU) representa un importante problema de salud pública a nivel mundial, especialmente en regiones con acceso limitado a servicios preventivos y de atención médica. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2022 se estimaron alrededor de 660 000 nuevos casos y 350.000 muertes por cáncer de cuello uterino en el mundo. Esta neoplasia afecta principalmente a mujeres en países de ingresos bajos y medios, donde se concentran aproximadamente el 94 % de las muertes (1).

El principal agente causal del cáncer cervical es la infección persistente por el HPV, presente en más del 99 % de los casos. Las cepas más oncogénicas son la 16 y la 18, responsables de cerca del 70 % de los casos (8). El tabaquismo, la inmunosupresión, la multiparidad, el uso prolongado de anticonceptivos hormonales, el bajo nivel socioeconómico y múltiples parejas sexuales son factores que contribuyen a la persistencia del VPH y el desarrollo de lesiones precancerosas (9).

3. Características generales del HPV

El Virus del Papiloma Humano (VPH) pertenece a la familia Papillomaviridae, un grupo de virus ADN doble cadena no encapsulados. Estos virus tienen un tamaño aproximado de 55 nm de diámetro y una cápside icosaédrica formada por las proteínas L1 y L2. Su genoma circular contiene aproximadamente 8.000 pares de bases y se divide en tres regiones funcionales: la región temprana (E), la región tardía (L) y una región reguladora no codificante (LCR) (10):

- *Región temprana (E)*: Esta región del genoma viral comprende varios genes que codifican proteínas implicadas en funciones esenciales como la replicación del ADN viral, la regulación transcripcional y la transformación celular.

E1: Posee actividad helicasa y participa en la replicación del ADN viral en su forma episódica.
E2: Actúa como regulador transcripcional, pudiendo funcionar como represor o activador. En el ADN circular, reprime la expresión de los oncogenes E6 y E7.
E4: Interviene en la desestabilización del citoesqueleto de actina, generando un halo perinuclear característico (coilocitosis). Permite la liberación de viriones al alterar la estructura del citoesqueleto.
E5: Es una oncoproteína que colabora en la fase replicativa del ciclo viral. Inhibe la degradación lisosomal del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), prolongando su señalización.
E6: Oncoproteína que promueve la degradación del supresor tumoral p53, favoreciendo la evasión del control del ciclo celular.
E7: Oncoproteína que inactiva al supresor tumoral pRB, permitiendo la progresión desregulada del ciclo celular.

- *Región late (L1 y L2)*, que codifica las proteínas de la cápside viral (proteínas estructurales)
- *Long control región (LCR)* que no contiene genes, pero sí importantes elementos de regulación transcripcional.

El virus del papiloma humano exhibe un tropismo altamente específico por el epitelio escamoso, afectando predominantemente la piel y las mucosas. Entre las regiones comúnmente comprometidas se encuentran el cuello uterino, la vulva, la vagina, el pene, el ano y la orofaringe. Su principal vía de transmisión es el contacto sexual; sin embargo, también se han documentado otras formas de contagio, como el contacto directo piel a piel y la transmisión vertical durante el parto (11).

Hasta la fecha, se han identificado más de 200 tipos de HPV, de los cuales al menos 40 tienen afinidad por la región anogenital (8). Estos tipos de HPV se clasifican en:

- **HPV de bajo riesgo oncogénico (LR-HPV):** relacionados con lesiones benignas como condilomas acuminados. (6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81)
- **HPV de alto riesgo oncogénico (HR-HPV)**: asociados con neoplasias intraepiteliales y carcinomas invasivos. (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73, 82)

4. Infección viral

El ciclo de vida del HPV está estrechamente vinculado con la diferenciación del epitelio escamoso. El virus infecta las células basales del epitelio a través de microabrasiones que exponen la membrana basal. Luego de un proceso de entrada mediado por la proteína L1 y el clivaje de L2 por furina, el virus accede al núcleo durante la mitosis (12)

Una vez dentro del núcleo, el genoma viral se mantiene en estado episódico (no integrado al ADN del huésped) en las primeras etapas de la infección. En este estado, el virus utiliza la maquinaria celular para replicarse y expresar sus genes sin integrarse al ADN de la célula. Los genes tempranos E1 y E2 son los primeros en expresarse, regulando la replicación viral y el control de la transcripción. A medida que la célula infectada se diferencia, se expresan los genes E6 y E7, que interfieren con los supresores tumorales celulares p53 y pRb, respectivamente (12).

En las etapas finales, se expresan los genes L1 y L2, que forman la cápside viral, permitiendo el ensamblaje de nuevos viriones que son liberados a medida que las células epiteliales se exfolian.

En el caso de infecciones persistentes por tipos de alto riesgo, puede producirse la integración del ADN viral al genoma celular, lo que usualmente conlleva a la interrupción del gen E2, regulando la expresión de E6 y E7, y promoviendo la progresión neoplásica.

4.1. Integración del ADN viral en el genoma de la célula huésped

La integración del ADN del virus del papiloma humano en el genoma de la célula huésped es un evento clave en la progresión de las infecciones por HPV hacia el cáncer. Esta integración suele interrumpir el gen E2, que codifica una proteína represora de los oncogenes virales E6 y E7. La pérdida de E2 conduce a la sobreexpresión de E6 y E7, proteínas que inactivan los supresores tumorales p53 y pRb, respectivamente, promoviendo la proliferación celular descontrolada y la evasión de la apoptosis (13).

La pérdida de la regulación de E6 y E7 conduce a la sobreexpresión de p16INK4a, ya que la proteína pRb, objetivo de E7, se encuentra inactivada.

La integración del ADN viral en el genoma celular ocurre típicamente mediante la reparación de rupturas de doble hebra (DSB) a través de la recombinación no homóloga de extremos (NHEJ). Este proceso es propenso a errores, lo que puede resultar en inserciones, deleciones o translocaciones cromosómicas en los sitios de integración, contribuyendo a la inestabilidad genómica característica del cáncer.

4.2. Consecuencias estructurales y funcionales

La integración viral puede inducir reordenamientos cromosómicos como amplificaciones, deleciones o translocaciones en las regiones flanqueantes del sitio de integración. Estos eventos pueden afectar genes celulares cercanos, como MYC, ERBB2 y GLI2, promoviendo su sobreexpresión y contribuyendo a la transformación maligna de la célula huésped (14).

La integración del ADN de HPV en el genoma huésped puede inducir cambios en el estado de la cromatina y en la expresión génica en las proximidades del sitio de integración. Investigaciones recientes han identificado que la introducción de nuevos sitios de unión para el factor de transcripción TCF debido a la integración de HPV reorganiza el estado de la cromatina y aumenta la expresión de genes esenciales para la viabilidad tumoral en algunos tumores positivos para HPV .

5. Lesiones intraepiteliales cervicales

5.1. Historia y clasificación

Las lesiones intraepiteliales cervicales se consideran precursores directos del carcinoma de cuello uterino. La acción oncogénica de ciertos tipos de virus del papiloma humano sobre el epitelio cervical (tanto el plano poliestratificado del exocérvix como el monoestratificado del endocérvix) en conjunto con diversos cofactores, como el tabaquismo y el uso prolongado de hormonas esteroides, inducen alteraciones celulares atípicas que dan origen a estas lesiones precursoras.

La terminología utilizada para describir las lesiones premalignas del cuello uterino ha cambiado a lo largo de las últimas décadas.

En 1961, un comité de expertos en terminología histológica introdujo el término “displasia” para designar estas alteraciones, e incluyó el concepto de carcinoma in situ (CIS) como el grado más avanzado de displasia. No obstante, esta nomenclatura no lograba reflejar con claridad la evolución biológica de las lesiones. En 1972, se propuso una clasificación alternativa basada en el término “Neoplasia Intraepitelial Cervical” (CIN, por sus siglas en inglés)(15).

Tanto la clasificación de displasias como la de CIN comprenden tres grados:

- CIN 1 (*displasia leve*): las alteraciones celulares afectan el tercio inferior del epitelio.
- CIN 2 (*displasia moderada*): compromete hasta dos tercios del espesor epitelial.
- CIN 3 (*displasia severa*): afecta la totalidad del epitelio, incluyendo al CIS.

En el ámbito citológico, también han existido diversas clasificaciones de estas lesiones. Desde 2002, se utiliza ampliamente el Sistema Bethesda (Solomon et al.), que simplifica la terminología y mejora la correlación clínica e histológica. Este sistema establece dos categorías principales (16):

- LSIL (*Low-grade Squamous Intraepithelial Lesion*), que corresponde histológicamente a la displasia leve o CIN 1.
- HSIL (*High-grade Squamous Intraepithelial Lesion*), equivalente a la displasia moderada/severa o CIN 2–3.

En el año 2012, se publicó el Proyecto LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology Project*), una iniciativa conjunta de la Sociedad Americana de Patología (CAP) y la Asociación Americana de Patología Cervical y Colposcopia (ASCCP). Esta propuesta tuvo como objetivo unificar y estandarizar la terminología diagnóstica de las lesiones intraepiteliales escamosas del tracto anogenital inferior (cérvix, vagina, vulva, región perianal, ano y pene), adoptando una clasificación de solo dos grados: LSIL y HSIL y además, recomienda el uso complementario de marcadores moleculares, en particular p16INK4a, para distinguir entre lesiones de bajo grado transitorias y aquellas con potencial oncogénico real (6).

Período	**Sistema utilizado**	**Observaciones**
Hasta años 50–60	Papanicolaou I–V y “displasia leve - moderada - severa”	
1972	CIN 1-2-3	
1988 (Bethesda)	LSIL - HSIL	LSIL = CIN1 + cambios HPV; HSIL = CIN2-3/CIS
2002 (revisión Bethesda)	LSIL - HSIL	Inclusión de ASC-US y ASC-H
2012 (Proyecto LAST)	LSIL - HSIL + biomarcadores (p16)	Unificación de nomenclatura histológica en tracto anogenital; uso recomendado de p16 para discriminar lesiones (CIN2 vs. CIN3)

5.2. Evolución

Desde una perspectiva evolutiva, el CIN 1 conlleva un bajo riesgo de progresión a cáncer y, en la mayoría de los casos, se resuelve de manera espontánea. En cambio, las lesiones CIN 2 y CIN 3 presentan un potencial maligno considerablemente mayor. No obstante, según el estudio de Moscicki et al. (2010), hasta el 63 % de los casos de CIN 2 en mujeres jóvenes menores de 25 años pueden experimentar regresión espontánea en un periodo de dos años. A pesar de ello, si las lesiones de alto grado (HSIL, correspondientes a CIN 2–3) no reciben el tratamiento adecuado, existe el riesgo de que invadan la membrana basal y progresen hacia un carcinoma invasor del cuello uterino (17).

6. p16^INK4a y su función en el ciclo celular

La proteína p16^INK4a, también conocida como p16, es un inhibidor de quinasas dependientes de ciclina (CDK) que regula negativamente el ciclo celular al inhibir la actividad de las quinasas dependientes de ciclina 4 y 6 (CDK4/6). Esta inhibición previene la fosforilación de la proteína del retinoblastoma (pRb), bloqueando la progresión de la fase G1 a la fase S del ciclo celular y actuando como un freno en la proliferación celular (12).

En el contexto de infecciones por HPV, especialmente aquellas causadas por tipos de alto riesgo como el HPV-16, la proteína E7 del virus interfiere con la función de pRb, promoviendo su degradación. Esta inactivación de pRb elimina la inhibición negativa sobre p16INK4a, lo que conduce a una sobreexpresión de p16INK4a (4).

7. p16^INK4a como marcador de integración viral

La sobreexpresión de p16 se ha establecido como un marcador diagnóstico útil en la identificación de lesiones malignas asociadas a HPV. La inmunohistoquímica (IHQ) para p16 ha demostrado ser una herramienta eficaz para detectar neoplasias intraepiteliales cervicales y carcinomas, incluso en etapas tempranas. Este marcador es particularmente valioso en la evaluación de biopsias, ya que su presencia indica una disfunción en el control del ciclo celular mediada por HPV (18). Entender el mecanismo molecular que vincula la integración del HPV con la sobreexpresión de p16 permite mejorar la detección temprana y el pronóstico de las lesiones cervicales. La identificación de la integración viral mediante p16 facilita la selección de pacientes con alto riesgo de progresión, optimizando el manejo clínico. Además, esta comprensión abre la puerta al desarrollo de terapias dirigidas que puedan interferir en los mecanismos de integración y expresión de oncogenes virales (19).

8. Consecuencias de la integración viral sobre la expresión de p16

La desregulación de E6 y E7 tras la integración viral afecta directamente el ciclo celular. E7 inactiva la proteína supresora tumoral pRb, liberando factores de transcripción que inducen la expresión de p16 como respuesta compensatoria. La sobreexpresión de p16 resulta ineficaz para restaurar el control del ciclo celular, y en cambio se convierte en un indicador del proceso oncogénico en curso. Por ello, es un marcador indirecto de integración viral y transformación celular. Este fenómeno se observa claramente en lesiones precursoras de alto grado y carcinomas cervicales, siendo p16 un biomarcador esencial para detectar la integración viral y el daño celular asociado (20).

9. Diagnóstico histopatológico y el papel de la inmunohistoquímica para p16

La histopatología convencional continúa siendo el estándar para el diagnóstico de lesiones cervicales, sin embargo, presenta limitaciones en la identificación precisa de lesiones causadas por la integración viral.

La inmunohistoquímica (IHQ) para la proteína p16 se ha consolidado como una herramienta complementaria indispensable, ya que permite detectar la sobreexpresión de p16 asociada con la inactivación de pRb debido a la acción de E7. La tinción fuerte y difusa de p16 en las células epiteliales es un marcador indirecto de integración viral y displasia de alto grado, aumentando la especificidad diagnóstica (7).

La inmunohistoquímica es la técnica más utilizada para detectar la sobreexpresión de p16 en tejidos. Esta técnica emplea anticuerpos específicos contra la proteína p16 para identificar su presencia y distribución en muestras histológicas, principalmente en biopsias cervicales. Además, permite visualizar la localización nuclear y citoplasmática de p16, siendo un método sensible y relativamente accesible para laboratorios de anatomía patológica (7).

La interpretación de la tinción de p16 mediante IHQ se basa en la intensidad y extensión de la expresión. Se consideran positivos los casos con tinción fuerte y difusa en al menos el 70% de las células epiteliales. La tinción focal o débil se considera negativa o no concluyente. Para estandarizar estos criterios, se han propuesto guías internacionales que contribuyen a disminuir la variabilidad entre observadores y mejorar la reproducibilidad diagnóstica (7).

Cañedo Patzi AM, Alcántara Vázquez A, Ortiz Hidalgo C. Expresión de p16INK4a en biopsias de cérvix uterino. Utilidad en el diagnóstico diferencial entre cervicitis crónica reactiva, neoplasia intraepitelial cervical de bajo y alto grado y carcinoma invasor. An Med (Mex). 2006;51(2):49-57

Además de la IHQ, existen técnicas moleculares que pueden complementar el diagnóstico, como la hibridación in situ para detectar ADN viral o la PCR para tipificar genotipos de HPV. Estas técnicas ayudan a confirmar la infección por HPV y su asociación con la expresión de p16, especialmente en casos con resultados histológicos ambiguos o en tumores no cervicales.

10. Aplicaciones diagnósticas de p16 en patología cervical

10.1 Indicaciones de uso de p16 en la infección por el Virus del Papiloma Humano

1. Diagnóstico diferencial entre HSIL y sus simuladores (metaplasia inmadura, epitelios atróficos, cambios reactivos asociados a inflamación)
2. Distinguir entre lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) y de alto grado (HSIL) (diagnóstico morfológico de CIN 2)
3. Detección en casos con diagnóstico histopatológico dudoso o discrepancias entre patólogos

10.2. Utilidad de p16 para el diagnóstico diferencial de lesiones de alto grado y sus simuladores

La interpretación histopatológica de procesos reactivos y lesiones intraepiteliales cervicales involucra una variabilidad de interpretación, lo que ha llevado a buscar estudios adicionales que permitan, por un lado, realizar un diagnóstico más confiable con menores índices de falsos positivos y negativos y, por otro lado, que incrementen el acuerdo diagnóstico entre patólogos, tanto en biopsias como en citologías cervicovaginales. Uno de estos estudios ha sido el empleo de marcadores mediante inmunohistoquímica como el Ki67, la p53, el bcl-2 y la

ciclina E, entre otros (21, 22). Sin embargo, la mayoría de estos marcadores no distinguen células neoplásicas de células reactivas, ya que sólo reflejan el nivel de proliferación de una población celular en general.

Cañedo Patzi y colaboradores (23) evaluaron la expresión del biomarcador p16INK4a en biopsias de cérvix uterino con distintas alteraciones histológicas. El estudio demostró que la inmunomarcación de p16 es escasa o ausente en casos de cervicitis crónica reactiva y neoplasia intraepitelial cervical de bajo grado (CIN 1), mientras que fue intensa y difusa en lesiones de alto grado (CIN 2-3) y carcinomas invasores. Estos hallazgos confirman la utilidad de p16INK4a como herramienta diagnóstica diferencial, especialmente en situaciones de duda entre procesos reactivos y lesiones precursoras o malignas del cuello uterino.

Zhang y colaboradores, investigaron el valor diagnóstico de la inmunotinción de p16INK4a en pacientes con lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL) que eran negativas para VPH de alto riesgo (24). Evaluaron retrospectivamente a 122 mujeres con resultado negativo para VPH de alto riesgo, en un hospital de Beijing. A todas las pacientes se les realizó citología cervical, colposcopia, biopsia dirigida y tinción inmunohistoquímica para p16^INK4a. Como criterio de referencia se utilizó el diagnóstico histopatológico convencional en hematoxilina y eosina.

Los resultados del estudio mostraron que el 21,3 % de las pacientes presentaban lesiones intraepiteliales de alto grado o cáncer invasor, a pesar de haber resultado negativas para VPH. Al comparar las distintas técnicas diagnósticas, la inmunotinción con p16^INK4a evidenció una sensibilidad del 92,3 % y una especificidad del 99 %, superando ampliamente a la citología (52,4 % y 76,2 %) y a la colposcopia (38,5 % y 94,8 %). El coeficiente de concordancia κ con respecto al diagnóstico histopatológico fue de 0,926 para p16, en contraste con valores mucho más bajos para la citología y la colposcopia (κ de 0,327 y 0,323, respectivamente).

Estos hallazgos confirman que p16^INK4a no solo se correlaciona con la transformación celular inducida por la integración del VPH, sino que también puede detectar lesiones transformantes en ausencia de evidencia virológica directa. Por tanto, su incorporación en el algoritmo diagnóstico es especialmente útil en casos difíciles, como mujeres con citología sospechosa y VPH negativo, reduciendo el riesgo de subdiagnóstico y permitiendo una clasificación más precisa de lesiones histológicas ambiguas como el CIN 2. No obstante, debe tenerse en cuenta que se trata de una cohorte asiática, por lo que sus resultados podrían no ser extrapolables a otras poblaciones, dadas las diferencias en la epidemiología del VPH, los protocolos de tamizaje y los criterios histopatológicos utilizados.

