

Obstetricia y Ginecología

Serie

Volumen 23, Número 1, Octubre 2011

	Página
Índice, Conexiones Temáticas	3
Dirección, Comité de Expertos, Fuentes científicas	4
Contacto Directo	5

Artículos distinguidos

A - La Utilidad de la Resonancia Magnética en el Abdomen Agudo durante el Embarazo <i>Charles C. Kilpatrick, SIIIC</i>	6
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Factores Asociados con la Persistencia de la Infección por HPV en el Cuello Uterino <i>Cruz F, Melo V</i> <i>Femina 38(8):423-427, Ago 2010</i>	11
2 - Prevención y Tratamiento de la Migraña Menstrual <i>MacGregor E</i> <i>Drugs 70(14):1799-1818, Oct 2010</i>	12
3 - Nomograma para Estimar la Probabilidad de Cáncer de Ovario <i>Lachance J, Choudhri A, Stukenborg G y col.</i> <i>Gynecologic Oncology 121(1):2-7, Abr 2011</i>	14
4 - ¿Cuáles son las Pruebas acerca del Papel de los Estrógenos en la Prevención de las Infecciones Urinarias Recurrentes en Mujeres Posmenopáusicas? Revisión... <i>Leckie K</i> <i>Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics 1(2):31-35, Dic 2010</i>	15
5 - Vacuna Tetravalente Recombinante contra los Tipos 6, 11, 16 y 18 del Papilomavirus Humano: Revisión de su Uso en la Prevención de Lesiones Genitales Premalignas, Cáncer Genital y Verrugas Genitales en Mujeres <i>McCormack P, Joura E</i> <i>Drugs 70(18):2449-2474, Dic 2010</i>	17
6 - Uso de Agentes Antibacterianos durante la Lactancia: Parte 2: Aminoglucósidos, Macrólidos, Quinolonas, Sulfonamidas, Trimetoprina, Tetraciclinas, Cloranfenicol, Clindamicina y Metronidazol <i>Chin K, McPherson III C, Mactal-Haaf C</i> <i>Journal of Human Lactation 17(1):54-65, Feb 2001</i>	19
7 - Tumores Ováricos en el Embarazo... <i>Aggarwal P, Kehoe S</i> <i>European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 155(2):119-124, Abr 2011</i>	22
8 - Predicción de Riesgo Clínico de Preeclampsia en Mujeres Nulíparas: Elaboración de un Modelo en una Cohorte Internacional seguida Prospectivamente <i>North R, McCowan L, Kenny L</i> <i>BMJ 342(7803), Abr 2011</i>	24

Novedades seleccionadas

9 - Tratamiento Conservador del Tumor de Ovario <i>Cabenda-Narain N, Jansen F, Gaarenstroom K y col.</i> <i>Journal of Obstetrics and Gynaecology 31(4):327-329, May 2011</i>	26
10 - La Ecografía Doppler Color Miocárdica Demuestra Disfunción Diastólica en Fetos con Restricción del Crecimiento Intrauterino y Redistribución del Flujo Sanguíneo <i>Larsen L, Petersen O, Sloth E, Uldbjerg N</i> <i>European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 155(2):140-145, Abr 2011</i>	26

Más Novedades seleccionadas.....	27-32
Autoevaluaciones de Lectura	34
Respuestas Correctas	34

Conexiones Temáticas

Los artículos de Trabajos Distinguidos, pueden ser aprovechados por otras especialidades. A continuación se citan las comprendidas en esta edición:

Especialidades	Artículos, números
Administración Hospitalaria.....	3
Anatomía Patológica.....	1, 7, 9
Atención Primaria.....	1-4, 6, 8, 11-13, 15
Bioquímica.....	2, 3, 11
Cardiología.....	10, 13
Cirugía.....	A, 7, 9
Dermatología.....	13
Diagnóstico por Imágenes.....	A, 3, 7, 8, 10
Diagnóstico por Laboratorio.....	A, 3, 11
Educación Médica.....	8, 15
Emergentología.....	A
Endocrinología y Metabolismo.....	2, 4, 11, 13
Epidemiología.....	1-3, 7, 8, 13, 15
Farmacología.....	2, 4, 6, 15, 16
Geriatría.....	3, 4, 16
Hematología.....	13
Infectología.....	1, 4, 5, 13
Inmunología.....	5, 13
Medicina Familiar.....	1-6, 8, 11, 12, 15, 16
Medicina Farmacéutica.....	2, 4, 6, 16
Medicina Interna.....	A, 2-4, 6, 8, 9, 13, 15, 16
Medicina Reproductiva.....	A, 7, 9
Nefrología y Medio Interno.....	4
Neurología.....	2
Nutrición.....	11
Oncología.....	3, 5, 7, 9, 13
Ortopedia y Traumatología.....	16
Osteoporosis y Osteopatías Médicas.....	16
Pediatría.....	5, 6, 8, 10, 12, 14
Reumatología.....	16
Salud Pública.....	6, 8, 11-13, 15
Toxicología.....	11
Urología.....	4



Contacto Directo con expertos

Los lectores de *Trabajos Distinguidos* pueden formular consultas a los integrantes de los comités científicos, columnistas, corresponsales y consultores médicos de SIIC cuyos nombres se citan en la página www.siicsalud.com/main/geo.htm.

Las consultas a expertos de habla no hispana o portuguesa deben redactarse en inglés. SIIC supervisa los textos en idioma inglés para acompañar a los lectores y facilitar la tarea de los expertos consultados.

Médico o institución consultante

Correo electrónico (e-mail).....

Domicilio profesional

C.P..... Localidad..... País..... Teléfono

desea consultar al Dr.....lo siguiente:

.....

.....

.....

.....

.....

.....

(en caso de que el espacio de consulta resulte insuficiente, amplíela en una página adicional)

.....

Firma

.....

Aclaración

Las solicitudes de fotocopias, consultas a bases de datos, etc., no corresponde canalizarlas por Contacto Directo.

con autores distinguidos

Para relacionarse con los autores cuyos artículos fueron seleccionados en esta edición, cite a la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), a la colección *Trabajos Distinguidos* y a esta serie temática específica.

TD N°	Título	Dirección
A	La Utilidad de la Resonancia Magnética...	● Dr. C. C. Kilpatrick. Department of Obstetrics and Gynecology, Lyndon Baines Johnson Hospital, TX 77026, Texas, EE.UU.
1	Factores Asociados con la Persistencia...	● Dr. F. Cruz. Santa Casa de Belo Horizonte, 30150-270, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil
2	Prevención y Tratamiento de la Migraña...	● Dra. E. A. MacGregor. City of London Migraine Clinic, EC1M 6DX, Londres, Reino Unido
3	Nomograma para Estimar la Probabilidad...	● Dr. G. J. Stukenborg. Public Health Sciences, University of Virginia School of Medicine, VA 22908, Charlottesville, Virginia, EE.UU.
4	¿Cuáles son las Pruebas acerca del Papel...	● Dr. K. J. Leckie. Dumbarton Health Centre, Dumbarton, Escocia, Reino Unido
5	Vacuna Tetravalente Recombinante...	● Dr. P. L. McCormack. Adis, a Wolters Kluwer Business, 0754, Auckland, North Shore, Nueva Zelanda
6	Uso de Agentes Antibacterianos durante...	● Dr. K. G. Chin. University of Illinois at Chicago, Department of Pharmacy Practice, IL 60612, Chicago, Illinois, EE.UU.
7	Tumores Ováricos en el Embarazo...	● Dr. P. Aggarwal. Commonwealth Scholar, Department of Gynaecologic Oncology, Oxford Gynae Cancer Centre, Churchill Hospital, Oxford, Reino Unido
8	Predicción de Riesgo Clínico de...	● Dr. R. A. North. Division of Women's Health, Kings College London, Londres, Reino Unido
9	Tratamiento Conservador del Tumor...	● Dr. N. E. Cabenda-Narain. Department of Gynaecology and Obstetrics, 3039JR, Rotterdam, Países Bajos
10	La Ecografía Doppler Color Miocárdica...	● Dr. L. U. Larsen. Department of Radiology, Aarhus University Hospital Skejby, DK-8200, Aarhus, Dinamarca
11	Estudian los Efectos del Tabaquismo...	● Dr. M. Chelchowska. Screening Test Department, Institute of Mother and Child, 02-211, Varsovia, Polonia
12	Destacan las Repercusiones Parentales...	● Dr. J. Scout. Sands (Stillbirth and Neonatal Death Charity), Londres, Reino Unido
13	Comparan la Prevalencia de Cánceres...	● Dr. N. Sinaii. Biostatistics and Clinical Epidemiology Service, National Institutes of Health Clinical Center, 20891-1871, Bethesda, EE.UU.
14	El Síndrome de Hiperestimulación Ovárica...	● Dr. B. Courbiere. Department of Gynaecology and Obstetrics, Unit of Reproductive Medicine, AP-HM la Conception, 13005, Marseille, Francia
15	Evalúan el Interés de las Mujeres en el...	● Dr. D. K. Turok. Department of Obstetrics and Gynecology, University of Utah Health Sciences Center, UT 84132, Salt Lake City, Utah, EE.UU.
16	Comparan la Eficacia de los Tratamientos...	● Dr. J. Y. Reginster. Bone and Cartilage Metabolism Research Unit, CHU Centre, 4020 Liege, Ville, Bélgica

Artículos distinguidos

<http://www.siiisalud.com/main/expinv.htm>

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC invita a renombrados médicos del mundo para que relaten sus investigaciones de manera didáctica y amena.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos distinguidos aseguran documentos de calidad, en temas de importancia estratégica.

A - La Utilidad de la Resonancia Magnética en el Abdomen Agudo durante el Embarazo

Charles C. Kilpatrick

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Assistant Professor, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, University of Texas Medical School at Houston, Houston, EE.UU.