Tabla comparativa de patrones de inmunotinción de p16

Diagnóstico	**Tinción p16**	**Observaciones**
LSIL (CIN 1)	Negativa o focal	Baja especificidad
HSIL (CIN 2-3)	Positiva, intensa y difusa	Indicador de integración viral
Cervicitis crónica	Negativa	Patrón reactivo
Metaplasia inmadura	Negativa	Puede confundirse morfológicamente con HSIL
Atrofia	Negativa o focal	Riesgo de sobrediagnóstico

10.3. Diagnóstico morfológico de CIN 2

Las pacientes con lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL/CIN1) generalmente se manejan de manera conservadora, mediante observación y seguimiento colposcópico periódico, debido a la alta tasa de regresión espontánea. En cambio, las lesiones de alto grado (HSIL/CIN 2-3) requieren tratamiento escisional, dado el mayor riesgo de progresión a cáncer invasor (25).

Un sobrediagnóstico histopatológico o falso positivo conduce a tratamiento innecesario que puede tener una repercusión negativa en la vida reproductiva de las mujeres e incrementar los costos ocasionados al sistema de salud. Por ello, en la interpretación de los hallazgos histológicos de las lesiones intraepiteliales se ha descrito una alta variabilidad diagnóstica interobservador e intraobservador, sobre todo para las HSIL = CIN 2 (26).

Varios estudios (27, 28, 29) han demostrado que la adición de inmunohistoquímica con el marcador p16 a la tinción hematoxilina eosina aumenta notablemente la concordancia interobservador en cuanto a presencia o ausencia de lesión, y a la gradación de dichas lesiones; además, facilita el diagnóstico diferencial entre las lesiones simuladoras y las verdaderas H-SIL, pues p16 tiene elevada sensibilidad para detectar ≥ CIN2 (CIN2-CIN3), alta especificidad, su evaluación es fácil y reproducible, y aunque su uso rutinario no está estipulado, se ha aceptado para los casos dudosos.

Los diagnósticos basados en p16 reducirían la frecuencia de HSIL/CIN2-3, sobre todo en pacientes menores de 30 años con alta prevalencia de infecciones transitorias por VPH y baja incidencia de cáncer de cuello uterino, y se reducirían los tratamientos innecesarios evitando las complicaciones en la vida reproductiva, enfocando la atención en determinar si la enfermedad precancerosa está verdaderamente presente, o si la lesión pudiera tratarse con seguridad con un enfoque conservador(30).

En el marco del sistema LAST (*Lower Anogenital Squamous Terminology*), la expresión inmunohistoquímica del marcador p16^INK4a ha adquirido un rol fundamental para estandarizar el diagnóstico histopatológico de lesiones escamosas del tracto anogenital inferior, particularmente en aquellas clasificadas como CIN 2, cuya evolución biológica y manejo clínico son más inciertos.

En este contexto, el estudio multicéntrico realizado por Castle et al. (31) tuvo como objetivo evaluar la utilidad de p16^INK4a y otros biomarcadores en la interpretación diagnóstica de biopsias cervicales. El trabajo incluyó más de 1.500 muestras inicialmente interpretadas como CIN 2 por patólogos comunitarios. Estas fueron posteriormente evaluadas por un panel de patólogos expertos, y luego analizadas mediante inmunohistoquímica para p16, además de estudios moleculares para VPH.

Los resultados mostraron una clara correlación entre la positividad de p16 y la gravedad de la lesión. Específicamente, las lesiones CIN 2 que resultaron positivas para p16 presentaron un perfil más parecido al de las lesiones CIN 3, mientras que aquellas negativas para p16 mostraron menor asociación con infecciones por VPH de alto riesgo y menor potencial oncogénico. Esto respalda la recomendación del sistema LAST de considerar como lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) a toda biopsia CIN 2 con inmunotinción positiva para p16.

Sin embargo, los autores subrayan la importancia de informar simultáneamente la categoría morfológica original (CIN 2 o CIN 3) en el diagnóstico final. Esto se debe a que, si bien ambas

pueden ser positivas para p16, su comportamiento clínico no es idéntico. Tal diferenciación resulta especialmente relevante en mujeres jóvenes, en quienes una conducta expectante frente a una lesión CIN 2 con tinción positiva puede evitar tratamientos innecesarios y preservar la función cervical a largo plazo.

En síntesis, este estudio refuerza el valor de p16^INK4a como biomarcador clave para estratificar el riesgo de progresión en lesiones cervicales escamosas y mejorar la concordancia diagnóstica entre patólogos. Su uso, integrado en la terminología LAST, permite tomar decisiones terapéuticas más seguras y personalizadas, reduciendo la variabilidad interpretativa en casos limítrofes como el CIN 2.

Sandhu et al. (32) analizaron 60 muestras de tejido cervical fijadas en formol e incluidas en parafina, que comprendían 47 carcinomas escamosos, 8 adenocarcinomas, 3 lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) y 2 de bajo grado (LSIL). Se realizó inmunohistoquímica para detectar la expresión de p16^INK4a^, observándose positividad en el 95% de las muestras. Específicamente, el 100% de los adenocarcinomas, el 98% de los carcinomas escamosos y el 100% de las HSIL fueron positivos para p16, mientras que ninguna LSIL mostró expresión. Además, se encontró una correlación estadísticamente significativa entre la expresión de p16^INK4a^ y el tipo histológico de la lesión ($p < 0.0001$). Estos resultados respaldan la utilidad de p16 como marcador inmunohistoquímico para diferenciar lesiones cervicales benignas, premalignas y malignas, mejorando la precisión diagnóstica y contribuyendo al manejo clínico adecuado del cáncer de cuello uterino.

10.4. Diagnóstico histopatológico dudoso o discrepancias entre patólogos

Numerosos estudios han validado el uso de p16^INK4a como herramienta diagnóstica complementaria en la evaluación de lesiones cervicales, especialmente en contextos de diagnóstico histopatológico incierto o discrepancias entre observadores. Por ejemplo, un estudio retrospectivo publicado en International Journal of Gynecological Pathology reveló que el 21,6% de las biopsias inicialmente negativas para lesiones intraepiteliales (CIN), pero con pruebas positivas para HPV de alto riesgo, fueron reclasificadas como CIN tras la tinción con p16, y que el 55,9% de estos casos correspondía a CIN 2-3, lesiones que habrían requerido tratamiento de haber sido diagnosticadas correctamente en la evaluación inicial (33).

Asimismo, una investigación publicada en Archives of Pathology & Laboratory Medicine evidenció que los patólogos que utilizaban con mayor frecuencia p16 y Ki-67 en biopsias cervicales presentaban una mayor tasa de detección de CIN2+, menor variabilidad diagnóstica y una reducción significativa de las discrepancias cito-histológicas. Estos hallazgos respaldan firmemente las recomendaciones de organismos como la College of American Pathologists (CAP) y la American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP), que promueven el uso de p16 en casos de lesiones escamosas ambiguas o sospechosas de alto grado (34).

Por otro lado, los resultados del estudio CERTAIN (Wright et al., 2018) demostraron que la incorporación rutinaria de la inmunohistoquímica para p16 mejora de forma significativa la concordancia diagnóstica entre patólogos, particularmente en lesiones de grado intermedio o difícil interpretación. Esto sugiere que el uso sistemático de p16 facilita un diagnóstico más preciso y reproducible de las lesiones cervicales, contribuyendo a una mejor toma de decisiones clínicas y manejo del cáncer de cuello uterino (35).

11. Conclusiones

La proteína p16^INK4a se ha consolidado como un marcador indirecto de integración del virus del papiloma humano (HPV) en el genoma celular, representando un hito en el diagnóstico y manejo de las lesiones cervicales y otras neoplasias del tracto anogenital. Su sobreexpresión refleja la inactivación funcional del complejo pRb inducida por la oncoproteína E7 del HPV de alto riesgo, lo que constituye una señal molecular de transformación celular sostenida.

Desde el punto de vista clínico, p16 ha demostrado ser una herramienta altamente sensible y específica para la identificación de lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL), especialmente en casos con hallazgos citológicos o histológicos ambiguos. Su utilidad se extiende también al diagnóstico diferencial frente a procesos reactivos, como metaplasia inmadura, atrofia o cervicitis, que pueden simular lesiones precancerosas en la evaluación morfológica convencional.

La inclusión de p16 en algoritmos diagnósticos permite una mejor estratificación del riesgo, favoreciendo decisiones terapéuticas más precisas y evitando tanto el sobretratamiento de lesiones transitorias como la subestimación de lesiones con potencial maligno. Esta precisión es particularmente valiosa en poblaciones especiales, como mujeres jóvenes, donde el equilibrio entre tratamiento y preservación de la función reproductiva es fundamental.

Asimismo, la incorporación de p16 en los sistemas de clasificación actuales, como el proyecto LAST, ha mejorado la reproducibilidad diagnóstica y la correlación entre citología, histología y biología molecular. En este contexto, p16 actúa no sólo como un marcador de transformación oncogénica, sino también como un puente entre la morfología y la biología del HPV.

Es importante destacar que p16 no sustituye el juicio clínico, sino que lo complementa de manera decisiva, especialmente en lesiones CIN 2 y en situaciones discordantes entre citología e histología, donde su aplicación puede modificar significativamente la conducta clínica.

En resumen, el uso de p16 no solo fortalece el enfoque diagnóstico de las lesiones asociadas al HPV, sino que también contribuye a una detección más temprana y precisa de lesiones premalignas, optimiza el seguimiento clínico y potencia la prevención del cáncer cervicouterino en el marco de estrategias integradas de salud pública. Su aplicación continuará siendo clave en el camino hacia un diagnóstico más personalizado, objetivo y basado en biomarcadores moleculares.

12. Referencias bibliográficas

1. World Health Organization. cáncer cervical. Geneva: WHO; 2023. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cervical-cancer
2. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. N Engl J Med. 2003;348(6):518–27.
3. Hopman AH, Smedts F, Dignef W, Ummelen M, Sonke G, Mravunac M, et al. Transition of high-grade cervical intraepithelial neoplasia to micro-invasive carcinoma is

characterized by integration of HPV 16/18 and numerical chromosome abnormalities. J Pathol. 2004;202(1):23–33.
4. Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. Nat Rev Cancer. 2010;10(8):550–60.
5. Gage JC, Schiffman M, Solomon D, Wheeler CM, Castle PE. Risk of precancer determined by HPV genotype combinations in women with minor cytologic abnormalities. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(5):937–42.
6. Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J, et al. 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. Int J Gynecol Pathol. 2013; 32 (1): 76-115. doi.10.1097/PGP.0b013e31826916c7
7. Klaes R, Friedrich T, Spitkovsky D, Ridder R, Rudy W, Petry U, et al. Overexpression of p16(INK4a) as a specific marker for dysplastic and neoplastic epithelial cells of the cervix uteri. Int J Cancer. 2001;92(2):276–84.
8. Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. Virology. 2010;401(1):70-9. doi:10.1016/j.virol.2010.02.002.
9. Bosch FX, de Sanjosé S. Human papillomavirus and cervical cancer—burden and assessment of causality. J Natl Cancer Inst Monogr. 2003;(31):3–13.
10. Ramirez N, Guerra F, Camporeale G, Quintana S, Diaz LB, Cuneo N, Villacorta Hidalgo J, Tatti SA, Alonso LG, Borkosky SS, Prat Gay G, Palaoro L. Expressions of E2 and E7-HPV 16 proteins in premalignant and malignant lesions of the uterine cervix. Biotech Histochem. 2015; 90:573-580
11. Egawa N, Egawa K, Griffin H, Doorbar J. Human papillomaviruses; epithelial tropisms, and the development of neoplasia. Viruses. 2015;7(7):3863–90.
12. McBride AA. Human papillomaviruses: diversity, infection and host interactions. Nat Rev Microbiol. 2022;20(4):229-243. doi:10.1038/s41579-021-00623-z.
13. Pett M, Coleman N. Integration of high-risk human papillomavirus: a key event in cervical carcinogenesis? J Pathol. 2007 May;212(4):356-67. doi:10.1002/path.2164. PMID: 17436306.
14. Bodelon C, Vinokurova S, Sampson JN, et al. Chromosomal copy number alterations and integration sites for human papillomavirus in cervicalcarcinomas. Genome Res. 2016;26(12):1516–1526.
15. Richart RM. A biologic theory for the pathogenesis of intraepithelial neoplasia of the uterine cervix. Cancer. 1972;29(6):1391–6.
16. 16. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA. 2002;287(16):2114–9. doi:10.1001/jama.287.16.2114.
17. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, Darragh TM, Powers A, Farhat S, Shiboski S. Regression of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in adolescents and young women.Obstet Gynecol. 2010;116(6):1373–1380. doi:10.1097/AOG.0b013e3181fdfab8

18. Schlecht NF, et al. p16INK4a immunohistochemistry as a marker for HPV-related cancers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014 May;23(5):789-98. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0947. PMID: 24740700.
19. Doorbar J. Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer. Clin Sci (Lond). 2006 May;110(5):525-41. doi:10.1042/CS20050118. PMID: 16402099
20. Lee S, Kim H, Kim H, Kim C, Kim I. The Utility of p16INK4a and Ki-67 as a Conjunctive Tool in Uterine Cervical Lesions. Korean J Pathol. 2012 Jun;46(3):253-60.
21. Agoff SN, Lin P, Morihara J, Mao C, Kiviat NB, Koutsky LA. p16INK4aExpression Correlates with Degree of Cervical Neoplasia: A comparison with Ki-67 Expression and Detection of High-Risk HPV Types. Mod Pathol 2003;16: 665-673.
22. O'Neill CJ. McCluggage WG. P16 expression in the female genital tract and its value in diagnosis. Adv Anat Pathol 2006; 13: 8-15.
23. Cañedo Patzi AM, Alcántara Vázquez A, Ortiz Hidalgo C. Expresión de p16INK4a en biopsias de cérvix uterino. Utilidad en el diagnóstico diferencial entre cervicitis crónica reactiva, neoplasia intraepitelial cervical de bajo y alto grado y carcinoma invasor. An Med (Mex). 2006;51(2):49-57
24. Zhang D, Song J, Zhang X, et al.The value of p16INK4a immunostaining for high-grade squamous intraepithelial lesions in human papillomavirus-negative patients.BMC Womens Health. 2022;22(1):138.
25. Sociedad Argentina de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopía (SAPTGIyC). Manual de Patología del Tracto Genital Inferior y Colposcopía. Buenos Aires: Ediciones Journal; 2023. ISBN: 9789878452678
26. Stoler MH, Ronnett BM, Joste NE, et al. The interpretive variability of cervical biopsies and its relationship to HPV status. Am J Surg Pathol. 2015; 39 (6): 729-36. doi.10.1097/PAS.0000000000000381.
27. Barrios L, Becerra D, Benedetti I. Reclasificación de las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (NIC2) del cuello uterino con el marcador p16. Ginecol Obstet Mex. 2021; 89 (4): 286-298. https://doi.org/10.24245/gom. v89i4.4887
28. Galgano MT, Castle PE, Atkins KA, Brix WK, Nassau SR, Stoler MH. Using Biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies. Am J Surg Pathol. 2010; 34 (8): 1077-87. doi.10.1097/PAS.0b013e3181e8b2c4.
29. Liu Y, Alqatari M, Sultan K, et al. Using p16 immunohistochemistry to classify morphologic cervical intraepithelial neoplasia 2: correlation of ambiguous staining patterns with HPV subtypes and clinical outcome. Hum Pathol. 2017; 66 (1): 144-51. doi.10.1016/j.humpath.2017.06.014.
30. Muvunyi TZ, Rohner E, O'Connor S, et al**.** Utility of p16^INK4a^ expression for the interpretation of uterine cervical biopsies in Kenya. Pan Afr Med J. 2021;40:55.
31. Castle PE, Adcock R, Cuzick J, Wentzensen N, Torrez-Martínez DE, Torres SM, et al. Relaciones de la inmunohistoquímica de p16 y otros biomarcadores con el diagnóstico de anomalías cervicales: implicaciones para la terminología LAST. Arch Pathol Lab Med. 2020 Jun;144(6):725–734. doi:10.5858/arpa.2019-0241-OA. Epub 2019 Nov 13.

32. Sandhu PJS, Nibhoria S, Sandhu VK, Kaur H. Immunohistochemical expression of p16^INK4a^ in premalignant lesions and malignant tumours of the cervix. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol. 2023;12(6):1615-1620.
33. Wright TC, Stoler MH, Behrens C, Zhang G, Wright TL, Darbinian J, et al. Utility of p16 immunohistochemistry in evaluating negative cervical biopsies following high-risk Pap test results. Am J Surg Pathol. 2017;41(6):761–7. doi:10.1097/PAS.0000000000000857.
34. Allison KH, Moriarty AT, Downing SR, Manos MM, Bedell C, Vuitch F, et al. Variability in pathologists' utilization of p16 and Ki-67 immunohistochemistry in cervical biopsies: impact on diagnoses and cytohistologic correlation. Arch Pathol Lab Med. 2014;138(1):76–87. doi:10.5858/arpa.2012-0472-OA.
35. Wright TC, Stoler MH, Behrens C, Zhang G, Wright TL, Darbinian J, et al. Routine use of adjunctive p16 immunohistochemistry improves diagnostic agreement of cervical biopsy interpretation: results from the CERTAIN study. Am J Surg Pathol. 2018;42(5):611–9. doi:10.1097/PAS.0000000000001017.

---

1. Autora
2. Tutor
3. Directora de la Carrera

Factores asociados a Parto por Cesarea en Gestantes con Preeclampsia con signos de Gravedad en el Hospital Dr. Rafael Calles Sierra, Falcón, Venezuela

Autores:
María de Luz Goncalves Pereira[1], Erickad José Gallardo Lozada[2]

Resumen

Objetivo: Identificar los factores asociados a parto por cesárea en gestantes con preeclampsia con signos de gravedad en el hospital Dr. Rafael Calles Sierra; Punto Fijo; Falcón; Venezuela.

Metodología: Se realizó estudio descriptivo, prospectivo, observacional, de corte transversal, no experimental, con una muestra de 73 embarazadas que cumplieron con los criterios de inclusión.

Resultados: la edad promedio fue 24,88 años, edad mínima 16 y máxima 40 años**,** primigestas 56,16%, embarazo a término 58,5%. A 70 gestantes (95,9%) se le realizó cesárea, con indicación materna 54,29%, 31,43% cuello uterino no apto para inducción; causas fetales 30%, el test no reactivo fue la causa en 33,33%; las causas ovulares 15,71%, con oligohidramnios percentil < 2,5 el 10%. 12,86% de las gestantes presentó síndrome HELLP y ocurrió 1 muerte neonatal precoz.

Conclusiones: la razón de parto/cesárea fue de 1/23 sin embargo estas se realizaron por indicaciones médicas justificadas.

Palabras clave: Preeclampsia con signos de gravedad, síndrome HELLP, cesárea, muerte neonatal precoz

Abstract

Objective: To identify the factors associated with cesarean delivery in pregnant women with severe preeclampsia at Dr. Rafael Calles Sierra Hospital in Punto Fijo, Falcón, Venezuela.

Methodology: A descriptive, prospective, observational, cross-sectional, non-experimental study was conducted with a sample of 73 pregnant women who met the inclusion criteria.

Results: The mean age was 24.88 years (minimum 16, maximum 40 years); 56.16% were primiparous, and 58.5% had term pregnancies. Seventy pregnant women (95.9%) underwent cesarean section, with maternal indications in 54.29%, and cervical induction unsuitable in 31.43%. Fetal causes accounted for 30%, with a non-reactive fetal test being the cause in 33.33%. Ovular causes were the cause in 15.71%, and oligohydramnios below the 2.5th percentile was present in 10%. 12.86% of pregnant women presented with HELLP syndrome, and there was one early neonatal death.

Conclusions: the ratio of vaginal delivery to cesarean section was 1/23; however, these were performed for justified medical reasons.

Keywords: Preeclampsia with severe signs, HELLP syndrome, cesarean section, early neonatal death.

Introducción

El embarazo es un estado dinámico de cambios fisiológicos que afectan la salud de la embarazada, su percepción e interacción con el entorno; y amerita supervisión médica, prevención, ayuda física y emocional durante su evolución[1]. Si bien la mayoría de las gestantes experimentan un embarazo y parto saludables, algunas mujeres enfrentan complicaciones inducidas por el embarazo que amenazan la salud tanto de ellas mismas como de sus neonatos.[2]

Dentro de las complicaciones propias de la gestación se encuentra la hipertensión, definida como presión sistólica igual o mayor a 140 mmHg o presión diastólica igual o mayor a 90 mmHg en 2 o más ocasiones[3], esta puede ser clasificada en dos grandes grupos: mujeres previamente hipertensas cuando se embarazan y aquéllas que cursan con hipertensión por primera vez en la segunda mitad de la gestación, en este sentido se ha clasificado en hipertensión preexistente; hipertensión asociada al embarazo; preeclampsia (PE) sobreañadida a la hipertensión crónica y eclampsia.[4]

Se menciona que, en el mundo cada 3 minutos muere una mujer a causa de la preeclampsia reportando aproximadamente 50.000 muertes al año, afecta entre 3 y 10% de los embarazos siendo la principal causa de muerte materna, el 25% de los casos se dan en América Latina y el Caribe, esto según la Organización Mundial de la Salud (OMS).[3]

En relación a Venezuela, su incidencia oscila entre 1,56% y 6,3%, y 0,05% a 0,45% para la eclampsia. Según el último anuario de mortalidad publicado por el Ministerio del Poder Popular para la Salud, se registraron en Venezuela 416 muertes durante el embarazo, parto y puerperio, con mortalidad del 6,7 por cada 10000 nacimientos vivos, el 26% de las cuales fueron debidas a edema, proteinuria y síndrome hipertensivo del embarazo (SHE). En ese mismo año se registraron 27 muertes por PE severa, 25 muertes por síndrome HELLP, 40 muertes por eclampsia, y 2 muertes por HTA crónica con PE sobreañadida.[5]

Ahora bien, la PE es también uno de los principales contribuyentes a la morbilidad y mortalidad perinatal, siendo responsable de un 15% de los nacimientos prematuros y de un 10% de las muertes fetales, coexiste con el retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) y el desprendimiento prematuro de placenta normoinserta (DPPNI), que son, a su vez, otras causas importantes de resultado adverso. El antecedente de preeclampsia es, además, un factor de riesgo emergente de enfermedad cardiovascular en mujeres durante la menopausia.[5,6]

Por tanto, el manejo de la preeclampsia es complicado debido a la presencia del feto, la conducta a seguir depende de la edad gestacional y de la severidad de la enfermedad, tomando en cuenta que el nacimiento es la única cura, se debe de minimizar el riesgo materno mientras se maximiza la madurez fetal, priorizando la seguridad de la madre y luego la obtención de un recién nacido saludable.[4]

Aunque el parto vaginal es una opción factible en pacientes con preeclampsia, la tasa de cesáreas en esas pacientes es alta y nuestro hospital no escapa a esta realidad, razón por la cual surge la siguiente interrogante ¿Cuáles son los factores asociados a parto por cesárea en gestantes con preeclampsia con signos de gravedad en el hospital Dr. Rafael Calles Sierra, Punto Fijo, estado Falcón, Venezuela durante enero – octubre 2022?

Con respecto a las investigaciones previas que sustentan este estudio se cita a Yucra C. (2021), en Perú, con el objetivo de determinar los factores de riesgo asociados a parto por cesárea en gestantes con preeclampsia en el Hospital Regional de Ayacucho, analiza 177 historias clínicas distribuidas en 2 grupos uno de caso que corresponde a gestantes con preeclampsia que tuvieron su parto por cesárea y otro control, gestantes con preeclampsia que tuvieron su parto por vía vaginal y obtiene como resultado: factores sociodemográficos, edad y parto por cesárea (p=0.145), instrucción y parto por cesárea (p=0.788). Obstétricos: gestación y parto por cesárea (p=0.322), periodo intergenésico y parto por cesárea (p=0.220), edad gestacional y parto por cesárea (p=0.569), número de controles prenatales y parto por cesárea (p=0.806), antecedentes de preeclampsia y parto por cesárea (p=0.024). Clínicos: presión arterial y parto por cesárea (p=0.010), IMC y parto por cesárea (p=0.124).

Concluye que dentro de los factores clínicos y obstétricos la presión arterial mayor de 140/90 mmHg, así como los antecedentes de preeclampsia resultaron ser un factor de riesgo asociado a parto por cesárea; por el contrario con relación a la edad, IMC, nivel de instrucción, paridad, periodo intergenésico, controles prenatales y edad gestacional no se evidenció asociación estadísticamente significativa.[7]

En Colombia, Hernández C. (2022), en investigación titulada factores de riesgo asociados a preeclampsia severa en las pacientes obstétricas atendidas en la Unidad de Servicios en Salud Simón Bolívar, realiza un estudio de casos y controles, con una relación de 1:2 en el muestreo, con un total de 189 gestantes, 63 casos, 126 controles, de las doce variables estudiadas se encontró una asociación con siete; dos son factores de riesgo no modificables que fueron el antecedente de hipertensión arterial crónica (OR 6.3 IC95% 1.24 – 32.5) y antecedente de preeclampsia (OR 4.49 IC95% 1.78 – 11.2), dos potencialmente modificables: vivienda rural (OR 3.2 IC95% 1.46 – 6.9) y nacionalidad diferente a la colombiana (OR 2.4 IC95% 1.17 – 5.02) y tres factores de riesgo modificables: sobrepeso (OR 3.2 IC95% 1.31 – 7.8), obesidad (OR 3.0 IC95%1.13 – 8.37) y CPN insuficiente (OR 2.1 IC95%1.01 – 4.72). Concluye que la identificación de factores de riesgo debe ser la base para guiar la prevención de la preeclampsia severa, desde una perspectiva de salud pública.[8]

Es importante mencionar aspectos fundamentales que constituyen las bases teóricas de esta investigación:

Se considera hipertensión arterial en la gestante cuando la presión arterial sistólica (PAS) es mayor o igual a 140 mmHg y la diastólica (PAD) mayor o igual a 90 mmHg, en dos tomas separadas 4 horas, después de 15 minutos de reposo con la gestante sentada y el brazo a la altura del corazón, considerando signo de gravedad si la PAS es ≥160 mm Hg y o la PAD ≥110 mm Hg.[9]

Con respecto a las categorías de hipertensión durante el embarazo se encuentran: la hipertensión arterial crónica, aquella hipertensión que se presenta antes de la gestación o que se diagnostica antes de las 20 semanas de gestación, puede ser primaria o secundaria; y la hipertensión inducida por la gestación, que es aquella hipertensión que aparece después de las 20 semanas y se subdivide en hipertensión gestacional y preeclampsia.[10]

La preeclampsia, se presenta después de las 20 semanas de gestación, durante el parto o en las primeras 2 semanas después de este, con una presión arterial por encima de 140/90 mmHg asociada a proteinuria (más de 30 mg en muestra única o más de 300 mg en muestra de 24 horas[3], sin embargo hoy en día parece claro que la presencia de proteinuria no es una característica indispensable a la hora de definir la enfermedad, ya que no siempre está presente, y la lesión endotelial producida por la preeclampsia puede manifestarse en otros órganos.[11]

A su vez, esta se puede clasificar según la edad gestacional al momento del diagnóstico en preeclampsia precoz, la cual es aquella que se diagnostica antes de las 34 semanas y preeclampsia tardía, aquella diagnosticada a partir de las 34 semanas, clasificación que tiene importante valor pronóstico siendo la más desfavorable la de inicio precoz, relacionándose hasta en un 83% con los casos con criterio de gravedad y 80% con crecimiento fetal restringido y doppler umbilical patológico.[12]

En cuanto a la preeclampsia con criterios de gravedad se establecerá el diagnóstico en aquellas pacientes con cifras tensiónales elevadas tensión arterial sistólica ≥160 mmHg ó tensión arterial diastólica ≥110 mmHg y que presenten al menos uno de los siguientes signos o síntomas de lesión de órgano diana, Proteinuria (>300mg/24hr o ratio proteínas/creatinina ≥0.3mg/mg), insuficiencia renal (creatinina >1.2 mg/dl), plaquetopenia (<100.000/ul), insuficiencia hepática (TGP o TGO superiores a dos veces el límite superior de referencia de laboratorio), LDH superior a dos veces el límite superior de referencia del laboratorio, dolor epigástrico, vómitos, signos o síntomas de edema agudo de pulmón, sintomatología neurológica (cefalea persistente que no responda a analgésico, alteraciones visuales, clonus).[9]

En la actualidad, la preeclampsia más que una enfermedad es catalogada como un síndrome, tiene una etiología conocida con exactitud; sin embargo se relaciona con múltiples factores de riesgo entre los cuales tenemos factores maternos (edad materna avanzada, adolescentes, primiparidad, obesidad, diabetes, tabaquismo, estrés, vasculopatías, nefropatías), relacionadas al sistema inmunitario (inseminación artificial, donación de ovocitos, padres de embarazos con preeclampsia), factores hereditarios (antecedentes de preeclampsia, historia familiar de preeclampsia), y asociados a la gestación (embarazo múltiple, infección urinaria, anomalías congénitas, mola vesicular).[13]

En las formas graves de preeclampsia pueden presentarse diversas complicaciones siendo las más importantes el síndrome HELLP y la eclampsia; pero pueden darse otras como edema pulmonar, que puede ocurrir incluso sin antecedentes de cardiopatías; fracaso renal donde inicialmente está representado por oliguria y puede progresar hasta anuria; rotura hepática la cual puede producirse en casos muy graves representada por hemorragias intraparenquimatosas; desprendimiento prematuro de placenta normoinserta el cual se presenta en un 7% de los casos; hemorragia cerebral responsable de la tercera parte de las muertes que se producen por preeclampsia y eclampsia.[14]

En cuanto a la eclampsia, se considera uno de los cuadros más graves de la patología obstétrica, consecuencia final de una preeclampsia mal tratada o imposible de controlar, el 50% aparece en el embarazo, el 15% durante el parto y el resto las primeras horas de puerperio, clínicamente se caracteriza por un cuadro de convulsiones, se debe tener en cuenta que el ataque eclámptico suele anunciarse por síntomas como dolor en el epigastrio, síntomas neurológicos, trastornos visuales y confusión.[15]

La decisión de terminar el embarazo se basa en el equilibrio entre los riesgos maternos y fetales; ante la presencia de síntomas maternos de severidad o deterioro del estado del feto está indicada la interrupción inmediata independientemente de la edad gestacional[16], es decir que si existe un criterio materno y/o fetal para la interrupción del embarazo se aplicará un protocolo de tratamiento ultra agresivo o agresivo, respectivamente, según la gravedad individual, si la paciente complicada tiene más de 34 semanas de gestación, se procederá a una interrupción expedita por la vía obstétrica más apta.[17]

Se mencionan dentro de los criterios maternos: hipertensión arterial de 160/110 o más persistente a tratamiento antihipertensivo gasto urinario < 400 ml en 24 horas, Oliguria < 20 ml/hora, depuración de creatinina < 50 ml/hora, aumento de creatinina 1 mg/dl, recuento plaquetario < 50,000/mm3 LDH > 1,000 Ul/l, aumento del ácido úrico 1 mg/dl en 24 hrs. Ácido úrico > 10 mg/dl, datos sugestivos de inminencia de eclampsia y de síndrome HELLP. En relación a los criterios fetales la restricción en el crecimiento intrauterino, Olihidramnios, flujo umbilical diastólico invertido y madurez pulmonar.[3]

Ante una gestante con preeclampsia con criterios de gravedad con menos de 34 semanas, de gestación que se encuentre hemodinámicamente estable y en condición fetal buena, se puede considerar el manejo expectante, solamente en un centro de tercer nivel y luego de 24 horas de evaluación en una unidad de labor y parto; debe tener valores de laboratorio esencialmente normales y el feto debe ser monitoreado diariamente para evaluar su desarrollo, los movimientos fetales o el desarrollo de oligohidramnios, se puede considerar administrar esteroides para la maduración pulmonar.[4]

En la actualidad empieza a existir evidencia de que la finalización a partir de la semana 34 en estas pacientes reduce las complicaciones maternas sin empeorar los resultados neonatales. Estudios previos han demostrado que, en mujeres con preeclampsia, se inicia el parto después de las 37 semanas de gestación, ya que se reducen las complicaciones maternas sin aumentar los riesgos fetales. Antes de las 34 semanas de gestación, el manejo habitual busca prolongar el embarazo para beneficio fetal, a menos que se presenten complicaciones graves que requieran un parto prematuro.[16]

Por lo tanto, si las condiciones obstétricas y fetales lo permiten se favorecerá el parto vaginal. En caso de una evaluación cervical desfavorable para inducción de parto (puntuación Bishop menor de 8 puntos) se procederá a un esquema de maduración cervical utilizando 25 microgramos de misoprostol, vía oral, repetida cada 6 horas hasta completar 200 µg, bajo estricta vigilancia del bienestar fetal. Si el puntaje de Bishop mejora a las 24 horas luego de cumplir el esquema de maduración cervical, se sugiere parto vaginal asistido con oxitócicos, bajo estricto monitoreo intraparto, de lo contrario se indica una cesárea segmentaria.[17]

En cuanto a la eclampsia y al síndrome HELLP, está formalmente indicado el protocolo de tratamiento ultra agresivo, que consiste en la interrupción expedita del embarazo, en un periodo no mayor a 12 horas, independientemente de la edad de gestación, si las condiciones obstétricas y fetales lo permiten se favorece el parto vaginal dentro de este lapso, de lo contrario se solicita para una cesárea segmentaria.[17]

En este sentido, se planteó para la presente investigación como objetivo general, identificar los factores asociados a parto por cesárea en gestantes con preeclampsia con signos de gravedad en el hospital Dr. Rafael Calles Sierra; Punto Fijo; estado Falcón; Venezuela, durante el período enero – octubre 2022, como objetivos específicos, conocer las características

biológicas y sociodemográficas de las gestantes en estudio; clasificar los factores obstétricos asociados a parto por cesárea como vía de terminación del embarazo y medir su frecuencia.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, prospectivo, observacional, transversal, no experimental, la población estuvo conformada por todas las embarazadas ingresadas a la emergencia obstétrica del Hospital Dr. Rafael Calles Sierra durante el periodo enero - octubre 2022 con diagnóstico de preeclampsia con criterios de gravedad y edad gestacional igual o mayor de 34 semanas, a través de un muestreo intencional no probabilístico, supeditado a criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 73 gestantes

Como criterios de inclusión se tomaron en cuenta pacientes con diagnóstico de preeclampsia con criterios de gravedad, edad gestacional igual o mayor de 34 semanas que aceptaron participar con la firma del consentimiento informado, se excluyeron gestantes con contraindicación para parto vaginal.

En relación a la técnica de recolección de datos se utilizó la entrevista y la observación científica, como instrumento se utilizó una ficha estructurada que fue validada tomando en cuenta el juicio de expertos representado por 3 especialistas en Ginecología y Obstetricia de la institución, fue dividida en tres partes; I parte relacionada con las características biológicas, II parte antecedentes obstétricos, III parte examen físico y paraclínicos pertinentes al diagnóstico de preeclampsia con signos de gravedad y IV parte evolución de la paciente y vía de resolución de la gestación.

Una vez aprobada la investigación por el comité de Bioética para el estudio en seres humanos, y con autorización de la Jefatura de Servicio del hospital, se realizó la selección de las pacientes tomando en cuenta los criterios de inclusión, se les explicó el beneficio de la investigación, una vez aceptada la participación en el mismo se procedió a la lectura y firma de consentimiento informado y la aplicación del instrumento, en una segunda fase se evaluó la progresión y finalización del embarazo determinando en el caso de resolución por vía alta la indicación tomada en cuenta, se evaluaron las complicaciones del procedimiento quirúrgico y para finalizar se estableció la frecuencia de la cesárea en pacientes con preeclampsia con criterios de gravedad.

Resultados

Tabla 1. Características biológicas de las pacientes del estudio.

	Frecuencia (n73)	Porcentaje (%)
Edad (años)		
16 - 19	15	20,55
20 - 23	11	15,07
24 - 27	15	20,55
28 - 31	23	31,51
32 y más	09	12,32
Paridad		
I G	41	56,16
II-III G	29	39,73
IV G y más	03	4,11
Edad gestacional (semanas)		
34 – 36+6	30	41,1
37 – 42	43	58,9
< 42	0	0

Fuente: Goncalves, Gallardo (2022)

Con respecto a las características biológicas, tal como se muestra en la tabla 1, la edad promedio de las 73 gestantes que participaron en el estudio fue de 24,88 años, con edad mínima de 16 años y edad máxima de 41 años, siendo el grupo etario predominante con 31,51% el de 28-31 años; las adolescentes (16 – 19 años) y las gestantes entre 24 – 27 años representan el 20,55% cada grupo, en menor porcentaje 15,07% y 12,32% las que se encuentran ente 20 - 23 años y de 32 años y más respectivamente; en relación con la paridad predominaron las I gestas con 56,16% seguido por aquellas con II-III gestas 39,73% y menor porcentaje las que tienen IV gestas y más (4,11%). Haciendo referencia a la edad gestacional el embarazo a término ocupa el 58,9% y el restante 41,1% aquellas con edad gestacional entre 34 y 36 semanas más 6 días, no hay gestantes con embarazo cronológicamente prolongado.

Tabla 2. Indicación de cesárea y complicaciones en gestantes del estudio.

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Vía de resolución		
Total nacimientos (1923)		
Parto vaginal	1060	55,12
Cesárea	863	44,88
Gestantes con Preeclampsia (73)		
Parto vaginal	3	4,11
Cesárea	70	95,89
Razón parto/cesárea: total 1/1.23 gestantes con preeclampsia 1/23 **RR:** 2.24 **Chi²:** p< 0.0001. **Razón de Momios** (Odds Ratio) 31.10		
Indicación de cesárea (n70)		
Maternas (n38)		
Retraso mental	1	1,43
Cuello no apto para inducción	22	31,43
Desproporción cefalopélvica	7	10,0
Cesárea anterior	8	11,43
Fetales (21)		
Bradicardia	6	8,57
Taquicardia	3	4,29
Crecimiento fetal restringido	5	7,14
Test no reactivo	7	10,0
Ovulares (11)		
Oligohidramnios P < 2,5	7	10,0
Rotura precoz de membrana	4	5,71
Complicaciones		
Sin complicaciones	60	85,71
Síndrome HELLP	9	12,86
Muerte neonatal precoz	1	1,43

Fuente: Goncalves, Gallardo (2022)

Durante el periodo de estudio ocurrieron 1923 nacimientos, de los cuales 1060 fueron partos (55,12%) y 863 cesáreas (44,88%), con proporción de 1 cesárea, por cada 1.23 partos; en cuanto a las 73 las pacientes con preeclampsia con signos de gravedad, se observa un alto porcentaje de cesáreas con 95.89% (70 gestantes), hubo aproximadamente 1 parto vaginal por cada 23 cesáreas, riesgo relativo (RR) de 2.24, Odds Ratio de 31.10 y una asociación estadísticamente significativa entre la preeclampsia y la finalización de la gestación por cesárea ($p < 0.0001$)

En relación a la indicación determinante para la realización de cesárea predominaron las causas maternas con 54,29%, 31,43% por cuello uterino no apto para inducción; en relación a las causas fetales que ocuparon el 30%, el test no reactivo fue la causa en 33,33%; en menor proporción las causas ovulares con 15,71% dentro de estas el oligohidramnios P < 2,5 ocupó el 10 %; El 12,86% de las gestantes presentó síndrome HELLP y ocurrió 1 muerte neonatal precoz, (tabla 2).