Página del autor: www.siiisalud.com/dato/dat053/10e22000a.htm



Artículo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

Abstract

MR imaging may prove useful in the acute abdomen in pregnancy. The cecal tilt angle may become valuable in attempting to identify the appendix in the pregnant patient suspected of having appendicitis. High suspicion is needed to accurately make the diagnosis of small bowel obstruction in a pregnant woman following bariatric surgery. A timely clinical examination of the pregnant patient with a suspected appendicitis is necessary; delay in treatment and awaiting imaging results may lead to increased morbidity. Conservative management of the ruptured appendix in the pregnant patient should be undertaken with caution.

Resumen

La utilidad de la resonancia magnética para el diagnóstico en el abdomen agudo en el embarazo está demostrada. No obstante, se necesitan estudios prospectivos para determinar la sensibilidad y la especificidad para considerar la eficacia diagnóstica de este método. Podría evaluarse el ángulo de inclinación cecal para intentar identificar el apéndice en una paciente embarazada con diagnóstico presuntivo de apendicitis. Se requiere una elevada sospecha diagnóstica para determinar que una embarazada con antecedentes de cirugía bariátrica padece un cuadro de obstrucción de intestino delgado. Los métodos de diagnóstico por imágenes no siempre resultan útiles en esta ocasión. Estos métodos carecen de la sensibilidad suficiente como para reemplazar el examen clínico oportuno de una embarazada con diagnóstico presuntivo de apendicitis. La demora del tratamiento incrementa la morbilidad. El tratamiento conservador de una ruptura apendicular se basa sobre la información retrospectiva. Sólo existen publicaciones de casos aislados sobre el empleo de esta estrategia en las embarazadas.

Introducción

Procuraremos actualizar la información acerca de la conducta ante el abdomen agudo en el embarazo. Haremos una revisión de la bibliografía publicada desde la última vez que tratamos este tema, en 2008, y trataremos los temas controvertidos o relativamente novedosos. En especial haremos una revisión sobre el papel de la resonancia magnética (RM) en el abdomen agudo en la embarazada, las complicaciones quirúrgicas de la embarazada previamente sometida a cirugía bariátrica y la conducta terapéutica ante la perforación apendicular durante el embarazo.

Utilidad de la resonancia magnética en el abdomen agudo en el embarazo

La exposición a métodos de diagnóstico por imágenes que emplean radiaciones ionizantes sigue generando una gran ansiedad en la paciente, el médico obstetra y el radiólogo. Dicha ansiedad y preocupación podrían demorar el tratamiento e incluso incrementar el daño a la paciente y al feto. La percepción del médico obstetra acerca del daño potencial que podrían provocar las radiaciones ionizantes

provenientes de la radiología convencional o de la tomografía computarizada (TAC) aún es injustificablemente alta.¹ El *American College of Radiology* afirma que la realización de un único procedimiento diagnóstico no contiene la suficiente cantidad de radiación ionizante como para amenazar el bienestar del embrión o del feto.² Las radiaciones ionizantes se asocian a muerte celular, carcinogénesis y mutaciones de las células germinales.³ Muchos radiólogos creen que la irradiación durante la vida intrauterina está asociada con la aparición de leucemias durante la niñez, basados principalmente sobre la información proveniente de los casos que sobrevivieron a la explosión de las bombas atómicas y los estudios retrospectivos de casos y controles.⁴ Este tema sigue siendo controvertido debido a que la información mencionada presenta defectos metodológicos.⁵ La dosis máxima de radiación ionizante que produce una TAC de abdomen oscila en los 3.5 rads. Dado el riesgo potencial de las radiaciones ionizantes para el feto, los médicos han propuesto el empleo de la ecografía y la RM en lugar de la radiología convencional y la TAC.

La RM posee ventajas atractivas para indicarla en el embarazo, como la ausencia de radiaciones ionizantes y de efectos teratogénicos probados. Sin embargo, presenta desventajas como el costo, la imposibilidad de emplearla en pacientes en estado crítico, la falta de experiencia y aceptación en radiología, y el tiempo que demanda su realización. Oto y

Participaron en la investigación: L. Chohan, F. J. Orejuela, Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences, The University of Texas Medical School at Houston, Houston, EE.UU.

col. presentaron una revisión de 118 casos de embarazadas con abdomen agudo o signos de enfermedad pelviana examinados con RM a lo largo de 6 años. Hallaron que la RM posee una alta sensibilidad y especificidad en las pacientes que inmediatamente se sometieron a cirugía o a un procedimiento intervencionista.⁶ En ese trabajo, el tiempo promedio empleado para realizar una RM fue de 34 minutos. Las imágenes obtenidas fueron examinadas y comparadas con los datos provenientes de la cirugía, del examen anatomopatológico y del seguimiento clínico. Los médicos radiólogos desconocían la información del seguimiento, la cual se obtuvo de la historia clínica de la paciente y se limitó a los datos registrados dentro del mes del episodio. En esa revisión los dos radiólogos que participaron en el trabajo eran especialistas en diagnóstico por imágenes del abdomen y con más de 8 años de experiencia en RM abdominal. Estas características dificultan la posibilidad de generalizar. No resulta claro si la RM sola o en combinación con otros métodos radiológicos puede cambiar el curso clínico de la situación. Como realizaron un seguimiento breve, no hay información sobre si la paciente fue dada de alta o si fue intervenida en otro hospital. Sin esta información es difícil establecer la verdadera sensibilidad y especificidad de esta herramienta diagnóstica.

Otra revisión sobre la utilidad de la resonancia magnética en los casos de diagnóstico presuntivo de apendicitis aguda notificó una elevada sensibilidad para el diagnóstico y un elevado valor predictivo negativo para determinar la presencia de un apéndice normal.⁷ A pesar de tratarse de la serie más grande en la bibliografía, ya que incluía 148 pacientes, muchos de ellos habían sido incluidos en un trabajo previo del mismo autor.⁸ El diagnóstico por imágenes de apendicitis aguda fue poco claro y el seguimiento de los pacientes tras el episodio fue deficiente, lo cual limita los cálculos de especificidad y sensibilidad. Ellos informaron que la ecografía tiene una sensibilidad del 36% frente a un 100% de la RM para el diagnóstico de apendicitis, aun cuando las ecografías fueron realizadas por médicos residentes de radiología de guardia, con poca experiencia y el análisis de la RM fue realizado por médicos radiólogos concurrentes con 25 años de experiencia y entrenados mediante una beca en RM.

Estos autores analizaron la misma base de datos de imágenes por RM con el objeto de reexaminar el debate acerca de la localización del apéndice durante el embarazo. Baer y col., en 1932, preconizaron que el apéndice se desplaza gradualmente en sentido ascendente durante el embarazo.⁹ Esto ha sido discutido por un conjunto de trabajos recientes.^{10,11} Oto y col. seleccionaron 72 pacientes que tenían imágenes del apéndice por RM en un período de 3 años.¹² Dos radiólogos emplearon en forma consensuada la distancia superoinferior existente desde la base apendicular y la cresta ílica en 47 mujeres, y la distancia superoinferior entre el borde inferior del ciego y la cresta ílica en 57 mujeres. Ellos señalaron que entre el primer y el tercer trimestre estas estructuras se desplazan en sentido cefálico aproximadamente 5 cm en promedio. Las limitaciones de este trabajo incluyen la naturaleza retrospectiva de las mediciones, el número reducido de participantes en el trabajo, y la amplia variación de las medidas halladas en cada trimestre. Por ejemplo, la variación de la medida del apéndice en relación con la cresta ílica en el primer trimestre fue de 8 a 2.3 cm, en el segundo trimestre de 5.5 a 3.1 cm y en el tercero de 3.2 a 6.4 cm. Con un mayor número de participantes y en forma prospectiva, podría disminuir la amplia variación de estas medidas y podríamos tener una idea mejor acerca de la localización del apéndice en el embarazo.

En otro análisis retrospectivo sobre una base de datos de pacientes sometidas a RM por diagnóstico presuntivo de apendicitis durante el embarazo, Lee y col. postularon que el ángulo de inclinación cecal puede ser útil para localizar el apéndice durante la gestación.¹³ Sobre la base de la información previa ellos postularon que el ciego asciende y se inclina como consecuencia del crecimiento del útero. Estos autores emplearon la localización e inclinación del ciego para señalar con precisión la ubicación del apéndice, ya que es más sencillo ver el ciego. Hallaron que el ángulo de inclinación cecal localiza específicamente el apéndice independientemente del momento de la gestación de la paciente. Aun en el caso de no poder ver el apéndice en forma clara, la determinación del ángulo de inclinación cecal podría permitir buscar el apéndice con mayor seguridad en el cuadrante abdominal correcto. Entonces, como con la TAC de abdomen, cuando el apéndice no puede verse pero se detectan cambios asociados a la apendicitis (rarefacción de la grasa, formación de un absceso), es posible que el ángulo de inclinación cecal permita que ocurra lo mismo con la RM. Las limitaciones de este trabajo son su naturaleza retrospectiva, el desempeño de los radiólogos expertos en RM en la interpretación de las imágenes y lo que impresiona ser un cálculo técnicamente desafiante. Se requieren estudios prospectivos de imágenes por RM con respecto al ángulo de inclinación cecal y la localización del apéndice durante el embarazo.

Los cirujanos siguen adquiriendo confianza en el empleo de la laparoscopia en el embarazo, lo que evita la necesidad de conocer la localización exacta del apéndice en comparación con la laparotomía. Por ejemplo, si la paciente se halla en el primer trimestre, el ingreso laparoscópico puede realizarse con un trócar con sistema óptico (*Optiview*) o con una aguja de Veress con la introducción subsiguiente de un trócar tipo *Optiview* sería posible así alcanzar el ombligo con un acceso complementario en la cresta ílica. Una vez identificado el apéndice, se coloca un acceso adicional que permita su remoción. El uso de la laparoscopia y su instrumental le permite al cirujano una mayor libertad de acción a través de la incisión cutánea y fascial, lo cual no ocurre con la cirugía abierta. El diagnóstico de apendicitis se basa sobre elementos clínicos y la demora en el diagnóstico incrementa la morbilidad. La decisión del empleo de los métodos de diagnóstico por imágenes y la modalidad debería basarse en el entrenamiento y la experiencia del radiólogo de la institución.

La RM finalmente podría transformarse en el método de imágenes de elección para valorar la apendicitis en el embarazo, pero actualmente se halla restringida a aquellos centros con entrenamiento especializado en esta modalidad. En las instituciones con radiólogos formados en RM, la información basada en trabajos retrospectivos provee la esperanza para su uso futuro en el diagnóstico de la apendicitis en el embarazo. Se necesita información proveniente de trabajos prospectivos, como también de la comparación con la ecografía y la TAC, para establecer la precisión de la RM para el diagnóstico de apendicitis en la embarazada.

Aparición de las complicaciones de la cirugía bariátrica durante el embarazo

A partir de la información sobre pacientes internadas, se calcula que la incidencia de procedimientos bariátricos en mujeres en los Estados Unidos se incrementó en un 800% desde 1998, y tan recientemente como en 2004 alrededor de 50 000 mujeres en edad reproductiva (entre 18 y 45 años) se sometieron a alguna cirugía bariátrica.¹⁴ Tras esta cirugía,

se incrementan las posibilidades de embarazo debido a la pérdida de peso y a la reanudación de la actividad ovulatoria regular, no obstante esta información proviene de estudios retrospectivos u observacionales.^{15,16} La preocupación acerca de las deficiencias nutricionales en el embarazo, en especial tras un *bypass* gástrico, no ha sido tan elevada como lo esperado, principalmente debido a la excelente adhesión a las terapias de reemplazo.¹⁴ La falta de cumplimiento del tratamiento o la poca atención al suplemento de nutrientes esenciales puede llevar a tener resultados desfavorables en el recién nacido. En algunas comunicaciones de casos clínicos se describió la hemorragia intraventricular como consecuencia de la deficiencia de vitamina K en el neonato.^{17,18} Debido a que más del 80% de los pacientes que se someten a cirugía bariátrica son mujeres y que aproximadamente la mitad se hallan en edad reproductiva, los médicos obstetras deberían estar familiarizados con las potenciales complicaciones posoperatorias que pueden ocurrir en estas pacientes mientras se hallan embarazadas. Varios autores sugirieron realizar el monitoreo de los niveles sanguíneos de vitamina B12, vitamina D, calcio, hierro y ácido fólico durante la gestación.^{19,20} Un complejo vitamínico prenatal debería ser suficiente. En la Tabla 1 aparecen las recomendaciones para el suplemento de vitaminas y minerales durante el embarazo para las pacientes que se sometieron a cirugía bariátrica.

Las causas más frecuentes de obstrucción del intestino delgado en la embarazada son las adherencias, vólvulos, hernias, invaginaciones, divertículo de Meckel y los tumores.²¹ Tohami y Eid publicaron un caso de obstrucción de intestino delgado debido a una invaginación retrógrada en una embarazada de 33 semanas de gestación, la cual se resolvió mediante su reducción por laparoscopia. No es infrecuente la invaginación del intestino delgado tras una cirugía de *bypass* gástrico. El diagnóstico por imágenes puede colaborar en el diagnóstico, en especial si se ve en la TAC el signo clásico del tiro al blanco,²² pero se requiere una elevada sospecha clínica y una pronta intervención quirúrgica para evitar la isquemia intestinal. La invaginación del intestino delgado lleva a la disminución del flujo sanguíneo y finalmente a la necrosis del segmento herniado, dentro y adyacente al intestino proximal. La mayor parte de los casos publicados son de naturaleza retrógrada, con el segmento intestinal distal invaginado en el sector proximal. Como se resalta en este caso, si la intervención es temprana es posible evitar la resección intestinal. En manos expertas, es posible realizar el tratamiento laparoscópico en el tercer trimestre. Tras la cirugía, la paciente concluyó su embarazo con un parto vaginal a término de un niño sano.

El posoperatorio de un *bypass* gástrico en Y de Roux puede complicarse con una hernia interna que provoque una obstrucción de intestino delgado. La hernia interna se define como la introducción de un segmento del intestino delgado a través de una brecha en el mesenterio.²³ Kakarla y col. describen dos casos de obstrucción de intestino delgado por una hernia interna ocurridos durante el embarazo.²⁴

Uno de los casos fue resuelto mediante la reducción de la hernia por vía laparoscópica a las 13 semanas de gestación, la mujer tuvo un posoperatorio sin complicaciones y un parto a término. El otro caso requirió laparotomía para reducir la hernia y una cesárea a las 34 semanas de gestación. Durante el posoperatorio se complicó con trombosis venosa profunda y metritis. En ambos casos se destaca la necesidad de un elevado nivel de sospecha de esta entidad a fin de realizar el diagnóstico. La mayor parte de las descripciones de las hernias internas con obstrucción de intestino delgado hacen referencia a ello.^{23,25,26} La presentación clínica puede ser distinta de la típica obstrucción de intestino delgado, con náuseas, vómitos y distensión abdominal. El *bypass* reduce el estómago a una pequeña bolsa que produce secreciones, conectada al asa distal de la Y de Roux. Si ésta se obstruye pueden producirse vómitos de escasa magnitud. En el primero de los casos presentados se halló que las imágenes brindaron poca información, mientras que en el segundo se observó una obstrucción en el cuadrante superior. Se describieron tres áreas anatómicas para la hernia interna. Schweitzer y col. proporcionan una excelente explicación.²⁷ Las áreas descritas son: una brecha en el mesocolon transversal, el espacio entre el mesentérico del asa distal de la Y de Roux y el mesocolon transversal, lo cual se denomina hernia de Petersen, y una brecha mesentérica en la anastomosis yeyunal.

Resulta crucial comprender las posibles complicaciones que pueden ocurrir en el posoperatorio de la cirugía bariátrica. Aparentemente, las complicaciones asociadas con la cirugía de *bypass* gástrico aumentan la incidencia de obstrucción de intestino delgado en la embarazada.

Conducta terapéutica ante apendicitis perforada en el embarazo

La apendicitis sigue siendo la indicación más frecuente de cirugía no obstétrica en las embarazadas y la causa más frecuente de sintomatología del cuadrante inferior derecho del abdomen.¹⁰ La morbilidad asociada con la apendicitis en el embarazo se incrementa dramáticamente con la ruptura apendicular, con un índice de pérdida del embarazo de hasta un 25%.^{28,29} Cuando se sospecha una apendicitis en el embarazo se debe adoptar una conducta diagnóstica y terapéutica expeditiva. Imaginen la desafortunada circunstancia de una paciente que presenta un retraso en el proceso de la enfermedad y que el apéndice ya esté perforado. Young y col. presentan dos casos de esta índole y detallan la conducta adoptada, la cual incluyó antibióticos de amplio espectro por vía intravenosa, reposo digestivo, exámenes seriados y recuento de leucocitos hasta alcanzar la mejoría de la paciente.³⁰ En el primer caso, la apendicitis se presentó en la semana 32 de la gestación tras una semana con diarrea y dolores intermitentes; el examen clínico inicial fue compatible con dolor en el cuadrante inferior derecho, signos peritoneales y leucocitosis. Se le realizó una ecografía que no fue concluyente, por lo que se practicó una RM que reveló un flemón apendicular de 7 cm. Se decidió una conducta no quirúrgica y la paciente fue dada de alta para regresar en la semana 38 de gestación para tener un parto vaginal. Dos meses más tarde se le realizó una apendicectomía laparoscópica diferida y el examen anatómico reveló una apendicitis xantogranulomatosa con obstrucción parcial de la luz apendicular.

El segundo caso describe una embarazada de 26 semanas de gestación con dolor en el lado derecho de 8 días de evolución. Se solicitaron estudios por imágenes y tanto la ecografía como la RM confirmaron la presencia de una apendicitis perforada.

Tabla 1. Necesidades nutricionales durante el embarazo.

Suplemento diario durante el embarazo *	
Calcio	1 000 mg/día
Acido fólico	400 µg/día
Hierro	50-100 mg de hierro elemental/día

*Un suplemento prenatal que contenga los siguientes componentes

Amplíe el contenido
del ejemplar impreso.

Acceda
a la *edición virtual* de

Trabajos Distinguidos
de Obstetricia y Ginecología



Ingrese a

www.siicsalud.com/main/trabajosdistinguidos.php

Consulte los números anteriores en

www.trabajosdistinguidos.com

Actualícese en castellano,
con artículos originales
e informes seleccionados por expertos
provistos por las mejores fuentes internacionales.



Sociedad Iberoamericana
de Información Científica

La paciente también inició el tratamiento no quirúrgico y fue dada de alta cuando alcanzó la mejoría clínica para internarse nuevamente en la semana 32 debido a la recurrencia del dolor abdominal del cuadrante inferior derecho, en trabajo de parto pretérmino. Se le realizó una cesárea debido a presentación distócica y una apendicectomía en el mismo acto quirúrgico. El examen anatomopatológico fue informado como un absceso focal periapendicular. Los autores manifestaron que el tratamiento médico es el tratamiento de elección en la apendicitis perforada de la paciente no embarazada y concluyeron que es posible en la embarazada.