Discusión

Al evaluar las características biológicas de las pacientes del estudio y analizar la vulnerabilidad biológica**,** se observa que el 20,5% de las pacientes con preeclampsia son adolescentes (≤19 años), lo cual representa un grupo de alto riesgo reproductivo prevalente en las estadísticas de salud de Venezuela, **56,1% son primigestas, est**o aumenta la posibilidad de que la maduración cervical y la inducción del trabajo de parto sea mucho más larga y se tenga mayor tasa de fracaso. En relación a la edad gestacional 41,1% se ubica entre 34 y 36

semanas más 6 días**,** escenario donde la urgencia de resolución y la inmadurez cervical limitan el éxito del parto vaginal, haciendo que la cesárea sea la vía de resolución más expedita, minimizando el riesgo materno fetal. Estos resultados difieren de los encontrados por Yucra C. (2021), en Perú, en su investigación no se evidenció asociación estadísticamente significativa con relación a la edad, paridad y edad gestacional y la finalización de la gestación por cesarea.

Durante el periodo de estudio ocurrieron 1923 nacimientos, de los cuales 1060 fueron partos y 863 cesáreas, es decir por cada 1 cesárea, se atendieron 1,23 partos vaginales con distribución porcentual de 55,12% partos vaginales y 44.88% cesáreas; en un entorno ideal según los parámetros de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la relación debería ser mucho más amplia, sin embargo, la proporción está casi 1 a 1, lo que confirma una alta intervención quirúrgica según los estándares de calidad obstétrica, aun así, el hospital está casi 3 veces por encima del límite superior recomendado (15%), por la OMS y aunque la cifra de 44,88% es alta, se asemeja al promedio de América Latina y el Caribe, que tiene la tasa regional más alta del mundo con 42,8% y se sitúa significativamente por debajo de la media nacional estimada para Venezuela (superior al 52%).[18,19]

Al evaluar la vía de resolución de la gestación en las 73 pacientes con preeclampsia con signos de gravedad, se observa un alto porcentaje de cesáreas con 95,89% (70 gestantes) lo que indica que por cada 1 parto vaginal, hubo aproximadamente 23 cesáreas, en este sentido el riesgo relativo (RR) o la probabilidad de que una gestante con preeclampsia tenga una cesárea es de 2,24 veces más que una paciente sin esta condición, cifra que es significativamente superior a los estándares de inducción recomendados internacionalmente.

El **8,11% de todas las cesáreas realizadas en el hospital Dr. Rafael Calles Sierra en el periodo de estudio** están justificadas directamente por esta patología específica, es decir, se realizaron por indicación médica justificada, al realizar el cálculo de la Razón de Momios (Odds Ratio) se obtiene un valor de 31,10 (IC 95%: 9.75 - 99.20; $p < 0.0001$), lo cual indica que existe una asociación estadísticamente significativa entre la preeclampsia y la vía de resolución por cesárea y se confirma que la presencia de esta patología multiplica por 31 la probabilidad de una resolución quirúrgica frente a pacientes normotensas.

Conclusión

La institución mantiene indicadores de desempeño superiores al promedio nacional en población general, aunque la resolución de la preeclampsia sigue siendo casi estrictamente quirúrgica. Esto refleja una práctica clínica de medicina defensiva y resolutiva ante la complejidad de los casos y las limitaciones del entorno asistencial para el monitoreo de inducciones prolongadas en embarazos pretérminos.

Referencias Bibliográficas

1. Alfaro A., Castejón I., Magán R. y Alfaro M. (2019). Embarazo y salud oral. Rev. Clin Med Fam: 11(3): 144-153. Epub 01-Oct-2019. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2018000300144&lng=es.

2. Hassan B, Fatemeh B (2022) Complicaciones inducidas por el embarazo y resultados neonatales. Pediatría y Terapéutica. 12: 6: 459. Disponible en: https://www.longdom.org/open-access/pregnancyinduced-complications-and-neonatal-outcome-93994.html
3. Velumania V, Durán C, Hernández L. (2021).Preeclampsia: una mirada a una enfermedad mortal. Scielo. Vol. 64, N 5, Septiembre-Octubre 2021. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422021000500007
4. Torres G. (2020) Preeclampsia. Observatorio de Mortalidad Materna México. Disponible en: https://omm.org.mx/wp-content/uploads/2020/04/Preeclampsia.pdf
5. Martí C. y cols. (2016). Morbilidad por trastornos hipertensivos del embarazo en el Hospital Materno Infantil Cuatricentenario "Dr. Eduardo Soto Peña". Zulia 2014-2015. Disponible en: http://vitae.ucv.ve
6. Objetivos de Desarrollo Sostenible. [Documento en línea]. Disponible en: https://www.un.org/sustainabledevelopment/es/health/
7. Yucra C. (2020).Perú. Factores asociados a parto por cesárea en gestantes con preeclampsia, Hospital Regional de Ayacucho 2020. Tecnología e Innovación de Acceso Abierto (ALICIA). Disponible en: http://repositorio.unap.edu.pe/handle/20.500.14082/17183
8. Hernández C. (2022) Factores de riesgo asociados a preeclampsia severa en las pacientes obstétricas atendidas en la Unidad de Servicios en Salud USS Simón Bolívar E.S.E. Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.12495/7878
9. Múnera A, Muñoz E, Ibarra J. (2021). Hipertensión arterial y embarazo. Rev. Colomb. Cardiol. febrero de 2021; 28(1): 3-13. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-56332021000100003&lng=en. https://doi.org/10.24875/rccar.m21000002.
10. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. (2020). Trastornos hipertensivos en la gestación. Prog Obstet Ginecol 2020;63:244-272. Disponible en: https://sego.es/documentos/progresos/v63-2020/n4/GAP-Trastornos%20hipertensivos%20gestacion.pdf
11. Pereira J, Pereira Y, Quirós L. (2020). Actualización en preeclampsia. Revista Médica Sinergia. Vol. 5. Núm. 1. enero 2020, e340 ISSN: 2215-4523, e-ISSN: 2215-5279. DOI:https://doi.org/10.31434/rms.v5i1.340 Disponible en: http://revistamedicasinergia.com
12. Lacunza R, Pacheco J. (2014).Preeclampsia de inicio temprano y tardío: una antigua enfermedad, nuevas ideas. Rev. peru. ginecol. obstet. 2014 Oct; 60(4): 351-362. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322014000400011&lng=es.
13. Jung E, y cols. (2022) La etiología de la preeclampsia. Revisión de expertos, Revista americana de obstetricia y ginecología. volumen 226, número 2, suplemento S844-S866, febrero de 2022. DOI:10.1016/j.ajog.2021.11.1356. Disponible en: https://www.ajog.org/issue/S0002-9378(21)X0016-6

14. Araya P, Araya S, González C. (2022). Síndrome de HELLP, una triada que puede llegar a ser mortal, revisión breve. Vol. 7(7), Julio 2022 - ISSN: 2215-4523 / e-ISSN: 2215-5279 Disponible en: http://revistamedicasinergia.com
15. Rojas L, Rojas A, Villagómez M, Rojas A, Rojas A. (2019). Preeclampsia - eclampsia diagnóstico y tratamiento. Revista Eugenio Espejo, vol. 13, núm. 2, pp. 79-91, 2019. DOI: https://doi.org/10.37135/ee.004.07.09 Disponible en: https://www.redalyc.org/journal/5728/572861392011/html/
16. Chappell, LC, Green, M., Marlow, N. y cols. (2019) Parto planificado o conducta expectante para la preeclampsia prematura tardía: protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorizado (ensayo PHOENIX). Ensayos 20 , 85 (2019). Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13063-018-3150-1
17. Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS), Oficina Sanitaria Panamericana, Organización Mundial de la Salud (OMS), Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) Fondo de Población de Naciones Unidas (UNFPA). 2013. Protocolos de atención. Cuidados prenatales y atención obstétrica de emergencia. Disponible en: https://venezuela.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/Protocolo%20Atencion%20Obstetrica.pdf
18. Kizer, D. S. (2020). Frecuencia de la cesárea. Factores resaltantes relacionados con su incremento. Gaceta Médica de Caracas,119(1), 12–21. Recuperado a partir de https://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_gmc/article/view/17978
19. Hernández C. (2018). Entre 75 y 80% de las venezolanas dan a luz por cesárea Ciencias y Medicina. Disponible en: https://www.grupomedicosp.com/noticias_item.php?id_noticia=21

---

1. Médico Cirujano, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM) Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Universidad Central de Venezuela. Dra. En Ciencias de la salud (UNEFM). Adjunto II Servicio Ginecología y Obstetricia del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales. Hospital Dr. Rafael Calles Sierra. Falcón Venezuela. Docente de Pre y Post Grado UNEFM. +58 4146970318 correo electrónico: mariadeluz100@gmail.com https://orcid.org/0009-0000-2366-6081

2. Médico Cirujano, Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM) Médico Especialista en Ginecología y Obstetricia. Universidad Nacional Experimental Francisco de Miranda (UNEFM). Adjunto I en Ginecología y Obstetricia Centro Médico ImagenSalud Falcón Venezuela. +58 4124709065 correo electrónico: erickadjgl@gmail.com https://orcid.org/0009-0002-5521-4367

Situación Epidemiológica de Embarazadas con Diagnostico de Diabetes Gestacional

Autores:
Romero Benítez, Juan Manuel[1], Romero Benítez, Verónica Ayelén[2], Oriana Yamila López[3]

Resumen

Objetivos: 1. Hallar la prevalencia de diabetes gestacional en nuestra maternidad. 2. Conocer la epidemiologia de la diabética gestacional como herramienta para comparar variables relacionadas con esta patología.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal basado en información sobre 3467 historias clínicas perinatales pertenecientes a la maternidad del hospital Ángela Iglesia de Llano. Periodo de estudio: 01/01/2023 al 31/10/2024. Muestra de estudio 113 historias clínicas perinatales de embarazadas con DBT gestacional. Variables de estudio: edad materna, nivel de instrucción, antecedentes familiares de DBT, paridad, IMC y N° de controles prenatales, procedencia y la raza. Criterio de exclusión: DBT pregestacional. Reparo ético: se contó con el aval escrito del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Ángela I de Llano y de la Jefatura del Servicio de la Maternidad del mencionado hospital. Análisis estadístico: variables categóricas expresadas en porcentaje, medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Programa Estadístico Epi Info versión 7.

Resultados: La prevalencia de DBT gestacional 3,25%. Edad materna presentó una media aritmética 29,3; mediana 30; D/S ± 6,84. Edad materna <19 años: 5,31%(n=6), 19 a 34 años 74,34%(n=84), =>35 años 20,35%(n=23), media aritmética 29,3; mediana 30; D/S ± 6,84. Nivel de instrucción primario 52,21%(n=59), secundario 40,71%(n=46), universitario 6,19%(n=7), ninguno 0,88%(n=1). Antecedentes familiares de DBT presenta 34,51%(n=39), no presenta 65,49%(n=74). Número de gestas primigestas 19,47%(n=22), multigestas 80,53%(n=91). IMC de los 113 casos solo se analizaron 67, de los cuales obesidad 41,79%(n=28), sobrepeso 20,90%(n=14), normal 29,85%(n=20), bajo peso 7,46%(n=5). Número de controles prenatales =>5 73,45%(n=83), <5 19,47% (n=30). Procedencia: Capital 57,52%(n=65), interior 30,97%(n=35), otros 11,50%(n=13). Raza: Blanca: 80,2%; Mestiza 12,5%, otros 7,3%.

Conclusión: Nuestra prevalencia de DBT gestacional coincide con la mayoría de las bibliografías consultadas. El promedio de edad materna se acerca al límite de edad de embarazo de riesgo. Se destaca a la obesidad y sobrepeso como el factor de riesgo de mayor prevalencia. El mayor porcentaje de embarazos controlados obtenidos podría deberse a un bajo nivel de escolaridad importante..

Palabras Claves: Diabetes gestacional, situación epidemiológica, controles prenatales.

Abstract

Objectives: 1. To determine the prevalence of gestational diabetes in our maternity ward. 2. To understand the epidemiology of gestational diabetes as a tool for comparing variables related to this condition

Materials and methods: A descriptive, retrospective, cross-sectional study based on information from 3,467 perinatal medical records from the maternity ward of the Ángela Iglesia de Llano Hospital. Study period: January 1, 2023, to October 31, 2024. The study sample included 113 perinatal medical records of pregnant women with gestational diabetes. Study variables: maternal age, educational level, family history of diabetes, parity, BMI, number of prenatal checkups, national origin, and race. Exclusion criteria: pregestational diabetes. Ethical objection: Written approval was obtained from the Teaching and Research Department of the Ángela I de Llano Hospital and the Head of the Maternity Ward of the aforementioned hospital. Statistical analysis: categorical variables expressed as percentages, measures of central tendency, and measures of dispersion. Epi Info Statistical Program version 7.

Results: The prevalence of gestational diabetes was 3.25%. Maternal age had an arithmetic mean of 29.3; median: 30; S/D ± 6.84. Maternal age <19 years: 5.31% (n = 6); 19 to 34 years: 74.34% (n = 84); >35 years: 20.35% (n = 23); arithmetic mean: 29.3; median: 30; S/D ± 6.84. Primary education level 52.21% (n = 59), secondary 40.71% (n = 46), university 6.19% (n = 7), none 0.88% (n = 1). Family history of T2D is present in 34.51% (n = 39), none in 65.49% (n = 74). Number of primiparous pregnancies 19.47% (n = 22), multipregnancies 80.53% (n = 91). BMI of the 113 cases only 67 were analyzed, of which obesity 41.79% (n = 28), overweight 20.90% (n = 14), normal 29.85% (n = 20), underweight 7.46% (n = 5). Number of prenatal check-ups => 5 73.45% (n = 83), < 5 19.47% (n = 30). Origin: Capital City 57.52% (n=65), inland 30.97% (n=35), other 11.50% (n=13). Race: White: 80.2%; Mestizo 12.5%; other 7.3%.

Conclusión: Our prevalence of gestational diabetes does match that of most of the literature reviewed. The average maternal age is close to the high-risk pregnancy threshold. Obesity and overweight stand out as the most prevalent risk factors. The higher percentage of controlled pregnancies could be due to a significantly lower level of education.

Keywords: Gestational diabetes, epidemiological situation, prenatal care.

La Diabetes Gestacional (DG) se define como intolerancia a la glucosa que se reconoce por primera vez durante el embarazo. Su prevalencia varía ampliamente, dependiendo de la población en estudio y los criterios diagnósticos utilizados. La prevalencia de diabetes gestacional a nivel mundial oscila entre 2 a 9 % y en nuestro país es del 5%. En relación con la etiopatogenia de la DG, se ha postulado como una variante de la diabetes mellitus tipo 2, en la cual no juega un papel tan importante el déficit insulinosecretor sino que el gran protagonista es el aumento de la resistencia a la insulina que ocurre durante el embarazo, y del cual son responsables, fundamentalmente las hormonas placentarias (lactógeno placentario humano)[1,2] Todo esto condicionaría la presencia de una hiperglucemia materna que, sería la responsable de la aparición de las complicaciones en los recién nacidos de madre diabética.Se han descrito varios factores de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional. Entre los más importantes están la edad materna > de 30 años, el sobrepeso corporal materno o el índice de masa corporal (IMC) ≥26, antecedentes de diabetes mellitus en familiares de primer grado y antecedentes de diabetes en embarazos previos. Conocer la prevalencia de estos factores en la población obstétrica y otros más como la paridad, la raza, nivel socio cultural y económico es una herramienta muy importante para la detección precoz de la diabetes gestacional sobre todo en la atención primaria de salud[3,4]

Por lo antedicho la búsqueda de la diabetes gestacional tiene gran importancia epidemiológica debido a que un buen control del metabolismo reduce en forma significativa el riesgo de las complicaciones materno-fetales, y permite detectar precozmente una población de mujeres con riesgo de contraer diabetes mellitus después de finalizado el embarazo[5,6]

Objetivos:

1. Hallar la prevalencia de diabetes gestacional en nuestra maternidad. 2. Conocer la epidemiologia de la diabética gestacional como herramienta para comparar variables relacionadas con esta patología.

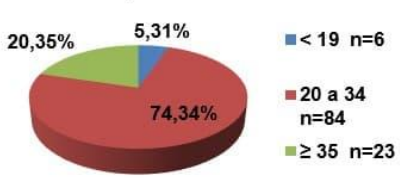
Materiales y métodos

Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal basado en información sobre 3467 historias clínicas perinatales pertenecientes a la maternidad del hospital Ángela Iglesia de Llano. Periodo de estudio: 01/01/2023 al 31/10/2024. Muestra de estudio 113 historias clínicas perinatales de embarazadas con DBT gestacional. Variables de estudio: edad materna, nivel de instrucción, antecedentes familiares de DBT, paridad, IMC y N° de controles prenatales, procedencia y la raza. Criterio de exclusión: DBT pregestacional. Reparo ético: se contó con el aval escrito del Departamento de Docencia e Investigación del Hospital Ángela I de Llano y de la Jefatura del Servicio de la Maternidad del mencionado hospital. Análisis estadístico: variables categóricas expresadas en porcentaje, medidas de tendencia central y medidas de dispersión. Programa Estadístico Epi Info versión 7.

Resultados

La prevalencia de DBT gestacional 3,25%. Edad materna presentó una media aritmética 29,3; mediana 30; D/S ± 6,84.

Gráfico 1: > prevalencia entre 20 a 34 años. **Gráfico 2:** Predomina la multigesta



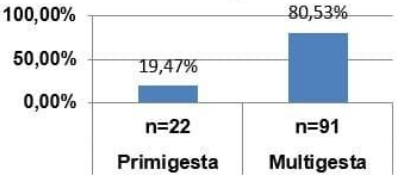
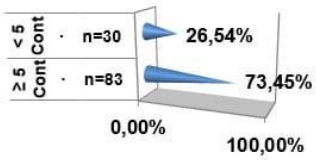


Gráfico 3: Destacamos los ≥ 5 CP. **Gráfico 4:** Nivel primarios con > prevalencia



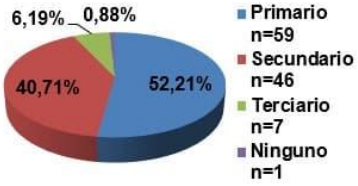
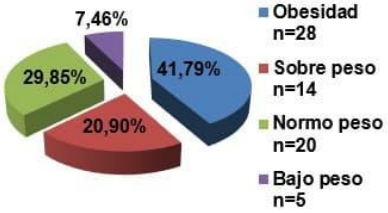


Gráfico 5: Mayor frecuencia de obesas. **Gráfico 6:** La raza blanca con > porcentaje



Antecedentes familiares de DBT presenta 34,51%(n=39), no presenta 65,49%(n=74). **Procedencia:** Capital 57,52%(n=65), interior 30,97%(n=35), otros 11,50%(n=13).