El debate sobre si hay que operar o no en el caso de un apéndice ya perforado no se halla enteramente claro como fue presentado en estos casos clínicos publicados. La información sobre la cual hay que tomar esta decisión es retrospectiva, sesgada y confusa.³¹ Estos trabajos no son lo suficientemente rigurosos como para determinar el tratamiento de elección. Los estudios que comparan la cirugía inmediata frente al tratamiento médico con la apendicectomía diferida destacan que esta cirugía se torna más complicada. También hay un incremento de la posibilidad de tener que realizar una hemicolectomía en el grupo inicialmente quirúrgico.³²

Los aspectos concernientes a los dos casos presentados son

la carencia de la descripción del examen físico en el segundo caso y la necesidad de recurrir a las imágenes en el primero. En la bibliografía no resulta claro si las imágenes preoperatorias son necesarias para el diagnóstico de apendicitis.³² Los hallazgos del examen físico frecuentemente hacen innecesarios los resultados de las imágenes o resulta improbable que puedan cambiar la decisión de operar. El sistema de puntuación de Alvarado podría ayudar a determinar la probabilidad preoperatoria acerca de si el paciente tiene o no apendicitis, pero no ha sido adecuadamente estudiado.³³ Una embarazada con signos peritoneales, leucocitosis con formas inmaduras circulantes y dolor en el cuadrante inferior derecho no parece beneficiarse de las imágenes complementarias. La demora en la intervención sólo aumenta la morbilidad para la madre y el feto. También es difícil determinar la eficacia del tratamiento antibiótico en la apendicitis sin un informe histopatológico que confirme el diagnóstico. El interrogante consiste en si podemos determinar si la paciente tuvo o no una apendicitis sin estudiar el apéndice. Se necesita más información de trabajos prospectivos para hacer esta recomendación. El enfoque conservador en la embarazada sólo debería realizarse en las pacientes cuidadosamente seleccionadas con un estrecho seguimiento clínico.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Recepción: 6/5/2010 - Aprobación: 30/11/2010

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2011
www.sicisalud.com

Bibliografía

- Ratnapalan S, Bona N, Chandra K, Koren G. Physicians' perceptions of teratogenic risk associated with radiography and CT during early pregnancy. *AJR Am J Roentgenol* 182(5):1107-9, 2004.
- Gray JE. Safety of diagnostic radiology exposures. In: Janower ML, Linton WS, editors. *American College of Radiology. Radiation risk: a primer*. Reston (VA), ACR, pp. 15-17, 1996.
- Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. ACOG Committee Opinion number 299. *American College of Obstetricians and Gynecologists* 104:647-51, 2004.
- Wakeford R. Childhood leukaemia following medical diagnostic exposure to ionizing radiation in utero or after birth. *Radiat Prot Dosimetry* 132(2):166-74, 2008.
- Little MP. Cancer and non-cancer effects in Japanese atomic bomb survivors. *J Radiol Prot* 29(2A):A43-59, 2009.
- Oto A, Ernst RD, Ghulmiyyah LM, et al. MR imaging in the triage of pregnant patients with acute abdominal and pelvic pain. *Abdom Imaging* 34(2):243-50, 2009.
- Pedrosa I, Laforana M, Pandharipande PV, et al. Pregnant patients suspected of having acute appendicitis: effect of MR imaging on negative laparotomy rate and appendiceal perforation rate. *Radiology* 250(3):749-57, 2009.
- Pedrosa I, Levine D, Eyvazzadeh AD, et al. MR imaging evaluation of acute appendicitis in pregnancy. *Radiology* 238(3):891-9, 2006.
- Baer J, Reis R, Arens R. Appendicitis in pregnancy with changes in position and axis of normal appendix in pregnancy. *JAMA* 98:1359-63, 1932.
- Mourad J, Elliott JP, Erickson L, Lisboa L. Appendicitis in pregnancy: new information that contradicts long-held clinical beliefs. *Am J Obstet Gynecol* 182(5):1027-9, 2000.
- Hodjati H, Kazerooni T. Location of the appendix in the gravid patient: a re-evaluation of the established concept. *Int J Gynaecol Obstet* 81(3):245-7, 2003.
- Oto A, Srinivasan PN, Ernst RD, et al. Revisiting MRI for appendix location during pregnancy. *AJR Am J Roentgenol* 186(3):883-7, 2006.
- Lee KS, Rofsky NM, Pedrosa I. Localization of the appendix at MR imaging during pregnancy: utility of the cecal tilt angle. *Radiology* 249(1):134-41, 2008. Epub Aug 18, 2008.
- Maggard MA, Yermilov I, Li Z, Maglione M, et al. Pregnancy and fertility following bariatric surgery: a systematic review. *JAMA* 300(19):2286-96, 2008.
- Dietel M, Stone E, Kassam HA, et al. Gynecologic-obstetric changes after massive excess weight following bariatric surgery. *J Am Coll Nutr* 7(2):147-53, 1988.
- Teitelman M, Grotegut CA, Williams NN, Lewis JD. The impact of bariatric surgery on menstrual patterns. *Obes Surg* 16(11):1457-63, 2006.
- Eerdeken A, Debeer A, Van Hoey G, et al. Maternal bariatric surgery: adverse outcomes in neonates. *Eur J Pediatr* 169(2):191-6, 2010. Epub Jun 27, 2009.
- Van Mieghem T, Van Schoubroeck D, Depiere M, Debeer A, Hanssens M. Fetal cerebral hemorrhage caused by vitamin K deficiency after complicated bariatric surgery. *Obstet Gynecol* 112(2 Pt 2):434-6, 2008.
- Beard JH, Bell RL, Duffy AJ. Reproductive considerations and pregnancy after bariatric surgery: current evidence and recommendations. *Obes Surg* 18(8):1023-7, 2008. Epub Apr 8, 2008.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion 315: obesity in pregnancy. *Obstet Gynecol* 106:671-5, 2005.
- Parangi S, Levine D, Henry A, et al. Surgical gastrointestinal disorders during pregnancy. *Am J Surg* 193(2):223-32, 2007.
- Tohamy AE, Eid GM. Laparoscopic reduction of small bowel intussusception in a 33-week pregnant gastric bypass patient: surgical technique and review of literature. *Surg Obes Relat Dis* 5(1):111-5, 2009. Epub Sep 18, 2008.
- Steele KE, Prokopowicz GP, Magnuson T, Lidor A, Schweitzer M. Laparoscopic antecolic Roux-en-Y gastric bypass with closure of internal defects leads to fewer internal hernias than the retrocolic approach. *Surg Endosc* 22(9):2056-61, 2008. Epub Feb 13, 2008.
- Kakarla N, Dailey C, Marino T, Shikora SA, Chelmsworth D. Pregnancy after gastric bypass surgery and internal hernia formation. *Obstet Gynecol* 105(5 Pt 2):1195-8, 2005.
- Paroz A, Calmes JM, Giusti V, Suter M. Internal hernia after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity: a continuous challenge in bariatric surgery. *Obes Surg* 16(11):1482-7, 2006.
- Gazzalle A, Braun D, Cavazzola LT, et al. Late intestinal obstruction due to an intestinal volvulus in a pregnant patient with a previous Roux-en-Y gastric bypass. *Obes Surg* 2009.
- Schweitzer MA, DeMaria EJ, Broderick TJ, Sugerman HJ. Laparoscopic closure of mesenteric defects after Roux-en-Y gastric bypass. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 10(3):173-5, 2000.
- Firstenberg MS, Malangoni MA. Gastrointestinal surgery during pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 1998 Mar;27(1):73-88, 1998.
- Doberneck RC. Appendectomy during pregnancy. *Am Surg* 51(5):265-8, 1985.
- Young BC, Hamar BD, Levine D, Roqué H. Medical management of ruptured appendicitis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 114(2 Pt 2):453-6, 2009.
- Meeks DW, Kao LS. Controversies in appendicitis. *Surg Infect (Larchmt)* 9(6):553-8, 2008.
- Andersson RE, Petzold MG. Nonsurgical treatment of appendiceal abscess or phlegmon: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg* 246(5):741-8, 2007.
- Alvarado A. A practical score for the early diagnosis of acute appendicitis. *Ann Emerg Med* 15(5):557-64, 1986.

Informes seleccionados

Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional seleccionados de la literatura médica universal, resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los resúmenes SIIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

Reseñas seleccionadas

1 - Factores Asociados con la Persistencia de la Infección por HPV en el Cuello Uterino

Cruz F, Melo V

Santa Casa de Belo Horizonte, Belo Horizonte, Brasil; Universidad Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brasil

[Fatores Associados à Persistência da Infecção Pelo HPV na Cérvix Uterina]

Femina 38(8):423-427, Ago 2010

La infección por HPV se considera el principal factor para la aparición de cáncer cervical. Ciertos parámetros virales y del huésped, como la coinfección por VIH, parecen asociarse con un aumento de la probabilidad de la persistencia del virus y con una reducción de su eliminación.

Se ha demostrado que el virus del papiloma humano (HPV) es el principal factor de riesgo para la aparición de cáncer de cuello uterino (CCU). Los tipos 16 y 18 de este virus se reconocen en alrededor del 70% de los casos de la enfermedad.

Por otra parte, la infección por HPV es frecuente, si bien en muchas ocasiones es una afección transitoria y de resolución espontánea. En cambio, la infección persistente por cepas oncogénicas de HPV se considera imprescindible para la progresión de la neoplasia intraepitelial de alto grado (CIN) a un CCU invasor. Entre los factores relacionados con la infección persistente se mencionan parámetros del propio virus y otros vinculados con el huésped (edad avanzada, coinfección por *Chlamydia trachomatis*, inmunosupresión, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH]).

El objetivo de este ensayo consistió en la revisión de los factores asociados con la persistencia o la remoción de la infección por HPV en las mujeres VIH positivas. Con esta meta, se completó una búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed y en un sitio en Internet de los *Centers for Disease Control* (CDC) con el uso de palabras clave específicas.

Historia natural

Se han descrito más de 100 tipos de HPV, de los cuales unas 40 cepas pueden infectar las mucosas, incluidos los epitelios anogenitales. Las diferentes variantes del virus se clasifican en cepas de HPV de alto riesgo (oncogénicas: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68 y 82) y de bajo riesgo o no oncogénicas. El tipo más frecuente de las variantes oncogénicas es el HPV 16, que se ha identificado en casi la mitad de los CCU. Las cepas no oncogénicas más habituales son los tipos 6, 11 (ambos relacionados con verrugas genitales), 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 73 y 81.

Se considera la infección por HPV como la enfermedad de transmisión sexual de mayor prevalencia en todo el mundo. De acuerdo con los resultados de un metanálisis, la proporción de casos es mayor en mujeres jóvenes y sexualmente activas, mientras que la mayor edad se asocia con una reducción de la prevalencia. De todos modos, en algunos estudios se ha informado un nivel máximo de prevalencia en la

perimenopausia y la posmenopausia. Los autores recuerdan que la mayor parte de las infecciones por HPV son transitorias y asintomáticas. No obstante, la infección por HPV-16 tiende a persistir por mayor tiempo, si bien en la mayoría de los casos se vuelve indetectable a los 2 años. En este contexto, se verifica que muchas pacientes con infección transitoria por HPV pueden presentar células atípicas de significado incierto (ASC-US) o lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL). Se estima que sólo el 10% de las mujeres afectadas evolucionan con infección persistente por HPV, la cual, en el caso de las cepas oncogénicas, se asocia con un incremento en el riesgo de lesiones preneoplásicas o CCU.

La persistencia se define como la confirmación de no menos de dos pruebas positivas de detección de ADN viral, llevadas a cabo en momentos diferentes. Otros investigadores proponen definir la persistencia en función de los tiempos de depuración del virus. En un metanálisis reciente se verificó una asociación entre la persistencia de la infección por HPV y las CIN2-3 y el CCU, en especial cuando la infección se extendía por más de 12 meses con un intervalo variable entre la realización de las pruebas diagnósticas (más de 6 meses o bien más de 12 meses).

En algunos estudios se evaluó el uso de pruebas de detección de HPV para la pesquisa del CCU en asociación con la citología cervical oncológica. En comparación con las técnicas de cribado efectuadas sólo mediante citología, la combinación de la pesquisa de ADN viral con pruebas citológicas se vinculó con un aumento del 35% en la sensibilidad para el reconocimiento de casos de CIN-3 y CCU. Ambas pruebas son más específicas y menos sensibles en mujeres mayores de 30 años.

Factores asociados con infección persistente

Se señala que las pacientes que concurren regularmente a la pesquisa de CCU rara vez evolucionan con infección persistente por HPV, dada la detección temprana de lesiones de alto grado. Por otra parte, la edad es un factor que se ha vinculado con la persistencia de la infección por HPV. Del mismo modo, la inmunosupresión por todas las causas se asocia con mayores tasas de persistencia de esta infección.

En un estudio prospectivo se describió que las mujeres tabaquistas se caracterizan por un tiempo más prolongado de infección y con una menor probabilidad de depuración de las cepas oncogénicas, en comparación con las pacientes no fumadoras.

En otro orden, los expertos mencionan con el antecedente de múltiples partos se asocia con las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado (HSIL) y el CCU en las mujeres expuestas a cepas de HPV de alto riesgo. Las modificaciones hormonales relacionadas con la gestación podrían mantener una zona de transformación en el cuello uterino (ectopia) con facilitación de la exposición directa al HPV u otros factores. Asimismo, el uso de anticonceptivos orales por períodos



Información adicional en www.siiic.salud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

prolongados parece aumentar el riesgo de CCU en las mujeres con pruebas positivas para la presencia de ADN viral en el cuello uterino. En cambio, la utilización de estos fármacos a corto plazo no parece asociarse con la persistencia de la infección por HPV.

Por otra parte, la coinfección cervical por *C. trachomatis* parece asociarse con la CCU, por medio de la inflamación inducida por el microorganismo, la cual resulta en una reducción de la capacidad para eliminar la infección cervical por HPV. Además, ciertos factores relacionados con el virus podrían definir una mayor persistencia de la infección. Así, la carga viral se reconoce como el factor de mayor importancia en algunos estudios. Por otra parte, algunos polimorfismos virales de las cepas 33 y 35 se han correlacionado con persistencia de la infección. No obstante, en un estudio con 34 mujeres asintomáticas con infección persistente por HPV se relacionó la persistencia de un mismo tipo oncogénico con el inicio de las relaciones sexuales antes de los 21 años y con el antecedente de no menos de 4 compañeros sexuales a lo largo de la vida.

Como contrapartida, se reconocen ciertos factores nutricionales que podrían resultar protectores en términos de impedir la persistencia de la infección. En este contexto, el consumo diario de ciertos vegetales (zanahorias, brócoli, legumbres verdes) se asociaría con una mayor depuración del virus.

VIH y persistencia del HPV

Los investigadores hacen hincapié en la asociación entre la infección por VIH y la incidencia, prevalencia y persistencia de la infección por HPV y la progresión a lesiones escamosas intraepiteliales. En algunos estudios se ha relacionado el recuento de linfocitos T CD4+ con la persistencia de la infección por HPV.

Existen controversias en relación con las repercusiones de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) sobre la evolución de las anomalías cervicales. En un ensayo clínico (n = 146), la administración de TARGA se asoció con una reducción de la detección de HPV de 66% a 49% después de 96 semanas de tratamiento. Sin embargo, se dispone de otros estudios con resultados contradictorios.

Se destaca que la persistencia de HPV en las pacientes VIH positivas se ha relacionado con una mayor carga viral para HPV, así como con una mediana más prolongada de duración de la infección por este virus. En un ensayo de cohortes en el cual participaron pacientes VIH positivas y mujeres sin infección por este virus, los factores asociados con persistencia significativa de la infección por HPV en el análisis multivariado eran la infección por VIH, la detección de ADN viral al inicio del estudio, la presencia de polimorfismos en la proteína p53, el reconocimiento de un tipo oncogénico en la consulta inicial y las alteraciones en la citología.

Conclusiones

La infección por HPV se considera el principal factor para la aparición de CCU. Ciertos parámetros parecen asociarse con un aumento de la probabilidad de la persistencia del virus y con una reducción de su eliminación. La infección persistente por cepas oncogénicas de HPV se asocia en forma definida con las CIN de alto grado y el CCU. Algunas características propias del virus y del huésped (susceptibilidad, inmunosupresión) son determinantes relevantes de la persistencia viral. En este contexto, se señala que las pacientes VIH positivas presentan mayores índices de prevalencia, incidencia y persistencia de infección por HPV. El mejor conocimiento de los cofactores de la carcinogénesis podría permitir la implementación de medidas de mayor repercusión en la pesquisa y el pronóstico de las lesiones cervicales.

2 - Prevención y Tratamiento de la Migraña Menstrual

MacGregor E

City of London Migraine Clinic

[Prevention and Treatment of Menstrual Migraine]

Drugs 70(14):1799-1818, Oct 2010

La migraña menstrual es un trastorno sumamente frecuente. La mayoría de las pacientes evoluciona bien cuando se optimiza el tratamiento agudo sintomático: medicamentos apropiados en las dosis adecuadas, desde el principio del episodio. En ocasiones es necesaria la profilaxis; la elección depende de la regularidad del ciclo menstrual, de la presencia de dismenorrea o menorragia y de la necesidad de anticoncepción.

El 11% al 14% de la población sufre migraña; la migraña puede asociarse con otros síntomas (náuseas y fotofobia) y sin duda compromete significativamente la calidad de vida. Se estima que 4 de cada 10 mujeres y 2 de cada 10 hombres padecen migraña en algún momento de la vida, especialmente antes de los 35 años. Tanto en los hombres como en las mujeres, la prevalencia de la migraña es mayor en los años reproductivos. No obstante, a cualquier edad el trastorno es más común en las mujeres.

La menstruación predispone significativamente a la aparición de migraña; numerosos trabajos de distinto diseño comunicaron que entre el 20% y el 60% de las mujeres con migraña refiere una asociación entre la migraña y la menstruación, sobre todo en los dos días previos y en los tres primeros días del ciclo. La migraña relacionada con la menstruación (MM) no se asocia con aura, inclusive en las pacientes que tienen migraña con aura en otros momentos del ciclo. Cabe destacar, señala la autora, que sólo el 10% de las enfermas presenta MM exclusivamente.

La MM también ocasiona efectos muy adversos sobre la vida de las enfermas; los episodios suelen ser particularmente intensos, de mayor duración y por lo general responden menos a los fármacos habituales. El reconocimiento de la MM como una entidad clínica y la definición específica del trastorno por la *International Headache Society* (IHS) motivaron la realización de estudios especialmente destinados a evaluar la eficacia de las diversas alternativas de tratamiento para los episodios agudos y para la profilaxis. En la presente revisión, la experta comenta estos aspectos a partir de una búsqueda en Medline hasta julio de 2010.

Tratamiento agudo de la MM

No se dispone de ningún fármaco específicamente aprobado para los episodios agudos de la MM; sin embargo, las opciones útiles para el tratamiento de la migraña también son válidas para la MM. Las investigaciones han evaluado la eficacia de la combinación de paracetamol, aspirina y cafeína (PAC), del ácido mefenámico, de los triptanos y de la combinación del sumatriptán con naproxeno. Una revisión sistemática y metanálisis concluyó que el sumatriptán en dosis de 50 mg y 100 mg, el ácido mefenámico en dosis de 500 mg y el rizatriptán en dosis de 10 mg son alternativas útiles para el tratamiento de los episodios agudos (recomendaciones de grado B). Lo mismo es válido para la combinación de sumatriptán y naproxeno (85 mg y 500 mg, respectivamente).

En un análisis *post hoc* de seis estudios aleatorizados y controlados, el eletriptán utilizado desde un día antes hasta el cuarto día del ciclo se asoció con un índice de respuesta a las 2 horas del 64% en las mujeres tratadas con 40 mg y del 68%

en las pacientes que recibieron 80 mg, en comparación con el 26% en el grupo placebo ($p < 0.001$ en ambos casos).

Por su parte, el frovatriptán se asoció con alivio de la migraña en el transcurso de las 24 horas en el 82% de los ataques de MM y en el 87% de los episodios no asociados con la menstruación. Sin embargo, el efecto apareció más tardíamente en los ataques de MM (5.5 horas en comparación con 3.6 horas). En conjunto, la información no sugiere diferencias en la eficacia de los tratamientos agudos para la MM respecto de la migraña que aparece en otros momentos del ciclo. Sin embargo, los resultados de los trabajos prospectivos confirman la impresión clínica de que los episodios de MM no responden igual de bien al tratamiento.