Discusión:

La prevalencia de diabetes gestacional (DMG) en América Latina y el Caribe varía entre el uno y el 14% de los embarazos. En los Estados Unidos son diagnosticados 135 000 nuevos casos por año, con una prevalencia de 1,4% a 2,8% en poblaciones de bajo riesgo y de 3,3% a 6,1% en las de alto riesgo, en este trabajo donde hallamos una prevalencia de diabetes gestacional del 3,25% siendo una herramienta muy importante para la detección precoz de la diabetes gestacional en la atención primaria de salud[7,8]

Se han descrito varios factores epidemiológicos de riesgo para el desarrollo de diabetes gestacional. Entre los más importantes están la edad materna mayor de 30 años, el sobrepeso corporal materno, antecedentes de diabetes mellitus en familiares de primer grado y antecedentes de diabetes en embarazos previos[9] En este trabajo destacamos como factores de riesgos epidemiológicos la edad entre 20 a 34 años. En cuanto al peso materno nuestras embarazadas diabéticas predominaron las obesas y con sobre peso. También notamos a las multíparas y la raza blanca que muy pocas bibliografías las mencionan como unos factores epidemiológicos relevantes[10,11] El control prenatal es vital en la diabetes gestacional porque permite la detección temprana, el monitoreo constante de los niveles de glucosa y el desarrollo de un plan de tratamiento personalizado, el 73,45 % de nuestra embarazadas diabéticas presentaron igual o mayo a cinco controles prenatales quizás debido nivel a un de instrucción primaria (52,21%) y secundaria (40,71%) que facilito la comprensión de la importancia de los controles prenatales[12,13]

Conclusión

Nuestra prevalencia de DBT gestacional coincide con la mayoría de las bibliografías consultadas. El promedio de edad materna se acerca al límite de edad de embarazo de riesgo. Se destaca a la obesidad y sobrepeso como el factor de riesgo de mayor prevalencia. El mayor porcentaje de embarazos controlados obtenidos podría deberse a un bajo nivel de escolaridad importante.

Bibliografía

1. Diagnostic Criteria and Classification of Hyperglycaemia Fisrt Detected in Pregnancy. World Health Organization 2013.
2. Epidemiology and management of gestational diabetes. Sweeting A, Hannah W, Backman H, et al. Lancet 2024; 404(10448):175-192.
3. Gestational diabetes: Current concepts. Vigil-De Gracia P, Olmedo J. Ginecol Obstet Mex 2017 Jun; 85(6):380-390.
4. Gestational Diabetes Mellitus. ACOG Practice Bulletin. Obstetrics & Gynecology 2018; VOL. 131, NO. 2.

5. Jessy Caiafa, Zaida Rodríguez, Maria Elena Carrizales, Mercedes Herrera. Caracterización epidemiológica de la diabetes gestacional. Estado aragua. Año 2000-2007. Comunidad y Salud Año 2010, Vol. 8, Nº 2, Junio-Diciembre.
6. Modder, J.F.J.: CMACE/RCOG joint guideline. Management of women with obesity in pregnancy. Centre for Maternal and Child Enquiries (CMACE) and Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) (2010)
7. Méd. Vanina Alejandra Peiffer, Méd. María Grisel Riquelme, Méd. Juan Francisco Cueto, Méd. Marcela Fernanda Taborda. Prevalencia de factores de riesgo en pacientes embarazadas con diabetes gestacional y pregestacional, en el Hospital Regional Rio Gallegos servicio de tocoginecologia (periodo 2006-2010), octubre 2011. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. N° 211 – Abril 2012.
8. Faingold MC, Lamela C, Gheggi M y col Recomendaciones para gestantes con Diabetes: Conclusiones del Consenso reunido por convocatoria del Comité de Diabetes y Embarazo de la SAD, octubre 2008. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes; 2009; 43 (2) 72-83.
9. Martinez Benavidez C, Villarreal G, Tolosa M. Porcentaje de mujeres con diabetes gestacional que presentó factores de riesgo para su desarrollo, en un hospital público de la Ciudad de Córdoba, Argentina, en el periodo 2020-2023. Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba. 2023 Oct. 19. Vol. 80, Suplemto JIC XXIV.
10. Guía práctica sobre la prueba oral de tolerancia a la glucosa. Llanos MC, Maselli M, Valdez. Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes 2024; Vol 58 (2): 80-85.
11. Hernández JC. Factores de riesgo de diabetes gestacional en mujeres embarazadas de una maternidad de La Habana. Revista Cubana de Medicina General Integral. 2020 Jun 3; 36(2).
12. Vergara Camargo JL. Prevalencia de diabetes gestacional en el Hospital Gestionar Bienestar, Zapatoca, Santander 2013 – 2017. Revista Médicas UIS. 2018 Aug 21; 31(2):17–23.
13. Alwash, SM · McIntyre, HD · Mamun, A. **Asociación de la obesidad general, la obesidad central y la grasa corporal visceral con el riesgo de diabetes mellitus gestacional: evidencia de una revisión sistemática y metanálisis.** *Obes Res Clin Pract.*2021; **15**:425-430.

---

1. Médico Asistencial del Sector de Alto Riesgo de la Maternidad del Hospital Ángela Iglesia de Llano. Corrientes Capital. b) Jefe del Servicio de Investigación del Hospital Ángela Iglesia de Llano. Corrientes- Capital. c) Jefe de Trabajo Práctico de la Cátedra II de Clínica Obstétrica de la Facultad de Medicina. UNNE
2. Alumna de la Facultad de Medicina. Carrera de Medicina. Fundación H.A Barceló
3. Licenciada en Obstetricia. Hospital Ángela Iglesia de Llano Asociado a La Facultad de Medicina. UNNE

Morbimortalidad Neonatal en Gestantes con Diabetes Gestacional

Autores:
Romero Benítez, Juan Manuel[1], Romero Benítez; Verónica Ayelén[2]Oriana Yamila López[3]

Resumen

Objetivos: Analizar las variables de morbimortalidad neonatal para determinar el impacto sobre los recién nacidos de madres con diabetes gestacional.

Materiales y Métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal basado en información sobre 3467 historias clínicas perinatales pertenecientes a la maternidad del hospital Ángela Iglesia de Llano. Periodo de estudio: 01/01/2023 al 31/10/2024. Muestra de estudio: 113 historias clínicas perinatales de embarazadas con diabetes gestacional. Variables en estudio: edad gestacional; peso del recién nacido; patología neonatal; apgar y estado del recién nacido; internación conjunta madre/RN y malformaciones congénitas. Criterio de exclusión: madre con diabetes pregestacional. Análisis estadístico**:** variables categóricas expresadas en porcentaje. Programa estadístico Epi info versión 7.

Resultados: Edad gestacional**:** pre término 22,12% (n=25); término 76,11% (n=86); pos término 1,77% (n=2). Peso RN: pequeño para edad gestacional 4,42% (n=5); adecuado para edad gestacional (PAEG) 73,45% (n=83); grande para la edad gestacional 22,12% (n=25). Patología neonatal: hallamos 10,62% (n=12); y sin patología 89,38% (n=101). Estado del recién nacido: vivo 97,34% (n=110); mortinato 0,88% (n=1); feto muerto 1,77% (n=2). Apgar: deprimido 3,61% (n=4); vigoroso 96,39% (n=107). Internación conjunta madre/RN: presentaron 94,69% (n=107); y no presentaron 5,31% (n=6). Malformaciones: observamos el 0,88%(n=1); y 99,12%(n=112) no presentaron.

Conclusión: Destacamos un escaso número de recién nacidos con enfermedades neonatales y congénitas y mayor presencia de peso adecuado para la edad gestacional , con apgares vigorosos y de término que motivaron un mayor número de internación conjunta madre/hijo. Por lo tanto deducimos que estamos realizando un buen control metabólico de la enfermedad tras el análisis de los resultados perinatales.

Palabras Claves: Diabetes gestación. Morbimortalidad neonatal. Control metabólico.

Abstract

Objectives: To analyze neonatal morbidity and mortality variables to determine the impact on newborns of mothers with gestational diabetes.

Materials and methods: A descriptive, retrospective, cross-sectional study based on information from 3,467 perinatal medical records from the maternity ward of the Ángela Iglesia de Llano Hospital. Study period: January 1, 2023, to October 31, 2024. Study sample: 113 perinatal medical records of pregnant women with gestational diabetes. Study variables: gestational age; newborn weight; neonatal pathology; Apgar score and newborn condition;

joint mother/NB hospitalization; and congenital malformations. Exclusion criteria: mother with pregestational diabetes. Statistical analysis: categorical variables expressed as a percentage. Epi Info statistical program version 7. newborn

Results: Gestational age: preterm 22.12% (n=25); term 76.11% (n=86); postterm 1.77% (n=2). NB weight: small for gestational age 4.42% (n=5); adequate for gestational age (AGA) 73.45% (n=83); large for gestational age 22.12% (n=25). Neonatal pathology: 10.62% (n=12); and 89.38% (n=101) without pathology. Newborn condition: alive 97.34% (n=110); stillbirth 0.88% (n=1); stillbirth 1.77% (n=2). Apgar score: depressed 3.61% (n=4); vigorous 96.39% (n=107). Joint mother/infant hospitalization: 94.69% (n=107) presented malformations; 5.31% (n=6) did not. Malformations were observed in 0.88% (n=1); and 99.12% (n=112) did not.

Conclusión: We highlight a low number of newborns with neonatal and congenital diseases and a higher prevalence of appropriate weight for gestational age , vigorous Apgar scores, and term results, which led to a higher number of joint mother/infant hospitalizations. Therefore, we conclude that we are achieving good metabolic control of the disease based on the analysis of perinatal outcomes.

Keywords: Gestational diabetes. Neonatal morbidity and mortality. Metabolic control.

Introducción

Se define diabetes gestacional como cualquier grado de intolerancia a la glucosa, que haya comenzado o se haya reconocido por primera vez durante el embarazo, independientemente de que persistan o no después de la gestación[1]. A diferencia de los otros tipos de diabetes, la gestacional no es causada por la carencia de insulina, sino por los efectos bloqueadores de las otras hormonas en la insulina producida, una condición denominada resistencia a la insulina, que se presenta generalmente a partir de las 20 semanas de gestación. La diabetes gestacional es una de las enfermedades que más repercute sobre el embarazo, debido a diferentes razones tales como, las alteraciones metabólicas que se producen cuando no existe un control glucémico adecuado, a una mayor incidencia de las afecciones propias de la gestación o a la ocurrencia de distocias en el momento del parto, lo cual puede incrementar la morbilidad en las gestantes o su hijo. La prevalencia de la diabetes gestacional (DG) a nivel mundial oscila entre 2 a 9%[2]. Separata 2003 Laboratorios Montpellier. 2003; 2-22 y ALAD año 2009 calculó una prevalencia del 4,6%). Los problemas metabólicos, respiratorios y la macrosomía constituyen las principales causas de morbimortalidad perinatal en los hijos de madres diabéticas. Dado que los recién nacidos (RN) de madres diabéticas presentan mayor probabilidad de trastornos con secuelas a corto y largo plazo, es necesario una atención integral y multidisciplinar desde etapas tempranas de la gestación[3].

Los hijos de madres con diabetes gestacional tienen mayor riesgo de presentar complicaciones metabólicas asociadas; como la hipoglucemia, prematurez, macrosomía, hiperbilirrubinemia, hipocalcemia, hipomagnesemia, síndrome de dificultad respiratoria, malformaciones congénitas o muerte neonatal, incrementando el riesgo hasta 5 veces más.Las grandes malformaciones congénitas siguen siendo la principal causa de mortalidad y morbilidad grave en lactantes hijos de mujeres con diabetes gestacional. La asociación de DM materna con anomalías congénitas es bien conocida, especialmente las mayores de los sistemas cardiovascular, nervioso central, genitourinario y esquelético[4,5].

Objetivos: Analizar las variables de morbimortalidad neonatal para determinar el impacto sobre los recién nacidos de madres con DBT gestacional.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo, retrospectivo de corte transversal basado en información sobre 3467 historias clínicas perinatales pertenecientes a la maternidad del hospital Ángela Iglesia de Llano. Periodo de estudio: 01/01/2023 al 31/10/2024. Muestra de estudio: 113 historias clínicas perinatales de embarazadas con DBT gestacional. Variables en estudio: edad gestacional; peso del RN; patología neonatal; apgar y estado del recién nacido; internación conjunta madre/RN y malformaciones congénitas. Criterio de exclusión: madre con DBT pregestacional. Análisis estadístico**:** variables categóricas expresadas en porcentaje. Programa estadístico Epi info versión 7.

Resultados

Cuando analizamos las variables edad gestacional observamos mayor frecuencia de recién nacidos de términos 76,11% (n=86) Ver gráfico 1. Al evaluar el peso del recién nacidos destacamos los de peso adecuado para edad gestacional el 73,45% (n=83). Ver gráfico 2.

Gráfico N°1: Edad gestacional.

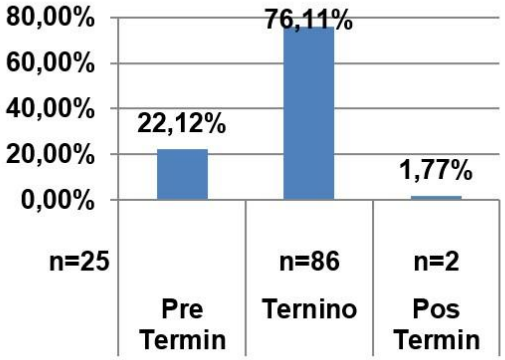
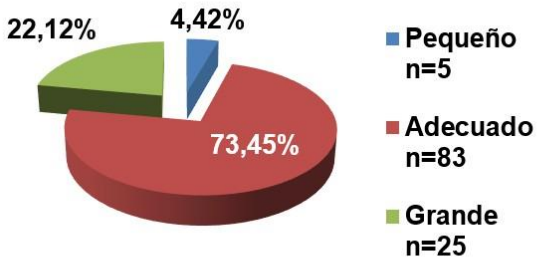


Gráfico N°2. Peso del recién nacidos.



Patologías neonatales presentaron el 10,62% (n=12) Ver gráfico 3. Del total estas patologías neonatales fue el SDF el de mayor a afectación. Ver gráfico 4. Malformaciones congénitas presentamos el 0,88%(n=1); con espina bífida/mielomenigocele.

Gráfico N°3: Total de patología neonatal

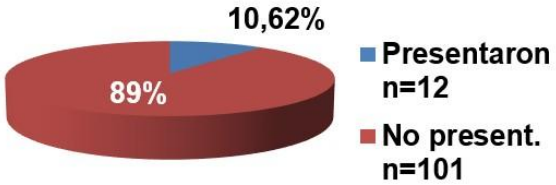
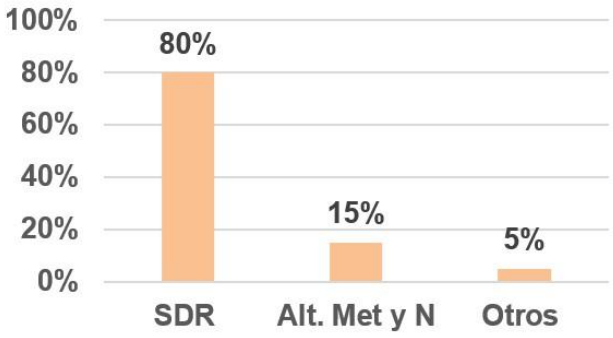


Grafico N°4: Patologías neonatales



Los recién nacido vivos fueron el de mayor frecuencia hallada. Ver gráfico 5. Lo que quizás motivo mayor cantidad de internación conjunta madre/hijo. Ver gráfico 6. Malformaciones congénitas presentamos el 0,88%(n=1); con espina bífida/mielomenigocele.

Gráfico N°5: Estados de los recién nacidos.

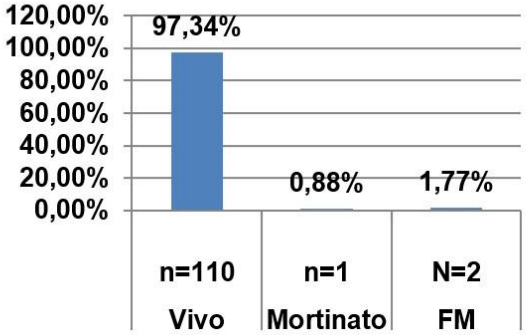
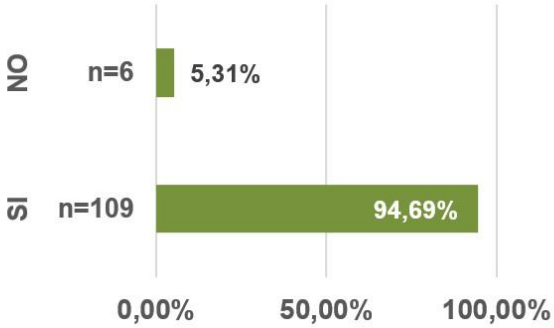


Gráfico N°6: Internación madre/hijo.



Discusión

La diabetes se caracteriza por ser una enfermedad silenciosa en continuo aumento a nivel mundial y constituye la alteración metabólica que con más frecuencia se asocia al embarazo. Los problemas metabólicos como la hipoglucemia de estos recién nacido aparece en 1 o 2 horas de vida y se presenta con más frecuencia en aquellos que presentan macrosomía fetal. Los recién nacidos que presentan hipoglucemia se encuentran quietos y letárgicos, pudiendo presentar síntomas tales como apnea, dificultad respiratoria, shock, taquipnea, convulsiones y cianosis. La hipocalcemia es frecuente también en los neonatos con valores de calcio sérico <7 mg/dl en el 15-30% de los RN de madres diabéticas. Aparece a las 24 horas de vida y suele acompañarse de hipomagnesia en el 30% de los casos[6].

La hiperviscosidad afecta al 40% de hijos de madres diabéticas y se produce cuando el hematocrito venoso supera las cifras del 55%. Las causas parecen relacionarse con un aumento de los niveles de eritropoyetina y producen taquipnea, mala tolerancia oral, cianosis y letargia. La hiperbilirrubinemia se caracteriza por la coloración amarillenta de la piel, mucosas y fluidos corporales a consecuencia del exceso de bilirrubina[7]. En el presente trabajo realizado destacamos un escaso número de recién nacidos con enfermedades metabólicas neonatales antes mencionadas, solamente el 10,62% (n=12) de la población de neonatos estudiados.

Los recién nacidos de madres diabéticas presentan mayor riesgo de sufrir síndrome de dificultad respiratoria como es el caso de enfermedad de la membrana hialina y taquipnea transitoria neonatal. A pesar de ser la patología respiratoria más frecuente en el recién nacido prematuro, también puede presentarse en aquellos hijos a término de madres con diabetes gestacional y es debido a un déficit en la producción de surfactante por los neumocitos tipo II. Aparece de forma precoz y se manifiesta con quejido respiratorio, respiración paradójica, aleteo nasal y retracción xifoidea[8,9]. Hallamos en este estudio recién nacidos vigoroso en el 96,39% (n=107) y que motivaron internación conjunta madre /hijo en el 94,69% de los casos del recién nacidos. La embriopatía diabética se determina por malformaciones congénitas derivadas de complicaciones metabólicas, respiratorias o vasculares[10]. Estas se manifiestan en hasta el 13% de embarazos con una frecuencia de hasta 10 veces mayor a la normal y,

producen, hasta el 50% de las muertes perinatales, en este estudio realizado solamente presentamos 0,88% (n=1) y se trató de un recién nacido con espina bífida/mielomenigocele.

La macrosomía fetal se caracteriza por el nacimiento de un niño cuyo peso es igual o superior al percentil 90, es decir, igual o mayor a los 4.000 gramos. Afecta hasta el 45% de los RN de madres diabéticas frente al 10% de la población general y constituye un factor de riesgo para el parto. Un mejor control de la diabetes durante el último trimestre reduce esta complicación en un 60%. En nuestro trabajo solo detectamos macrosomia fetal en el 22,13% (n=25) de la población en estudio[11,12].

Conclusión: Destacamos un escaso número de recién nacidos con enfermedades neonatales y congénitas y mayor presencia con peso adecuado para la edad gestacional, con apgares vigorosos y de término que motivaron un mayor número de internación conjunta madre/hijo. Por lo tanto deducimos que estamos realizando un buen control metabólico de la enfermedad tras el análisis de los resultados perinatales.

Bibliografia:

1. Sweeney AT, Brown FM. Gestational diabetes mellitus. Clin Lab Med 2001; 21(1):173 – 92.
2. Cunninghan GO, MacDonald CP, Sant FN, Lereno J, Kennith G, Larry C. Williams. Obstetrician 23 ed. Mc Graw-Hill, 2011.
3. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2010; 33:S62.
4. Vidaeff A, Yeomans E, Ramin S. Gestational Diabetes: A field of Controversy. Obstet Gynecol Survey 2003; 58:759-769.
5. Crowther CA Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. N Engl J Med 2005;352:2477-2486
6. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 137: Gestational diabetes mellitus. Obstet Gynecol 2013; 122:406
7. Forsbach-Sánchez G, González-Obele F, Villanueva-Cuéllar MA, Taméz-Pérez HE, Rocha- Márquez J. Impacto del nuevo criterio de diabetes gestacional en la estimación de su prevalencia. Rev Invest Clin 2003;55:507
8. Terrero-Llago A, Venzant-Massó M, Reyes Salazar I, Hechavarria-Rodríguez A. Efecto de la diabetes gestacional sobre los resultados perinatales. Medisan 2005;9(2):1-4.
9. Micalo T, Palay M, Gil M. Diabetes gestacional: diagnóstico y manejo. http://db2.doyma.es/Small
10. Obstetrics: Normal and Problem Pregnancies, 5th ed. Churchill Livingstone, An Imprint of Elsevier 2007.
11. Torres González, C. y col. Diabetes gestacional versus diabetes pregestacional. Resultados perinatales. Revista Electrónica de las Ciencias Médicas en Cienfuegos ISSN: 1727-897X Medisur 2004; 2.

12. Bouthoorn SH, Silva LM, Murray SE, Steegers EAP, Jaddoe VWV, Moll H, et al. Las mujeres con bajo nivel educativo tienen un mayor riesgo de diabetes mellitus gestacional: el estudio de la generación R. Acta Diabetol. 2015; 52:445–52.

---

1. Médico Asistencial del Sector de Alto Riesgo de la Maternidad del Hospital Ángela Iglesia de Llano. Corrientes Capital. b) Jefe del Servicio de Investigación del Hospital Ángela Iglesia de Llano. Corrientes- Capital. c) Jefe de Trabajo Práctico de la Cátedra II de Clínica Obstétrica de la Facultad de Medicina. UNNE
2. Alumna de la Facultad de Medicina. Carrera de Medicina. Fundación H.A Barceló
3. Licenciada en Obstetricia. Hospital Ángela Iglesia de Llano Asociado a La Facultad de Medicina. UNNE

Colestasis Intrahepática: Factores de Riesgo Maternos, Resultados Perinatales Adversos y su Relación con Niveles de Ácidos Biliares Séricos en el Hospital Materno Neonatal Dr. Ramón Carrillo, Córdoba Capital, de Marzo 2023 a diciembre del 2024

Autores:
Martini Neira Lucia[1], Corradi, Lucia[2], Cejas, Ana Belen[3], Caratti, Maria Martha[4]

Condensación

Se analizaron las características clínicas y bioquímicas de las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo, así como los resultados obstétricos y perinatales asociados.

Palabras Clave: Colestasis intrahepática del embarazo; ácidos biliares séricos; resultados perinatales; parto pretérmino; riesgo perinatal.

Resumen

Objetivos: Describir las características clínicas y bioquímicas de las pacientes con colestasis intrahepática del embarazo asistidas en el Hospital Materno Neonatal “Ministro Doctor Ramón Carrillo” de la ciudad de Córdoba y analizar su relación con los principales desenlaces obstétricos y perinatales.

Materiales y métodos: Se realizó un estudio observacional, retrospectivo y descriptivo. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo asistidas entre marzo de 2023 y diciembre de 2024, con seguimiento y finalización de la gestación en la institución. Se analizaron variables maternas, obstétricas y bioquímicas, así como la asociación entre la severidad de la enfermedad y los desenlaces perinatales.

Resultados: Durante el período estudiado se registraron 98 casos sobre un total de 5129 nacidos vivos, lo que correspondió a una frecuencia institucional de 1,91 por cada 100 nacidos vivos. El diagnóstico se realizó predominantemente en el tercer trimestre. Al momento de la finalización del embarazo, la mayoría de las pacientes

se encontraba en la categoría de bajo riesgo (78,6%), mientras que el 11,2% presentó formas moderadas y el 10,2% formas severas. Entre los principales resultados obstétricos y perinatales, se observó una frecuencia de parto pretérmino del 35,7%, líquido amniótico meconial del 11,2%, cesárea del 70,4% y muerte fetal intrauterina del 2,0%. Se evidenció una mayor frecuencia de nacimiento pretérmino en las categorías de mayor severidad bioquímica.

Abstract

Objectives: To describe the clinical and biochemical characteristics of patients with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated at the "Ministro Doctor Ramón Carrillo" Maternal and Neonatal Hospital in the city of Córdoba, and to analyze their relationship with the main obstetric and perinatal outcomes.

Materials and methods: A retrospective, descriptive, observational study was conducted. Patients diagnosed with intrahepatic cholestasis of pregnancy treated between March 2023 and December 2024, with follow-up and delivery at the institution, were included. Maternal, obstetric, and biochemical variables were analyzed, as well as the association between disease severity and perinatal outcomes.

Results: During the study period, 98 cases were recorded out of a total of 5129 live births, corresponding to an institutional frequency of 1.91 per 100 live births. The diagnosis was predominantly made in the third trimester. At the time of delivery, most patients were in the low-risk category (78.6%), while 11.2% presented with moderate forms and 10.2% with severe forms. Among the main obstetric and perinatal outcomes, the following rates were observed: preterm delivery (35.7%), meconium-stained amniotic fluid (11.2%), cesarean section (70.4%), and intrauterine fetal death (2.0%). A higher rate of preterm birth was observed in the categories with greater biochemical severity.

Introducción

La colestasis intrahepática gestacional (CIG) es la patología hepática más frecuente durante la gestación[1] y la segunda causa de ictericia en el embarazo. Aparece durante el tercer trimestre (raramente antes de la semana 26) manifestándose con prurito palmoplantar y elevación de los niveles séricos de ácidos biliares que se resuelve espontáneamente tras el parto. [2]

La incidencia de la enfermedad es entre 0.2% y 2%, pero varía ampliamente según la etnia y su ubicación geográfica. Es más común en América del Sur y en el norte de Europa. [3]

Se trata de una enfermedad de causa desconocida pero asociada a factores hormonales, ambientales y hereditarios.[2]

En tanto a los factores que predisponen a esta enfermedad, se considera que hay una mayor incidencia en pacientes multigestas, mujeres mayores de 35 años[4], gestación múltiples, seropositividad para hepatitis C, tratamientos de fertilización in vitro y antecedentes personales o familiares de colestasis. Teniendo mayor prevalencia de desarrollar diabetes gestacional y preeclampsia. [1]

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, se basa en los síntomas de prurito y se apoya en la presencia de niveles elevados de ácidos biliares séricos totales y la ausencia de enfermedades asociadas. Un nivel total de ácidos biliares séricos de >10 µmol/L es diagnóstico para CIG. [5]

De acuerdo al riesgo perinatal y parámetros bioquímicos, en nuestra pauta hospitalaria, se ha realizado una clasificación por categorías, para su seguimiento y criterios de finalización de la

gestación. [10-14] Durante los controles programados, las pacientes son reevaluadas mediante laboratorios seriados para su eventual reclasificación tras el inicio del tratamiento.

La colestasis intrahepática del embarazo (CIE) se asocia con un mayor riesgo de resultados perinatales adversos [7], incluyendo parto pretérmino espontáneo (30%), tinción meconial del líquido amniótico (27-30%), distress respiratorio relacionado con la prematurez y muerte fetal intraútero (1- 35%), la cual suele ocurrir luego de las 37 semanas, siendo poco previsible ya que se han registrado casos de evaluaciones óptimas de salud fetal previas a producirse la muerte fetal intraútero (MFIU) [8 - 9-11-12-13]

Un metaanálisis publicado por Ovadia y colaboradores en The Lancet (2019) mostró que el riesgo de muerte fetal se incrementa significativamente en mujeres con CIE con concentraciones de ácidos biliares totales de ≥ 100 µmol/L. En estos casos, el riesgo de muerte fetal fue considerablemente mayor. Este estudio también indicó que la mayoría de las mujeres con CIG tienen niveles de ácidos biliares por debajo de este umbral, lo que sugiere que su riesgo de muerte fetal es similar al de la población general, siempre y cuando se realizan pruebas repetidas de ácidos biliares hasta el parto.[6] Con respecto a cuál es el momento óptimo de finalización del embarazo sigue siendo un tema sin consenso. Sin embargo, la evidencia disponible sugiere que, en embarazos únicos con CIG y niveles de ácidos biliares < 100 µmol/L, no sería necesaria la interrupción antes de las 38 semanas, dado que no se incrementa el riesgo de muerte fetal intrauterina.[12] En nuestra institución, la finalización del embarazo se recomienda entre las 35 y 40 semanas, según la categoría asignada.[10] Por lo expuesto, la evidencia científica actual indica que niveles elevados de ácidos biliares en la CIE se asocian con un mayor riesgo de resultados perinatales adversos. Estos hallazgos enfatizan la necesidad de evaluar y optimizar de manera adecuada los niveles séricos de ácidos biliares para reducir dichos riesgos. Dado que la colestasis intrahepática del embarazo constituye la patología hepática más frecuente durante la gestación, resulta relevante analizar su incidencia en nuestro hospital con el objetivo de identificar los factores de riesgo asociados, los criterios diagnósticos utilizados, su clasificación y las complicaciones perinatales vinculadas a esta entidad. En este contexto, se propone la realización del presente estudio.

Objetivo General

Identificar los factores de riesgo y resultados perinatales adversos asociados a niveles elevados de ácidos biliares séricos en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional que hayan recibido asistencia médica en el Hospital Materno Neonatal “Ministro Doctor Ramón Carrillo” de la Ciudad de Córdoba durante el periodo de Marzo 2023 hasta Diciembre 2024.

Objetivos Específicos

- Determinar la prevalencia de pacientes embarazadas con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo (CIE) atendidas en el Hospital Materno Neonatal “Ministro Doctor Ramón Carrillo” durante el período de estudio.
- Identificar los factores de riesgo maternos asociados al desarrollo de colestasis intrahepática del embarazo.

- Analizar la relación entre los niveles séricos de ácidos biliares y la ocurrencia de resultados perinatales adversos.
- Describir la edad gestacional al momento de la finalización del embarazo y la vía de finalización en pacientes con diagnóstico de colestasis intrahepática del embarazo.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

Población de estudio:

Pacientes embarazadas con diagnóstico de CIG por parámetros bioquímicos (Niveles de ácidos biliares) que realizaron sus controles de embarazo en el servicio de obstetricia del HMN y finalizaron su gestación durante el periodo de Marzo 2023 - Diciembre 2024.

Criterios de inclusión:

Mujeres embarazadas que tengan niveles séricos de ácidos biliares a >10 µmol/L, diagnóstico para colestasis intrahepática gestacional, que han recibido asistencia médica y han finalizado su embarazo en el Hospital Materno Neonatal “Ministro Doctor Ramón Carrillo”.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no realizaron seguimiento de su embarazo en el nosocomio.
- Pacientes embarazadas con diagnóstico de CIH sin parámetros bioquímicos.
- Pacientes con historia clínica incompleta.

Variables operacionales: Los datos se obtuvieron de una revisión de resultados de ácidos biliares, con niveles superiores a 10 µmol/L e historias clínicas de pacientes diagnosticadas que hayan finalizado su embarazo en el Hospital Materno Neonatal.

Factores de Riesgo Maternos

- **EDAD MATERNA:** Tiempo transcurrido, desde el nacimiento hasta el momento actual expresado en años cumplidos. *Cualitativa ordinal.*

1. Menores de 35 años.
2. Mayores de 35 años.

- **PARIDAD:** Número de partos (vía vaginal o cesárea) que haya tenido la gestante. [16] *Cualitativa ordinal.*

1. Nulípara: Mujer que nunca ha tenido un parto viable.
2. Primípara:Mujer que se encuentra en su primer parto.
3. Multípara: entre 2 y 5 partos.
4. Gran multípara: más de 5 partos.

Antecedentes Maternos

- **ANTECEDENTES PERSONALES DE CIG:** Antecedentes en embarazos previos de colestasis intrahepática gestacional. *Cualitativa nominal dicotómica.*

1. SI
2. NO

- **ANTECEDENTE DE FETO MUERTO SIN CAUSA CONOCIDA O POR CIH:** Historia obstétrica previa de óbito fetal sin causa aparente o atribuida a CIH. *Cualitativa nominal dicotómica.*

1. SI
2. NO

Enfermedades Asociadas a CIG:

- **PREECLAMPSIA:** un trastorno multisistémico propio del embarazo, caracterizado por la aparición de hipertensión arterial (≥140/90 mmHg) después de las 20 semanas de gestación, acompañada de proteinuria significativa (≥300 mg/24 h) o de signos de disfunción orgánica materna y/o compromiso fetal en ausencia de otra causa que lo justifique. [18] *Cualitativa nominal dicotómica.*

1. SI
2. NO

- **Diabetes Pre o Gestacional:** es la intolerancia a los carbohidratos que se puede diagnosticar previo al embarazo como la diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2. Mientras que la Diabetes gestacional, se diagnostica por primera vez durante el embarazo, luego de las 20 semanas. [19] *Cualitativa nominal dicotómica.*

1. SI
2. NO

Variables de la Enfermedad de la Gestión Actual

- **Edad Gestacional al Diagnóstico:** Período de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento. [17] *Cualitativa ordinal.*

1. 1er trimestre: de la semana 1 a la 13.6
2. 2do trimestre: de la semana 14 a la 27.6
3. 3er trimestre: de la semana 28 a las 40

- **Categorías al Diagnostico de la Enfermedad y a la Financiación del Embarazo:** Clasificación según el riesgo perinatal y parámetros bioquímicos según concentración de ácidos biliares, según pauta hospitalaria. [10 - 14] *Cualitativa ordinal.*

1. Categoría Leve: AB entre 10 y 39 Mmol/l.
2. Categoría Moderada: AB entre 40 a 99 Mmol/l.
3. Categoría Severa: AB >100 Mmol/l.

• **Edad Gestacional al Momento de la Finalización:** Semanas de gestación desde la última fecha de menstruación y/o ecografía precoz. *Cualitativa ordinal.*

1. Parto prematuro: entre las 23 y 36,6 semanas.
2. Parto de término: entre 37 y 40,6 semanas.
3. Parto de postérmino: Ocurre cuando el embarazo se prolonga y alcanza las 41 semanas o más.

• **Vía de Finalización del Embarazo:** Método obstétrico por el cual se culmina el embarazo. *Cualitativa nominal dicotómica.*

1. Parto vaginal.
2. Cesárea.

Riesgos Perinatales Adversos

- **Tinción Meconial en Líquido Amniótico:** Presencia de meconio en el líquido amniótico al momento del parto. *Cualitativa nominal dicotómica.*

1. SI
2. NO

- **Parto Pretérmino:** Finalización del embarazo antes de las 37 semanas de gestación. *Cualitativa nominal dicotómica.*

1. SI
2. NO

- **Feto Muerto Intraútero**: Muerte fetal ocurrida dentro del útero antes del nacimiento. *Cualitativa nominal dicotómica.*

1. SI
2. NO

Análisis estadístico:

Los datos fueron ingresados en una base de datos en el software Excel y analizados descriptivamente utilizando el software estadístico SPSS o InfoStat. Las variables cualitativas

se expresaron como frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables cuantitativas se describieron mediante medidas de tendencia central y dispersión, como la media y el desvío estándar. La normalidad de las variables continuas fueron evaluadas mediante el coeficiente de asimetría y curtosis de Fisher, y se utilizaron histogramas y gráficos Q-Q para verificar la distribución de los datos.

Aspectos éticos:

El presente estudio fue realizado respetando los principios éticos vinculados a la confidencialidad y protección de los datos personales. La información fue obtenida a partir de historias clínicas y registros del servicio correspondiente del Hospital Materno Neonatal “Ministro Doctor Ramón Carrillo”, y utilizada exclusivamente con fines científicos en el marco de esta investigación. Se garantizó el anonimato de los pacientes y el resguardo de la confidencialidad de la información, de conformidad con la normativa vigente y la Ley N.º 25.326 de Protección de Datos Personales.

Resultados

Se realizó un estudio retrospectivo observacional en pacientes embarazadas con diagnóstico de colestasis intrahepática gestacional asistidas entre marzo de 2023 y diciembre de 2024. La población inicial estuvo conformada por 113 pacientes. Tras la exclusión de 15 casos debido a seguimiento incompleto o finalización del embarazo en otra institución, la muestra final quedó constituida por 98 pacientes.