Una única dosis de PAC se tolera bien; los efectos adversos más frecuentes incluyen las náuseas (10.3% en comparación con 1% en el grupo placebo; $p = 0.006$), los mareos (1.1% y 1%, respectivamente) y la irritabilidad (8% con la combinación farmacológica respecto de 0% con el placebo; $p = 0.004$). El tratamiento con 500 mg de ácido mefenámico al inicio del ataque y cada 8 horas durante la menstruación se tolera bien. Los triptanos también son drogas seguras.

Profilaxis

La profilaxis está destinada a disminuir la frecuencia, la intensidad y la duración de los ataques. También tiene por objetivos mejorar la respuesta al tratamiento de los episodios agudos y la calidad de vida en general. Una revisión sistemática y metanálisis concluyó que el estradiol transcutáneo en dosis de 1.5 mg, el frovatriptán en dosis de 2.5 mg dos veces por día y el naratriptán en dosis de 1 mg dos veces por día son opciones útiles para evitar los episodios agudos de MM (recomendación de grado B). Ninguna estrategia perimenstrual o continua está aprobada para la prevención de la MM; las decisiones deben ser individualizadas y deben tener en cuenta las características de los episodios agudos, la recurrencia, la respuesta al tratamiento y la necesidad de anticoncepción.

Prevención perimenstrual (prevención intermitente - a corto plazo)

Las mujeres con ciclos menstruales regulares y con una relación predecible entre la migraña y la menstruación pueden recibir profilaxis de corta duración en el período perimenstrual, desde unos pocos días antes de la menstruación. Las pacientes con ciclos irregulares pueden monitorizar el ciclo en sus hogares para predecir el momento de la menstruación.

El naproxeno en dosis de 500 a 550 mg por día antes del ciclo es útil para evitar la MM. Los estudios que evaluaron 550 mg dos veces por día confirmaron la eficacia y demostraron que el fármaco se tolera bien. En un estudio, el 25% de las mujeres tratadas con naproxeno refirió náuseas y malestar epigástrico; sin embargo, ninguna paciente debió interrumpir el tratamiento por estos motivos. En una investigación abierta, el rofecoxib no se acompañó de síntomas gastrointestinales. Sin embargo, la droga ha sido retirada del mercado por los posibles efectos cardiovasculares. Según los hallazgos de un estudio, la nimesulida sería otra opción eficaz. Los antiinflamatorios no esteroides tienen la ventaja adicional de que también mejoran la dismenorrea.

Aunque en general los trabajos con triptanos confirmaron la utilidad de estos agentes en la prevención de la MM, la comparación entre los estudios es compleja porque se consideraron diferentes parámetros evolutivos. De hecho, señala la experta, la MM se refiere únicamente a los episodios que se producen en forma regular y predecible y no sólo ocasionalmente, de manera tal que el registro sintomático es esencial para establecer el diagnóstico y para realizar comparaciones confiables entre los tratamientos. En este

contexto, sólo dos investigaciones incluyeron como requisito el diagnóstico específico de la MM.

La profilaxis con triptanos se tolera bien; sin embargo, puede asociarse con un efecto rebote. El fenómeno se observó con el naratriptán pero no con el frovatriptán. Los estudios a largo plazo confirmaron la seguridad de ambos fármacos.

La declinación de los estrógenos hacia el final de la fase lútea del ciclo menstrual eleva el riesgo de migraña; el hallazgo representa el sustento para el uso perimenstrual de estrógenos como profilaxis de la MM. En un trabajo, la MM se evitó al mantener los niveles altos de estradiol con una inyección intramuscular de valerato de estradiol de acción prolongada. En cambio, los implantes de estrógenos y los estrógenos por vía oral no fueron eficaces ya que no se asociaron con una concentración hormonal estable.

Diversos estudios confirmaron la eficacia del estradiol transcutáneo en la profilaxis de la MM; la dosis eficaz es de 100 µg en parches o de 1.5 mg en gel, asociados con niveles séricos de 75 pg/ml. Si bien el estradiol se tolera bien, puede aparecer migraña luego del tratamiento. Ningún trabajo sugirió que esta estrategia de prevención se asocie con un mayor riesgo de cáncer o de trombosis en las mujeres premenopáusicas. La MM también tiene lugar en el período libre de terapia hormonal, en las pacientes tratadas con anticonceptivos hormonales combinados; en este caso, los parches con estradiol son eficaces para evitar la MM.

En un estudio con 24 pacientes, el magnesio en dosis de 360 mg disminuyó la duración y la intensidad de la MM. Sin embargo, el objetivo principal del estudio fue determinar el efecto del magnesio sobre otros síntomas premenstruales, no específicamente sobre la cefalea.

La vitamina E es un antagonista de las prostaglandinas; en un estudio, la administración de 400 UI de vitamina E en el período perimenstrual se asoció con poco efecto profiláctico; sin embargo, la intensidad del dolor y los síntomas asociados mejoraron respecto del placebo.

Métodos hormonales continuos

Los anticonceptivos hormonales continuos son particularmente útiles cuando las pacientes tienen ciclos irregulares o cuando desean utilizar anticonceptivos. Cabe destacar, sin embargo, que en las enfermas con migraña con aura los estrógenos sintéticos en dosis anticonceptivas están contraindicados porque elevan el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico.

En un estudio, 11 mujeres con MM fueron tratadas con 0.02 mg de etinilestradiol por vía oral durante 21 días, seguidos de estrógenos conjugados equinos en dosis de 0.9 mg por día durante 7 días. Todas las pacientes tuvieron una reducción de por lo menos un 50% en el número de días con cefalea por ciclo (disminución del 77.9% en promedio).

Los anticonceptivos hormonales continuos son seguros y eficaces para aliviar los síntomas menstruales. El uso continuo se asocia con amenorrea en el 80% al 100% de las enfermas entre los 10 y 12 meses de tratamiento. Aunque no se dispone de información para este tratamiento en las pacientes con MM, las mujeres que presentan migraña en los 7 días libres de terapia hormonal podrían beneficiarse con el tratamiento hormonal continuo. En un estudio en 102 mujeres, la administración de drospirenona en dosis de 3 mg y etinilestradiol en dosis de 0.03 mg en forma continua, respecto del esquema de 21/7 días, redujo la gravedad de la cefalea y mejoró la productividad.

En un trabajo abierto en 24 mujeres con MM, los implantes de estrógenos en dosis suficientes como para suprimir la ovulación se asociaron con un índice de respuesta del 96%; el 46% de ellas dejó de tener MM. El tratamiento se toleró bien.

Los fitoestrógenos ejercen efectos estrogénicos en algunos

tejidos, sin estimulación del endometrio, por lo que podrían tener un mejor perfil de seguridad a largo plazo. Sin embargo, su utilidad en la MM todavía no se determinó.

Los análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas son eficaces pero se asocian con efectos adversos asociados con la deficiencia de estrógenos. También reducen la densidad mineral ósea y no deberían utilizarse más de 6 meses.

Tratamientos continuos no hormonales

La bromocriptina es un agonista dopaminérgico que inhibe la hormona liberadora de gonadotropinas y la hormona luteinizante. Se asocia con menor privación estrogénica premenstrual. Si bien dos estudios sugirieron que la bromocriptina podría ser útil para el tratamiento de la MM se requiere mayor investigación. El danazol y el tamoxifeno, agentes antiestrogénicos, podrían ser de ayuda. Sin embargo, los efectos adversos asociados limitan su uso.

Recomendaciones prácticas. Conclusiones

La mayoría de las mujeres con MM evoluciona bien cuando se optimiza el tratamiento sintomático: medicamentos apropiados en las dosis adecuadas, desde el principio del episodio. En casos particulares está indicada la profilaxis perimenstrual; la elección depende de la regularidad del ciclo menstrual, de la presencia de dismenorrea o menorragia y de la necesidad de anticoncepción. Cualquier alternativa profiláctica debe mantenerse durante 3 meses antes de considerar su cambio. Cuando no se obtienen resultados favorables con las distintas opciones, el diagnóstico debe ser reconsiderado y debe recordarse que el uso excesivo de ciertos fármacos (triptanos más de 10 días por mes) puede ser la causa de la cefalea refractaria.

La utilización de sumatriptán en dosis de 50 y 100 mg, el ácido mefenámico en dosis de 500 mg, el rizatriptán en dosis de 10 mg y la combinación de sumatriptán más naproxeno (85/500 mg) cuentan con evidencia de grado B. Lo mismo ocurre para la profilaxis a corto plazo con estradiol transcutáneo (1.5 mg), frovatriptán (2.5 mg dos veces por día) y naratriptán (1 mg dos veces por día), concluye la experta.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123072

3 - Nomograma para Estimar la Probabilidad de Cáncer de Ovario

Lachance J, Choudhri A, Stukenborg G y colaboradores

University of Virginia Health System, Charlottesville, EE.UU.; University of Virginia School of Medicine, Charlottesville, EE.UU.

[A Nomogram for Estimating the Probability of Ovarian Cancer]

Gynecologic Oncology 121(1):2-7, Abr 2011

Los modelos estadísticos para estimar la probabilidad de cáncer de ovario mejoran en forma significativa cuando se incluyen relaciones no lineales para las variables de interés, en este caso la edad y los niveles del CA 125. Los nomogramas creados de esta manera permitirían un mejor asesoramiento de las enfermas y evitarían cirugías innecesarias, entre otros beneficios.

La estimación precisa prequirúrgica de malignidad en las enfermas que presentan masas de los anexos es fundamental para ofrecer la mejor asistencia que incluye, por ejemplo, la derivación a centros especializados en el tratamiento de los tumores ováricos. Otro objetivo fundamental de la evaluación preoperatoria es evitar cirugías innecesarias. De hecho, el

Prostate, Lung, Colon and Ovarian Cancer Screening (PLCO) reveló que se extirpan 20 tumores benignos por cada lesión maligna. En este contexto se han creado numerosos modelos matemáticos para predecir la posibilidad de malignidad, antes de la intervención. Dichos modelos varían significativamente en términos de su complejidad, de los parámetros que incorporan y de la precisión diagnóstica. Para el cáncer de ovario, la mayoría de ellos tiene en cuenta los hallazgos ecográficos, los niveles del CA 125, el estado menopáusico, la edad y el tamaño del tumor. En esta ocasión, los autores describen un nuevo modelo para estimar el riesgo de malignidad sobre la base de la edad, de los hallazgos en el ultrasonido y de la concentración del CA 125. Sin embargo, en el nuevo modelo se combinan funciones e interacciones no lineales que permiten una mejor predicción. El modelo estadístico completo se presenta como un nomograma que puede utilizarse para calcular en forma directa la probabilidad de malignidad, antes de la cirugía.