Tabla 1 - Características de las pacientes

Variables		*N*	*%*	*Variables*		*N*	*%*
Edad	Menor a 35 años	75	75.5	Categoria al Diagnostico	Leve	79	80.6
	Mayor a 35 años	23	24.5		Moderada	12	12.2
Paridad	Nulipara	38	38.8		Severa	7	7.1
	Primipara	32	32.7	Edad Gestacional a la Finalizacion	Parto prematuro	35	35.7
	Multipara	28	28.6		Parto de término	63	64.3
	Gran multipara	0	0		Parto de postérmino	0	0
Enfermedades asociadas	Preeclampsia	14	14.3	Categoria a la finalizacion	Leve	77	78.6
	Diabetes pregestacional y Gestacional	17	17.3		Moderada	11	11.2
	Ambas	2	2		Severa	10	10.2
Antecedentes de CIG	SI	16	16.3	Via de finalizacion	Parto Vaginal	29	29.6
Antecedente de FM	SI	4	4.1		Cesarea	69	70.4
Edad Gestacional al Diagnostico	1er trimestre	3	3.1	*Riesgos perinatales adversos*	Meconio	11	11.2
	2do trimestre	21	21.4		Parto pretermino	35	35.7
	3er trimestre	74	75.5		Feto muerto	2	2

En relación con las características maternas, el 75,5% de las pacientes eran menores de 35 años, mientras que el 24,5% tenía 35 años o más. Según la paridad, el 38,8% eran nulíparas, el 32,7% primíparas y el 28,6% multíparas, evidenciando una población heterogénea con predominio de nulíparas y primíparas.

Respecto a los antecedentes maternos y comorbilidades asociadas, el antecedente de colestasis intrahepática gestacional en embarazos previos se observó en el 16,3% de las pacientes. Entre las patologías asociadas durante la gestación actual, la preeclampsia se

presentó en el 14,3% de los casos y la diabetes pregestacional o gestacional en el 17,3%, registrándose la coexistencia de ambas entidades en el 2,0% de las pacientes. Asimismo, el antecedente de muerte fetal en embarazos previos se identificó en el 4,1% de los casos.

Tabla 2- Frecuencia y porcentaje de Antecedentes maternos

Antecedente Materno	n (%)
CIH previa	16 (16,3)
Preeclampsia	14 (14,3)
Diabetes (pre/gestacional)	17 (17,3)
PE + DBT	2 (2,0)
Antecedentes de FM	4 (4,1)

En relación con la edad gestacional al diagnóstico, se observó un claro predominio del tercer trimestre (75,5%), seguido del segundo trimestre (21,4%) y del primero (3,1%). En cuanto a la categoría de colestasis al diagnóstico, la mayoría de las pacientes correspondió a la categoría leve (80,6%), seguida de la moderada (12,2%) y la severa (7,1%).

Tabla 3- Frecuencia y porcentaje de Edad gestacional al Diagnóstico de CIH.

Edad gestacional al diagnóstico	n (98)	%
1er trimestre (1–13,6 semanas)	3	3,1
2do trimestre (14–27,6 semanas)	21	21,4
3er trimestre (28–40 semanas)	74	75,5

Tabla 4- Frecuencia y porcentaje según categoría de riesgo al diagnóstico de CIH

Categoría al diagnóstico	n (98)	%
Bajo	79	80,6
Moderado	12	12,2
Severo	7	7,1

Entre los resultados perinatales, se registró presencia de meconio en el 11,2% de los casos, parto pretérmino en el 35,7% y muerte fetal intrauterina en el 2% (una correspondiente a la categoría leve y otra a la severa).

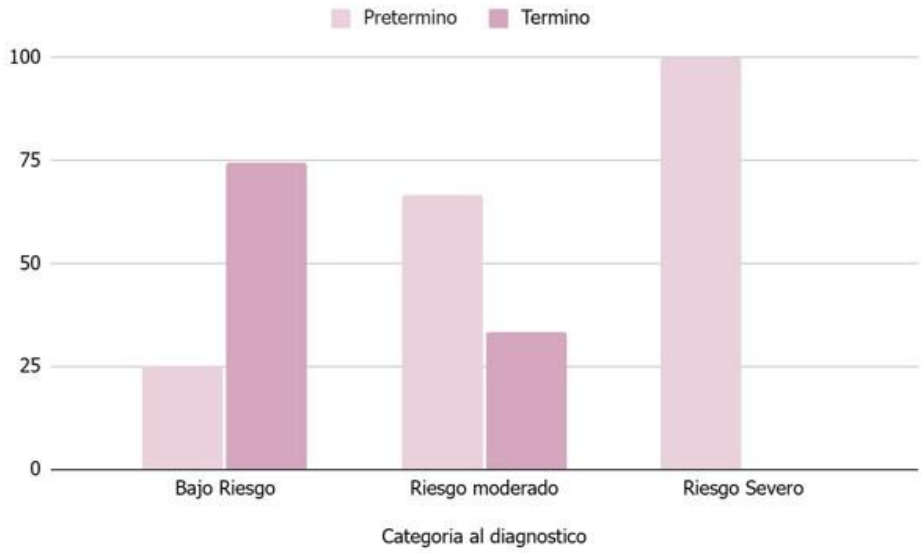
Si bien proporcionalmente la frecuencia de resultados perinatales adversos fue mayor en el grupo de mayor severidad, esta asociación no alcanzó significación estadística.

Al analizar la edad gestacional a la finalización del embarazo, el 35,7% de los embarazos finalizó de manera pretérmina y el 64,3% a término.

En relación con la categoría de riesgo al momento de la finalización, predominó la categoría leve (78,6%), seguida de la moderada (11,2%) y la severa (10,2%). La vía de finalización más frecuente fue la cesárea, con el 70,4% de los casos, mientras que el 29,6% finalizó por parto vaginal.

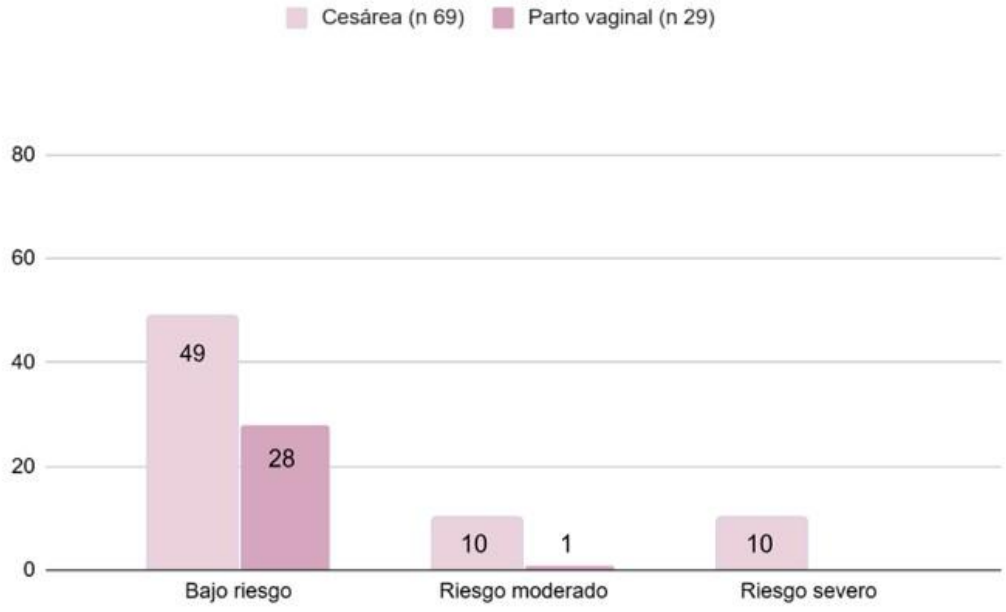
Al analizar la relación entre la severidad bioquímica al diagnóstico y el nacimiento pretérmino, se observó un incremento progresivo de su frecuencia a medida que aumentó la categoría de riesgo. En la categoría leve, el parto pretérmino ocurrió en el 25,3% de los casos, mientras que en la categoría moderada ascendió al 66,7% y en la categoría severa se presentó en el 100% de los casos.

Gráfico 1- Nacimiento pretérmino según categoría de riesgo al diagnóstico



De manera similar, al evaluar la vía de finalización del embarazo según la categoría de riesgo al momento del parto, se evidenció un incremento progresivo en la frecuencia de cesáreas a mayor severidad, alcanzando el 100% en la categoría severa.

Gráfico 2- Vía de finalización del embarazo según categoría de riesgo a la finalización



Discusión

La frecuencia institucional de colestasis intrahepática del embarazo fue del 1,91% (1,91 casos por cada 100 nacidos vivos). Este valor es superior al reportado en series de Europa, Norteamérica y Reino Unido (0,7–1%), aunque inferior al observado en algunos países de Sudamérica, como Chile y Bolivia, donde se han descripto frecuencias entre 5% y 15% [15]. Estas diferencias podrían relacionarse con variaciones geográficas, genéticas, ambientales y metodológicas entre las poblaciones estudiadas .Este resultado concuerda con lo reportado en el trabajo realizado en el Hospital Materno Provincial de Córdoba "Colestasis Intrahepática del Embarazo: Relación entre Niveles de Ácidos Biliares, Transaminasas y Bilirrubina con Resultados Perinatales durante el año 2020", evidenciando una frecuencia similar en ambas maternidades de la provincia. [24]

En relación con las características clínicas de presentación, nuestros resultados muestran que el diagnóstico ocurre predominantemente en el tercer trimestre del embarazo, en concordancia con la bibliografía disponible [2-3-20].

Aunque existe variabilidad entre guías y protocolos respecto a los puntos de corte utilizados para clasificar la enfermedad, la elevación de ácidos biliares continúa siendo el principal marcador bioquímico para estratificar el riesgo materno-fetal. Algunas guías consideran valores superiores a 40 µmol/L como criterio de enfermedad severa, lo que dificulta la comparación directa con nuestro estudio, en el cual se definió severidad con valores mayores a 100 µmol/L, en concordancia con la evidencia más reciente que asocia este umbral con un incremento significativo del riesgo de muerte fetal intrauterina [6,21,22]. No obstante estas diferencias metodológicas, en nuestra población predominó la categoría de bajo riesgo o enfermedad leve, tanto al momento del diagnóstico como en la finalización del embarazo.

Respecto a los resultados perinatales, en nuestra serie se observó que el 35,7% de los embarazos finalizó de manera pretérmina y el 11,2% presentó líquido amniótico meconial. Asimismo, se registró muerte fetal intrauterina en el 2,0% de los casos. En Brouwers et al., en 2015 fue un estudio retrospectivo multicéntrico, se realizó en Países Bajos donde incluyeron a 215 pacientes con diagnóstico de CIH. Su objetivo era evaluar los principales eventos adversos perinatales, analizando su asociación con ácidos biliares. Los resultados demostraron que por cada aumento en los niveles de ácidos biliares, aumentaba la probabilidad de resultados adversos. Las formas severas (≥100 µmol/L) se asociaron a peor evolución obstétrica, hubo menor edad gestacional al diagnóstico y al parto, y mayor frecuencia de parto pretérmino espontáneo (19%), líquido meconial (47.6%) y muerte perinatal (9.5%). [7] Nuestros resultados, respaldan lo descripto donde se reconoce a la CIG como una patología asociada a mayor riesgo de morbimortalidad perinatal, especialmente cuando se acompaña de elevación significativa de ácidos biliares.

Uno de los hallazgos más relevantes de nuestro trabajo fue la asociación entre mayor severidad bioquímica y mayor frecuencia de nacimiento pretérmino. En efecto, se observó un incremento progresivo de esta complicación a medida que aumentaba la categoría de riesgo, con diferencias estadísticamente significativas. Este comportamiento coincide con lo informado en la bibliografía, donde se describe que la elevación de ácidos biliares se relaciona con mayor riesgo de parto pretérmino, tanto espontáneo como iatrogénico, debido a la necesidad de interrumpir precozmente la gestación frente al incremento del riesgo fetal [2-3]. En este sentido, nuestros resultados refuerzan la importancia de considerar la severidad bioquímica como un elemento central para la estratificación del riesgo obstétrico.

En relación con la muerte fetal intrauterina, el metaanálisis de Ovadia et al. en 2019 concluyeron que MFIU aumentaba de manera marcada con ácidos biliares ≥100 µmol/L, mientras que en valores inferiores el riesgo absoluto se aproximaba al de la población general, siempre realizando control seriado de laboratorio.[6] Esto ha motivado recomendaciones de finalización anticipada del embarazo en los casos de mayor severidad. En consonancia con ello, nuestros resultados mostraron que las pacientes con categorías más severas tendieron a finalizar el embarazo en edades gestacionales más tempranas, lo que probablemente refleja tanto la evolución clínica de la enfermedad como la conducta obstétrica adoptada para disminuir el riesgo fetal.

En nuestra serie, la tasa de cesáreas fue del 70,4%. Si bien la colestasis intrahepática del embarazo no constituye por sí misma una indicación de cesárea, se asocia con mayor riesgo de eventos perinatales adversos y la necesidad de finalización pretérmino podrían explicar este porcentaje elevado. Las guías FIGO y Society for Maternal-Fetal Medicine recomienda definir el momento de finalización según los niveles de ácidos biliares, estratificando el riesgo, sin establecer una vía de nacimiento quirúrgica obligatoria. Las mismas, sostienen que la cesárea no debe indicarse de manera rutinaria únicamente por la presencia de colestasis, sino que enfatiza la necesidad de individualizar la conducta obstétrica, reservandola sólo para indicaciones obstétricas específicas. [22-23] Por lo tanto, la elevada tasa de cesáreas observada en nuestra serie podría reflejar factores institucionales, condiciones obstétricas asociadas o la necesidad de finalización programada, más que una indicación directa derivada de la colestasis.

Conclusión

La colestasis intrahepática del embarazo constituyó una patología de frecuencia relevante en nuestra institución, con presentación predominante en el tercer trimestre y mayor representación de formas de bajo riesgo. Sin embargo, los casos con mayor severidad bioquímica se asociaron a una evolución obstétrica menos favorable, especialmente en relación con la finalización pretérmina del embarazo y la mayor intervención obstétrica.

Estos hallazgos refuerzan la importancia del diagnóstico oportuno, del seguimiento clínico-bioquímico estrecho y de la estratificación del riesgo según los niveles de ácidos biliares, con el objetivo de individualizar la conducta obstétrica y reducir la morbimortalidad perinatal. En este sentido, nuestros resultados aportan evidencia local que respalda la relevancia del seguimiento protocolizado de estas pacientes en la práctica asistencial.

Bibliografía

1. Frailuna MA, Martínez A, Otero C. Guía de práctica clínica: colestasis intrahepática gestacional. Buenos Aires: Sociedad de Obstetricia y Ginecología del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá;. Disponible en: https://www.sarda.org.ar/images/2019/2019-1_4_Guia.pdf
2. Gestacional PCI. Colestasis intrahepática gestacional. Barcelona: Medicina Fetal Barcelona; 2020. Disponible en: https://fetalmedicinebarcelona.org/wp-content/uploads/2024/02/colestasis-intrahepatica.pdf

3. Williamson C, Geenes V. Colestasis intrahepática del embarazo. Obstet Gynecol. 2014;124:120-133. https://doi.org/10.1097/aog.0000000000000346
4. Heinonen S. Pregnancy outcome with intrahepatic cholestasis. Obstet Gynecol. 1999;94(2):189-193. https://doi.org/10.1016/s0029-7844(99)00254-9
5. Lee RH, Greenberg M, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2021;224(2):B2-B9. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.11.002
6. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. Lancet. 2019;393(10174):899-909. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31877-4
7. Brouwers L, Koster MPH, Page-Christiaens GCML, Kemperman H, Boon J, Evers IM, et al. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: maternal and fetal outcomes associated with elevated bile acid levels. Am J Obstet Gynecol. 2015;212(1):100.e1-100.e7. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.026
8. Kawakita T, Parikh LI, Ramsey PS, Huang CC, Zeymo A, Fernandez M, et al. Predictors of adverse neonatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 2015;213(4):570.e1-570.e8. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.021
9. He J, Chen L, Liang C. Clinical analysis of fetal death cases in intrahepatic cholestasis of pregnancy. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2011;46(5):333-337. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21733367/
10. Departamento de tocoginecología clínica - Pauta CIH - HMN - Año 2016 - Actualización 2022
11. Sarker M, Zamudio AR, DeBolt C, Ferrara L. Beyond stillbirth: association of intrahepatic cholestasis of pregnancy severity and adverse outcomes. Am J Obstet Gynecol. 2022;227(3):517.e1-517.e7. https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.06.013
12. Nuevas miradas en la colestasis intrahepática del embarazo: revisión bibliográfica. Arch Ginecol Obstet. 2020;58(3):159-226. Disponible en: https://ago.uy/publicacion/1/numeros/12/articulo/nuevas-miradas-en-la-colestasis-intrahepatica-del-embarazo-revision-bibliografica
13. Di Mascio D, Quist-Nelson J, Riegel M, George B, Saccone G, Brun R, et al. Perinatal death by bile acid levels in intrahepatic cholestasis of pregnancy: a systematic review. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34(21):3614-3622. https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1685965
14. Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires. Consenso 2021: colestasis intrahepática del embarazo. Buenos Aires: SOGIBA; 2021. Disponible en: https://www.sogiba.org.ar/images/CIE_CONSENSO_SOGIBA.pdf
15. Frailuna MA, Etchegaray Larruy M, Estiú C, Di Biase L, Betular A, Navarro L. Colestasis intrahepática gestacional (CIG): consenso FASGO 2016.
16. Clínica Universidad de Navarra. Diccionario médico.. Disponible en: https://www.cun.es/diccionario-medico

17. MedlinePlus. Gestación. Disponible en: https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002367.htm
18. Hospital Clínic de Barcelona - Medicina Fetal Barcelona. Hipertensión y gestación. Protocolos Clínic 2025. Barcelona: Medicina Fetal Barcelona; 2025. Disponible en: https://fetalmedicinebarcelona.org/wp-content/uploads/2025/02/Hipertension-y-Gestacion-14022025.pdf
19. Hospital Clínic de Barcelona - Medicina Fetal Barcelona. Protocolo diabetes gestacional. . Barcelona: Medicina Fetal Barcelona; 2024. Disponible en: https://fetalmedicinebarcelona.org/wp-content/uploads/2024/02/diabetes-gestacional.pd
20. Pérez Sánchez A, Donoso Siña E. Obstetricia. 4a ed. Santiago de Chile: Mediterráneo; 2014.
21. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: review of six national and regional guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2018;231:180-183. Disponible en: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30396107/
22. Nana M, Medina V, Maxwell C, McCormick C, Taliani G, Beuers U, et al; FIGO Committee on Impact of Pregnancy on Long-term Health, FIGO Committee on Infections during Pregnancy, and the FIGO Division of Maternal and Newborn Health. FIGO guideline on liver disease and pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2025;170(1):28-48. doi:10.1002/ijgo.70161.
23. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Lee RH, Greenberg M, Metz TD, Pettker CM. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #53: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Replaces Consult #13, April 2011. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(2):B2-B9. doi:10.1016/j.ajog.2020.11.002.
24. Crescente S. Colestasis intrahepática del embarazo: relación entre niveles de ac. biliares, transaminasas y bilirrubina con resultados perinatales durante el año 2020 en Hospital Materno Provincial. Rev FASGO. 2021;20(3). Disponible en: https://www.fasgo.org.ar/index.php/numeros/volumen-20-n-12-noviembre-de-2021/125-revista-fasgo/n-12-2021/2539-colestasis-intrahepatica-del-embarazo-relacion-entre-niveles-de-ac-biliares-transaminasas-y-bilirrubina-con-resultados-perinatales-durante-el-ano-2020-en-hospital-materno-provincial

---

1. **Autor**: Residente Tocoginecología Hospital Rawson - Hospital Materno Neonatal
2. **Tutor**: Médica Tocoginecología Hospital Materno Neonatal
3. **Tutor**: Jefa de residentes Tocoginecología Hospital Materno Neonatal
4. **Tutor**: Jefa del servicio de tocoginecología Hospital Materno Neonatal

Uso de las Redes Sociales y Ciencias de la Salud

Mariano Grilli
Doctor en Ciencias Médicas
Profesor Libre. Cátedra de Ginecología “B” y Cátedra Libre Medicina y Mujer.
Universidad Nacional de La Plata
Director Científico del Instituto de Ginecología de Mar del Plata. info@igmdp.com.ar
Director Portal Académico ObGin. info@obgin.net

Hablar de red social, no significa haber inventado la pólvora. El término "red social" existía mucho antes de la creación de Internet. Fue acuñado por el antropólogo John A. Barnes en 1954. El concepto de red se define mediante dos elementos: los contactos y los vínculos existentes entre ellos. Cuantos más contactos tengamos, mayor será nuestra red.

Nace para mapear las estructuras de las relaciones entre sujetos, grupos u organizaciones. De allí surge la definición sociológica tradicional, que habla de un conjunto de actores (nodos) vinculados por relaciones específicas (lazos): parentesco, amistad, comercio, etc.

La definición tecnológica (web 2.0), según Danah Boyd y Nicole Ellison quienes son los dos autores principales de este campo, describen los sitios de redes sociales como "servicios basados en la web que permiten a los individuos construir un perfil público o semipúblico dentro de un sistema delimitado, articular una lista de otros usuarios con los que están conectados, y mirar y moverse a través de una lista de relaciones y aquellas iniciadas por otros dentro de un sistema"

En la actualidad, el concepto ha evolucionado de un mero "directorio de contactos" a una **infraestructura algorítmica** que media la percepción de la realidad, donde el contenido ya no lo determina la conexión humana directa, sino la predicción automatizada del interés del usuario.

Cómo se originan las primeras redes sociales

La transición de las comunidades virtuales (como los foros de discusión y salas de chat de los años 80 y 90) a las redes sociales propiamente dichas ocurrió gracias a la convergencia de tres factores: la estabilización de los lenguajes de programación web, el abaratamiento de los servidores y el cambio cultural hacia la identidad digital real.

Las primeras plataformas nacieron bajo la hipótesis de la **teoría de los seis grados de separación** (que sostiene que cualquier persona en la Tierra puede estar conectada a cualquier otra a través de una cadena de conocidos con no más de cinco intermediarios).

SixDegrees (1997): Andrew Weinreich codificó el primer sistema que permitía indexar las relaciones de las personas en una base de datos unificada. La teoría de los seis grados de separación ha estado en el imaginario popular desde hace años, e incluso llegó a inspirar películas u otras obras. La frase fue acuñada por el académico estadounidense Stanley Milgram en los años 60, luego de realizar experimentos en los que le pedía a la gente que le hiciera llegar una carta a alguien que solo conociera por el nombre.

La meta era que la carta arribara, eventualmente, a manos de una persona en otra ciudad. El número promedio de veces que la carta pasaba de manos para llegar a estas personas, dijo, era seis. El usuario enviaba invitaciones por correo electrónico y, al registrarse sus contactos, el sistema dibujaba un mapa de conexiones. Cerró porque la mayoría de la gente aún no tenía cámaras digitales ni conexión permanente a Internet.

El modelo de infraestructura (2002-2004): Plataformas como Friendster y MySpace resolvieron los problemas técnicos utilizando bases de datos relacionales más eficientes (como MySQL) y permitiendo a los usuarios subir imágenes personales y música. Facebook perfeccionó esto al exigir el uso de nombres reales y correos electrónicos universitarios, lo que generó un entorno de confianza que aceleró su adopción masiva.

Medicina y redes sociales

Las redes sociales son herramientas de comunicación interactivas por medios digitales, las cuales tienen tasas de penetración importantes en la población general de los países de ingresos medios y altos. A pesar de esto, en las ciencias de la salud, muchas partes interesadas (por ejemplo, médicos, instituciones académicas, colegios profesionales, administradores o ministerios de sanidad, entre otros) todavía no han concientizado de su impacto en la sociedad.

Estas redes, están empezando a cambiar nuestras costumbres académicas. Ha cambiado al forma en que aprendemos, educamos e interactuamos con nuestros colegas, y además, como está impactando en la sociedad en general. Todo esto ocurre en lo que llamamos “era de inmediatez”, el cual es un fenómeno sociocultural impulsado por la revolución digital y las nuevas tecnologías que prioriza la gratificación instantánea, el consumo acelerado de información y la tolerancia cero a la espera. Toda esta dinámica, se consigue a través de nuestros dispositivos portátiles (teléfonos inteligentes, tabletas, relojes inteligentes, etc.), donde conseguimos “información ya!!” .

El espectro de acción es amplio y comprometen a muchas áreas que van de la enseñanza y el aprendizaje hasta la discusión de casos, la cobertura de congresos, la interacción entre pares o la investigación, como ejemplos dignos de ser mencionados. Se dice que las cuatro razones principales para involucrarse con las redes sociales serían: uso personal, establecimiento de redes colaborativas o networking, educación y salud pública. Hay muchos otros, pero estos cuatro ámbitos son, probablemente, los principales. Como muchos autores han destacado, la alfabetización en la era digital es una necesidad. Podría afirmarse que hay dos realidades incuestionables de los tiempos digitales: 1) tú puedes producir tu historia digital en línea, 2) o alguien más lo hará por vos.

El impacto

Esta nueva tendencia, impacta de manera dual en la estructura académica y es de esperar que genere debates continuos.

En general, la información para los médicos impacta de manera positiva al mejorar la precisión diagnóstica y optimizar tratamientos, pero también de forma negativa debido al riesgo de sobrecarga de datos, problemas de privacidad y el tiempo que consume gestionar historias clínicas electrónicas.

Impacto Positivo

- **Democratización del Conocimiento y la Información:** Rompen el monopolio de los medios de comunicación tradicionales, permitiendo que minorías, activistas y ciudadanos reporten eventos en tiempo real (periodismo ciudadano).
- **Capital Social y Comunidades de Apoyo:** Facilitan la creación de lazos con personas que comparten intereses, condiciones médicas raras, identidades de género o proyectos específicos, superando las barreras geográficas.
- **Coordinación Colectiva Eficiente:** Esenciales para la movilización civil, ayuda humanitaria en tiempo de desastres y campañas de concienciación global.

Impacto Negativo

- **Cámaras de Eco y Polarización:** Los algoritmos de recomendación priorizan el contenido que genera indignación o confirma los sesgos preexistentes del usuario para maximizar el tiempo de pantalla, fracturando el debate público.
- **Efectos en la Salud Mental:** Diversos estudios longitudinales asocian el uso problemático de redes (especialmente las visuales y de video corto) con un incremento en los índices de ansiedad, depresión, dismorfia corporal y el fenómeno *FOMO* (miedo a perderse algo) en adolescentes.
- **Erosión de la Privacidad y Capitalismo de Vigilancia:** La mercantilización de los datos personales y de comportamiento para la creación de perfiles psicométricos publicitarios (como el caso de Cambridge Analytica).

Médicos en las Redes Sociales: ¿Beneficio o Riesgo Clínico?

La presencia de profesionales de la salud en plataformas como TikTok, Instagram o X es un fenómeno de alto impacto que presenta una dualidad crítica:

Aspectos Positivos (El Médico como Divulgador)

- **Combate a la Desinformación:** La presencia de médicos reales ayuda a neutralizar los consejos pseudocientíficos, los movimientos antivacunas y las dietas peligrosas promovidas por *influencers* sin preparación médica.
- **Accesibilidad y Educación Sanitaria:** Traducen el lenguaje médico complejo a formatos digeribles para la población general, promoviendo la medicina preventiva, el diagnóstico temprano y rompiendo tabúes sobre la salud sexual o mental.
- **Humanización de la Profesión:** Acerca la figura del médico al paciente, rompiendo barreras de autoridad y mejorando la empatía percibida.

Aspectos Negativos (Los Riesgos Deontológicos)

- **Violación del Secreto Profesional:** Existe el riesgo constante de vulnerar la privacidad del paciente al compartir anécdotas de la práctica médica o imágenes clínicas sin el debido consentimiento informado o anonimización estricta.
- **Trivialización y Búsqueda de "Likes":** La necesidad de adaptarse a los formatos de entretenimiento (bailes, parodias o videos cómicos) puede restar seriedad a condiciones clínicas graves o erosionar la confianza pública en la profesión.
- **Conflictos de Interés y Monetización:** Médicos que utilizan su autoridad científica para promocionar suplementos, tratamientos no validados o marcas comerciales a cambio de patrocinio económico, cruzando líneas éticas fundamentales.

Lo bueno y lo malo

La tecnología, nos depara un futuro increíble, sorpresivo y poco predecible. Dia a día, la presencia de médicos en los círculos sociales llamados *"medfluencers"*) es un fenómeno imparable. Como ocurre con toda medicina, tiene efectos beneficiosos y secundarios. No es pertinente juzgar la actividad de estos, pero si, comentar que impacto suele ocurrir con esa presencia en las redes, destacando lo bueno y lo malo que nos puede deparar todo comentario que enuncien.

Lo Bueno: El "Efecto Beneficioso"

Comunicación, no es una materia que esté en la currículo de la Facultad, pero cuando un colega comunica bien, los beneficios son enormes:

- **Combate directamente la infodemia:**

La infodemia es la sobreabundancia de información, verdadera o falsa, que dificulta identificar fuentes confiables y puede generar confusión y riesgos para la salud y la seguridad. Es un hecho, que Internet está plagado de mitos absurdos y remedios caseros peligrosos. La presencia de médicos reales ayuda a desmentir las noticias falsas *con* fundamento científico.

- **Educación y prevención masivas:** Todo lo que se publica en internet, suele tener un impacto de manera inmediata. Un médico puede atender hasta 20 o 30 pacientes al día en su consulta, pero, otro médico, en un breve vídeo, puede enseñar a miles de personas cómo detectar un melanoma a tiempo o como el ejercicio correcto y la dieta fundamentada, tiene un impacto positivo en la salud.
- **Humanización de la medicina:** De por sí, Medicina es humanística, aunque por distintas razones, el médico va dejándola de lado. Ver al especialista iniciar una *tendencia* , recuperar la alegría de la consulta o compartir su frustración con los pacientes habituales rompe la barrera del "médico en un pedestal". Esto genera empatía y fomenta la búsqueda de la salud para los jóvenes.

- **Accesibilidad y lenguaje claro:** Algunos médicos tienen la virtud de comunicar efectivamente, es decir “bajar al llano”. Son capaces de traducir el lenguaje técnico de la terminología médica a un lenguaje que cualquiera pueda entender, empoderando al paciente en su propio cuidado de la salud.

Lo Malo: Los "Efectos Secundarios"

Sin embargo, el algoritmo de las redes sociales busca la participación *engagement*), y aquí es donde la ética médica puede empezar a complicarse:

- **Confusión en la relación médico-paciente:** Este concepto es básico, las redes sociales son canales de comunicación masiva, no consultorios . Hay profesionales que lo usan como consultorio, no teniendo en cuenta, que muchos usuarios buscan diagnósticos personalizados en los comentarios, lo cual es peligroso e irresponsable.

- **El riesgo de conflicto de intereses:** La línea que separa la divulgación científica del patrocinio remunerado es muy delgada. Cuando un médico se dedica a promocionar suplementos, marcas de cuidado de la piel o clínicas específicas a cambio de dinero, su credibilidad e independencia se ven comprometidas.
- **La espectacularización de la salud:** El ego y la búsqueda de *"me gusta"* pueden llevar a algunos profesionales a traspasar los límites éticos: mostrar casos clínicos sin el consentimiento real del paciente, mostrar iconografía sin tapar los datos o trivializar enfermedades para conseguir seguidores fieles.
- **Síndrome del "Doctor Doctor":** Ser un especialista en determinada área, no convierte al médico en experto en salud mental o cirujano, pero sí en un médico que puede comunicar distintos aspectos de “Medicina Preventiva”. A veces, la necesidad de generar contenido constantemente obliga a los profesionales a opinar sobre temas que están fuera de su área de especialización.

Comentario final

La imagen que proyecta en las redes sociales representa más que nunca la imagen que los demás tienen de usted y, en particular, aquella que tienen los que lo conocen poco (e-reputación).

Una publicación equivocada puede tener un gran impacto negativo en tu reputación profesional como médico, así como causar:

- Desgaste emocional
- Pérdida de credibilidad
- Conflictos profesionales
- Problemas deontológicos o legales

Educar se está convirtiendo en algo esencial en Internet, porque el número de productos y servicios que nos rodean es cada vez más importante y esos productos o servicios son cada vez más complejos.

Twitter / X: Ideal para el debate entre profesionales, lectura de artículos científicos y seguimiento de congresos en tiempo real.

Instagram y TikTok: Utilizadas frecuentemente para la educación pública en salud mediante infografías y videos cortos.

LinkedIn: Orientada al posicionamiento profesional, búsqueda de empleo y networking institucional.

YouTube: Formato clave para videos explicativos largos sobre patologías, tratamientos y divulgación médica profunda.

Las redes sociales pueden ser y de hecho, son una excelente herramienta de salud pública, pero no deberían sustituirse por un diagnóstico personalizado. Sin duda, nadie debería considerar serio un video de 30 segundos en TikTok.

Jerarquizemos la consulta médica presencial.

Memorias del Dr. Antonio Lorusso

Reflexiones Sobre la Muerte Materna

Autor:
Dr. Luis Daniel Flores - FRCOG
Director de Publicaciones de FASGO

A los noventa y tres años, cuando la vida ya ha tenido tiempo suficiente para mostrarnos casi todas sus caras, uno descubre que los recuerdos regresan con una claridad inesperada. No siempre vuelven los grandes acontecimientos, como podría suponerse, sino escenas simples: un pasillo de hospital al amanecer, el murmullo de una guardia nocturna, el rostro inquieto de un paciente esperando una palabra que le dé sentido a lo que está viviendo.

Han pasado muchas décadas desde que inicié mi camino en la medicina. Era 1959. El mundo era otro, los hospitales eran otros y también lo éramos nosotros, los jóvenes estudiantes que intentábamos aprender el oficio más difícil y más hermoso que existe: cuidar la vida humana.

En aquel tiempo existía una figura que hoy ha desaparecido: la del practicante de guardia. Éramos estudiantes avanzados que pasábamos largas horas —a veces días enteros— en la guardia de emergencias, aprendiendo la medicina en su estado más crudo y verdadero. Allí se formaba nuestro carácter. Allí aprendíamos a decidir, a observar y, sobre todo, a escuchar.

Hoy todos los integrantes de las emergencias son médicos formados. Aquella etapa intermedia, mitad aprendizaje y mitad vocación, pertenece ya a la historia. También quedaron atrás otras tradiciones del hospital: las fiestas del internado, los rituales de bienvenida a los recién llegados, la camaradería que nacía inevitablemente entre quienes compartíamos noches interminables de guardia.

Cuando terminé el practicantado ingresé como médico ginecólogo en una sala del mismo hospital. Desde entonces, los recuerdos de aquellos años fluyen sin cesar. Son muchos, muchísimos, y cada uno de ellos lleva consigo una enseñanza.

En aquella época, el pase de sala tenía una estructura casi ritual que se repetía en todos los hospitales. El jefe de servicio, acompañado por el jefe de sala y su equipo, recorría las habitaciones mientras se discutían los casos clínicos.

—La paciente de la cama 34… —decía alguien.

Y allí se analizaba el diagnóstico, los estudios realizados y la conducta a seguir.

Pero mientras nosotros hablábamos de diagnósticos y tratamientos, muchas veces olvidábamos que, en esa misma cama, había una persona escuchando fragmentos incomprensibles de su propia historia.

Nunca olvidaré el rostro de Paula, en la cama 45. Permanecía acurrucada entre las cobijas, mirando con desconcierto aquel grupo de médicos que discutía su caso. No entendía qué ocurría, ni por qué se hablaba de operaciones o tratamientos que cambiarían su vida.

En aquellos años la relación médico–paciente era muy diferente a la actual. Con el tiempo —y afortunadamente— comenzó a transformarse.

Recuerdo que un pequeño grupo de médicos jóvenes empezamos a hacer algo que entonces parecía casi una audacia: hablar con las pacientes. Llamarlas por su nombre. Explicarles lo que les ocurría.

—Juana, usted tiene un fibroma —decíamos—, y esto es lo que vamos a hacer.

Hoy parece algo obvio. En ese momento no lo era.

Yo era joven, y no era el único que observaba con cierta sorpresa aquellas recorridas de sala en las que el paciente parecía más un caso que una persona. El cambio comenzó lentamente, desde las bases, impulsado por quienes sentíamos que la medicina debía recuperar su dimensión humana.

Recuerdo con especial claridad a una de mis primeras pacientes a quien le expliqué con franqueza su diagnóstico y el tratamiento que necesitaría. Era una monja.

Decir la verdad en aquellos años no siempre era la conducta habitual. Existía una medicina profundamente paternalista, donde el paciente muchas veces ni siquiera era informado. Se hablaba delante de él como si no estuviera presente:

- El paciente será sometido a tal o cual operación.

Pero esa escena con aquella monja me marcó para siempre. Comprendí algo que el tiempo terminaría confirmando una y otra vez: el paciente colabora, enfrenta y soporta mejor la enfermedad cuando conoce la verdad. Cuando entiende qué ocurre y cuál es el camino que tiene por delante.

No olvidaré jamás ese momento. Ni su serenidad al escuchar el diagnóstico.

A lo largo de los años, la relación entre médico y paciente fue evolucionando. Y debo decir, con profunda convicción, que lo hizo para mejor.

Hoy hablamos de una relación compartida, deliberativa, donde el paciente participa activamente en las decisiones sobre su propia salud. Algo impensado en aquellos primeros años de mi carrera.

Pero esa transformación —que hoy parece natural— tuvo un largo camino.

Y esa historia merece ser contada.

Dr. Luis Daniel Flores FRCOG
Director de Publicaciones de FASGO

FASGO
Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia

Escuela FASGO

Curso de Endocrinología Ginecológica

Curso de Patología del Tracto Genital Inferior

Curso de Ginecología Oncológica

Curso de Puerperio de Alto Riesgo

Curso de Restricción del Crecimiento Fetal

Curso de Medicina Reproductiva

Imágenes en Obstetricia

Interpretación e Indicaciones.

Curso de Diversidad y Embarazo

Curso de Mastología

Prof. Dr. Renée del Castillo

Nivel 1

Asfixia Intrauterina

Consultas Frecuentes en la Urgencia Ginecológica

Hacia la Erradicación del Cáncer Cervical

Tamizaje - Vacunación y Manejo de las Lesiones Precursoras

Las respuestas a los Problemas Diarios del Ejercicio Profesional

FASGO
Federación Argentina de Sociedades de Ginecología y Obstetricia

Riesgo Médico Legal en la Práctica de Tocoginecología

Abdomen Agudo Ginecológico por Abordaje Mínimamente Invasivo

Dolor pelviano crónico.
Nuevos conceptos sobre diagnóstico y tratamiento

Infórmese sobre los cursos disponibles y sus programas en www.fasgo.org.ar

http://cursos.fasgo.org.ar

Consensos FASGO

http://consensos.fasgo.org.ar

Jornadas, Cursos y Otras Actividades

http://jornadas.fasgo.org.ar

Info FASGO

http://info.fasgo.org.ar