Pacientes y métodos

Se identificaron todas las mujeres sometidas a ooforectomía entre 2000 y 2007; sólo se incluyeron las pacientes para quienes se dispuso de información ecográfica y sobre los niveles del CA 125, 30 días antes de la cirugía. El puntaje morfológico de los ovarios se calculó con las pautas sugeridas por Depriest y colaboradores: volumen de los ovarios, estructura de la pared del quiste y presencia de tabiques (0 a 4 puntos para cada variable). Los tumores con un bajo potencial de malignidad se analizaron conjuntamente con las lesiones malignas.

Se utilizaron modelos de regresión logística de variables múltiples para estimar la probabilidad de malignidad, mediante dos métodos alternativos. El riesgo se estimó sobre la base de la edad, de los niveles del CA 125 y del puntaje ecográfico. En el primer modelo se asumió una relación lineal (uniforme) para la edad y para el CA 125, mientras que en el segundo modelo se asumieron componentes lineales y no lineales en la relación entre la edad y el CA 125 y la probabilidad de malignidad. Los puntos de inflexión para las funciones polinómicas se establecieron en los percentiles 10, 50 y 90 de la distribución global por edad y por niveles del CA 125. El segundo modelo también contempló la interacción entre el CA 125 y el puntaje morfológico en el ultrasonido. La significación estadística se analizó con pruebas de *chi* cuadrado, mientras que la precisión predictiva se cuantificó con el estadístico *c* y con la R^2 de Nagelkerke. Los resultados se validaron con un método de remuestreo en un modelo de simulación. Finalmente, la ecuación se transformó en un nomograma que permite calcular la probabilidad específica de malignidad para cada enferma.

Resultados

Se identificaron 153 pacientes sometidas a ultrasonido transvaginal y a determinación de los niveles del CA 125 30 días antes de la ooforectomía. El 87% de las enfermas tuvo tumores benignos mientras que en el 13% de las pacientes se diagnosticaron tumores malignos ($n = 20$; 7 de ellos se consideraron con un bajo potencial de malignidad). Trece cánceres eran estadio I o II y 7 eran estadio III o IV. Se comprobaron diferencias significativas en la concentración promedio del CA 125 ($p = 0.0196$) y en la distribución de la puntuación ecográfica ($p = 0.0011$) entre las lesiones benignas y malignas.

En el modelo que sólo consideró los efectos lineales, los niveles del CA 125 y el puntaje ecográfico fueron factores predictivos significativos de malignidad ($p = 0.010$ y $p = 0.0385$, respectivamente). En el segundo modelo, con componentes lineales y no lineales, la edad ($p = 0.0377$) y los

niveles del CA 125 ($p = 0.0341$) fueron factores predictivos de malignidad.

Al analizar el gráfico para la edad se observó un riesgo inferior de cáncer de ovario alrededor de los 47 años; la probabilidad aumentó a edades más bajas y más altas. Por su parte, en el gráfico que consideró los niveles del CA 125, el riesgo de cáncer aumentó sustancialmente entre 0 y 50 U; por encima de dichos valores, la probabilidad de cáncer aumentó a un índice mucho más bajo. La inclusión en el modelo de los componentes e interacciones no lineales se asoció con una mejoría significativa del valor predictivo ($c = 0.837$ a $c = 0.874$; $R^2 = 0.393$ a $R^2 = 0.427$). Las probabilidades estimadas y observadas tuvieron un nivel elevado de concordancia; el error absoluto promedio fue de 0.032. El modelo de variables múltiples con el rendimiento óptimo se utilizó para construir el nomograma en el cual el valor del CA 125 se limitó a un máximo de 50, el cual cae entre la mediana de 11 y la media de 76.6. Todas las enfermas del estudio con valores del CA 125 por encima de 50 tuvieron más del 10% de probabilidad de tener un cáncer de ovario, independientemente de la edad y del puntaje en el ultrasonido. Para un umbral de riesgo del 5%, el modelo se asoció con una sensibilidad del 90% y con una especificidad del 73%.

Discusión

Los avances en los estudios de imágenes han permitido una mayor y mejor detección de las masas anexiales, algunas de las cuales se corresponden con lesiones malignas. Todos los modelos de rastreo aplicados en esta enfermedad se caracterizan por un bajo valor predictivo positivo para la identificación de las lesiones malignas. En consecuencia, muchas enfermas son sometidas a cirugía innecesariamente, sólo para descartar patologías malignas, una conducta que puede asociarse con consecuencias muy desfavorables en términos de la fertilidad en las mujeres jóvenes y con un riesgo innecesario de complicaciones asociadas con la intervención. En diversos trabajos previos se aplicaron análisis de regresión logística de variables múltiples para crear modelos matemáticos que permitan estimar con mayor precisión la posibilidad de malignidad para cada enferma en particular. Sin embargo, en la práctica ninguno de ellos es exacto.

En cambio, el modelo creado por los autores en esta ocasión es más favorable que los anteriores, especialmente porque incluye en el nomograma sólo unas pocas variables fácilmente obtenibles. Por su parte, los resultados de la investigación reflejan que si bien los modelos que contemplan funciones no lineales consisten en ecuaciones complejas, dicha complejidad se reduce considerablemente cuando el modelo se transforma en un nomograma, una representación gráfica simple de la ecuación y del proceso del cálculo. Los nomogramas, añaden los autores, se utilizan cada vez más para estimar la probabilidad de malignidad, de recurrencia y de muerte en el contexto de la evaluación prequirúrgica de pacientes con lesiones de próstata, mama, vejiga y riñón, entre otros tumores. Los nomogramas brindan a los profesionales la posibilidad de realizar una estimación rápida y sencilla en el ámbito primario y tomar decisiones terapéuticas más apropiadas. Cabe destacar que el umbral de riesgo del 5% es subjetivo y tiene interpretaciones diferentes según el profesional que lo evalúa. Sin duda, un médico no especialista decidirá la derivación de la enferma a un ginecólogo mientras que un ginecólogo familiarizado con estas lesiones puede adoptar una conducta conservadora, inclusive con un riesgo del 10%; el oncólogo especialmente entrenado probablemente aceptará hasta un riesgo del 20%, en determinados grupos de enfermas (pacientes de edad avanzada con múltiples enfermedades).

En conclusión, los hallazgos de la investigación indican que

las funciones no lineales mejoran en forma considerable el valor predictivo de los modelos que estiman la probabilidad de malignidad en las mujeres con masas anexiales. Dichas funciones complejas pueden ser perfectamente integradas en un nomograma de fácil aplicación en la clínica. Sin embargo, concluyen los expertos, debido a que el modelo se creó en una única institución todavía no es apto para su uso general. Para ello se requieren estudios en los que participen múltiples centros. Aun así, los resultados preliminares indican claramente que la consideración de la edad y de los niveles del CA 125 como componentes no lineales se asocia con una mejor estimación del riesgo, con consecuencias clínicas indudables: derivaciones oportunas e intervenciones apropiadas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123076

4 - ¿Cuáles son las Pruebas acerca del Papel de los Estrógenos en la Prevención de las Infecciones Urinarias Recurrentes en Mujeres Posmenopáusicas? Revisión Basada en la Evidencia

Leckie K

Hairmyres Hospital, Glasgow, Reino Unido


[What Is the Evidence for the Role of Oestrogen in the Prevention of Recurrent Urinary Tract Infections in Postmenopausal Women? An Evidence-Based Review]

Journal of Clinical Gerontology and Geriatrics 1(2):31-35, Dic 2010

La evidencia disponible no mostró uniformemente que la terapia estrogénica sea eficaz para reducir las infecciones urinarias recurrentes debido a la heterogeneidad de los estudios. No hay pruebas que indiquen los beneficios de los estrógenos vaginales sobre la profilaxis antibiótica y no deben utilizarse como primera opción en lugar de los antibióticos. Los estrógenos vaginales pueden cumplir un papel cuando no es posible la utilización de antibióticos.

Las infecciones urinarias (IU) son las infecciones bacterianas más frecuentes en las mujeres y su frecuencia, al igual que la de bacteriuria aumenta luego de la menopausia. Entre el 10% y el 15% de las mujeres mayores de 60 años tienen IU recurrentes, igual porcentaje tiene bacteriuria en el grupo entre 65 y 70 años, porcentaje que asciende al 20%-50% en las mayores de 80 años. Los factores de riesgo que predisponen a las IU se investigaron en estudios clínicos y epidemiológicos. Entre los factores de riesgo en las mujeres de mayor edad se citan los urogenitales locales y la disfunción del piso pelviano, la deficiencia de estrógenos que predispone a la atrofia urogenital, el volumen residual, el flujo urinario reducido, la cirugía urogenital previa, la incontinencia urinaria y fecal, el prolapso genital y el cistocele. La disfunción del piso pelviano a su vez provoca incontinencia fecal y urinaria. La alteración en el vaciamiento vesical y la disminución en el flujo urinario producen un volumen residual que predispone a las IU.

Además, las mujeres de edad avanzada tienen mayor incidencia de diabetes tipo 2 y menor estado inmunológico. Específicamente, con respecto al papel de los estrógenos en la continencia y la atrofia urogenital, los estrógenos influyen

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

sobre el pH ácido de la vagina. Después de la menopausia, con la disminución de los niveles estrogénicos, se reduce el estímulo sobre el epitelio vaginal, con el consiguiente descenso en el glucógeno vaginal que es el sustrato de los lactobacilos para su conversión a ácido láctico, responsable del ambiente ácido. El descenso de los niveles estrogénicos provoca atrofia del epitelio vaginal, de la uretra y del trigono. Como consecuencia de la alteración de la flora, puede haber colonización de la vagina por gérmenes gramnegativos fecales, que junto con los cambios atróficos de los tejidos urogenitales predispone a las IU ascendentes. Las características clínicas de la atrofia vaginal son sequedad, prurito, irritación y dispareunia; más del 50% de las mujeres mayores de 60 años tiene algún tipo de síntomas urogenitales.

Las IU recurrentes se definen como tres episodios de IU en 12 meses o dos episodios en 6 meses. Se demostró que el tratamiento prolongado con agentes antimicrobianos en dosis bajas reduce la incidencia de IU en mujeres predispuestas; mientras que la terapia de reemplazo hormonal con estrógenos restaura el epitelio vaginal, uretral y del trigono, con la reaparición consiguiente de la flora vaginal normal. Se postula que la terapia estrogénica puede evitar las IU recurrentes al restaurar la flora vaginal normal y el pH ácido, mejorar la atrofia urogenital, el prolapso y el cistocele. Los estrógenos pueden administrarse por vía oral o intravaginal en dosis bajas, pero esta última tiene como ventaja la respuesta urogenital local específica sin proliferación endometrial significativa y menor riesgo de sangrado. Los autores realizaron una revisión bibliográfica con el fin de investigar el papel de los estrógenos en la prevención de las IU recurrentes.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en Medline (1950 a mayo 2009); Embase (1980 a mayo 2009), PubMed y Central. Los criterios de inclusión fueron los estudios aleatorizados y controlados cuyo objetivo principal fue la disminución de las tasas de IU recurrentes con estrógenos orales o tópicos en comparación con placebo u otras intervenciones en mujeres posmenopáusicas. También, se revisaron los metanálisis y reseñas. Cumplieron los criterios de inclusión cinco ensayos clínicos aleatorizados y controlados y dos metanálisis.

Resultados

Uno de los estudios aleatorizados, a doble ciego y controlados por placebo evaluó la aplicación tópica de 0.5 mg de estriol intravaginal en crema comparado con placebo en 93 mujeres posmenopáusicas con IU recurrentes con una edad media de 64.9 años en el grupo de tratamiento activo y de 64.5 años en el grupo placebo. Luego de 8 meses de seguimiento, se constató una reducción de la bacteriuria sintomática y asintomática en el grupo de tratamiento activo. La tasa de IU fue de 0.5 episodios por paciente por año en el grupo de estriol y de 5.9 en el grupo placebo ($p < 0.001$). Después de 4 meses, la probabilidad acumulativa de permanecer libre de IU fue de 0.95 en el grupo de tratamiento activo comparado con 0.30 en el grupo placebo.

Otro estudio aleatorizado, de tipo abierto y de grupos paralelos examinó el efecto de los estrógenos liberados a partir de una formulación en anillo que estuvo colocado durante 36 semanas y se reemplazó a las 12 y 24 semanas. En esta investigación, que incluyó 108 pacientes con menopausia de al menos 2 años de evolución y 3 episodios sintomáticos de IU en los últimos 12 meses, se encontró una disminución en

las tasas de IU en el grupo de tratamiento con estrógenos. La probabilidad acumulativa de permanecer libre de IU al final del estudio fue del 45% en el grupo de terapia estrogénica comparado con el 20% en el grupo control ($p = 0.008$) luego de 9 meses de seguimiento. El 51% de las mujeres en el grupo de estrógenos presentó IU recurrentes en comparación con el 80% en el grupo control durante el período de estudio. No se discriminó el potencial efecto de confusión de la mejoría del prolapso y cistocele con la terapia estrogénica y sólo se consideraron las IU sintomáticas informadas por las participantes.

Otra investigación evaluó el efecto de la terapia estrogénica oral en un diseño a doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos y controlado con placebo. Las participantes se dividieron al azar para recibir 3 mg de estriol oral por día o placebo durante 6 meses, con un período de seguimiento de 6 meses. El 43% de las mujeres del grupo de estrógenos y el 49% del grupo placebo estuvieron libres de IU luego de 6 meses. La terapia con estrógenos orales no redujo la incidencia de síntomas urinarios en comparación con placebo. La tasa de interrupción del tratamiento fue del 30% debido a la comorbilidad y la mortalidad.

Otro estudio aleatorizado y controlado mostró algún beneficio con los estrógenos orales en un grupo de 40 mujeres con una media de edad de 78 años. Las dosis utilizadas fueron de 3 mg por día de estriol durante 8 semanas y luego 1 mg; con un seguimiento de 12 semanas. Se observó una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de tratamiento activo en el segundo período terapéutico. Hubo 6 IU en 5 mujeres en el grupo de estriol oral y 12 en 8 mujeres en el grupo placebo ($p < 0.05$).

Una investigación comparó la administración de estrógenos vaginales y antibióticos como grupo control en un diseño a doble ciego, a doble simulación y aleatorizado en 171 mujeres con una media de edad de 68 años en el grupo de estrógenos y de 66.9 años en el grupo control. Las participantes se dividieron al azar para la colocación de un diafragma vaginal con estriol y cápsulas orales con placebo o diafragma con placebo más nitrofurantoina oral. Se documentaron 1.6 episodios de IU por paciente por año en el grupo de estriol contra 0.6 en el grupo de nitrofurantoina. El 32.6% de mujeres en el grupo de estriol y el 48.2% de nitrofurantoina se encontraron sin bacteriuria al final del estudio.

Con respecto a los metanálisis, uno de ellos evaluó 345 mujeres de cinco estudios aleatorizados y controlados. Los autores resaltaron la dificultad para la comparación de los datos debido a las diferentes preparaciones estrogénicas utilizadas en los ensayos. El análisis mostró una disminución de la *risk ratio* (RR) de 2.51 y la administración vaginal de estrógenos fue más eficaz que el placebo en evitar la recurrencia de las IU. La *Cochrane Collaboration* realizó un metanálisis de 9 estudios con un total de 3 345 mujeres posmenopáusicas. Encontraron una heterogeneidad sustancial entre los ensayos, pero se demostró que los estrógenos orales no redujeron las IU de modo eficaz en comparación con placebo (4 ensayos con 2 798 mujeres, RR 1.08). Los estrógenos vaginales disminuyeron el número de IU en comparación con placebo, aunque el efecto varió según el tipo de estrógeno utilizado y la duración del tratamiento.

La mayoría de los estudios también evaluó la alteración en el pH vaginal y los efectos de los estrógenos orales o vaginales. La administración de estrógenos disminuyó el pH vaginal y promovió la recolonización por lactobacilos. En un metanálisis se demostró una tendencia estadísticamente no significativa hacia la reducción de las IU recurrentes (*odds ratio* 1.16). El ensayo que comparó la administración de estrógenos con nitrofurantoina oral no encontró diferencias en la disminución del pH o en la flora vaginal. En una investigación sueca con



Información adicional en www.siiusalud.com:
otros autores, especialidades en que se clasifican,
conflictos de interés, etc.

41 mujeres mayores internadas, se observó la colonización con lactobacilos luego de 1 mes de tratamiento con estriol oral a 3 mg una vez por día.

Con respecto a los efectos adversos, los estrógenos orales fueron generalmente bien tolerados; aunque hubo más asociaciones que las esperadas con efectos sistémicos como náuseas, sensibilidad mamaria y sangrado vaginal leve. En una reseña sistemática, se encontraron menos efectos adversos en el grupo placebo comparado con el grupo de estrógenos (RR 5.11). Los estrógenos vaginales produjeron irritación, quemazón y prurito vaginal, generalmente leves y autolimitados. No se constataron reacciones sistémicas con la administración vaginal. Se comunicó sangrado vaginal con los anillos impregnados en estrógenos, flujo y necesidad de remoción debido a incomodidad local en tres casos. La eficacia y la seguridad se evaluaron a un año, con una tasa total de eventos adversos del 6% como irritación, úlceras y sangrado vaginal. No obstante, la calificación del dispositivo por las pacientes indicó un alto nivel de satisfacción. En el ensayo que comparó la terapia estrogénica con la antibiótica, las tasas de eventos adversos fueron similares. El grupo de estrógenos presentó efectos adversos locales tales como prurito, quemazón y flujo vaginales; mientras que las reacciones adversas con la nitrofurantoína fueron más generalizadas, como fiebre, neumonitis, trombocitopenia, urticaria y alteraciones gastrointestinales.

Discusión y conclusión

Pocos estudios evaluaron el papel de los estrógenos con relación a las IU. Comentan los autores que la evidencia disponible no mostró uniformemente que la terapia estrogénica sea eficaz en reducir las IU recurrentes debido a la heterogeneidad de los estudios. No hay pruebas que indiquen los beneficios de los estrógenos vaginales sobre la profilaxis antibiótica y no deben utilizarse como primera opción en lugar de los antibióticos. No se probaron beneficios con los estrógenos orales sobre placebo en la reducción de las IU recurrentes; aunque esto puede reflejar la inclusión de estudios con dosis o duración del tratamiento inadecuadas. Además, existe un riesgo potencial a largo plazo de cáncer endometrial con el estriol oral por tiempo prolongado. Por el contrario, los datos mostraron resultados superiores con la administración vaginal de estrógenos; aunque no se ha aclarado el método óptimo de administración y la duración del tratamiento. Los estrógenos vaginales pueden cumplir un papel cuando no es posible la utilización de antibióticos. Las pruebas son más sólidas acerca de los beneficios de las cremas con estrógenos; aunque en las mujeres de edad pueden ser más fáciles de utilizar los diafragmas. Hay datos sólidos acerca de los beneficios de los estrógenos en el tratamiento de la atrofia vaginal y los síntomas urogenitales, especialmente con la administración intravaginal. No hay pruebas que indiquen que los efectos adversos sean menos frecuentes con los estrógenos.

 Información adicional en www.siic.salud.com/dato/resiic.php/123084

5 - Vacuna Tetravalente Recombinante contra los Tipos 6, 11, 16 y 18 del Papilomavirus Humano: Revisión de su Uso en la Prevención de Lesiones Genitales Premalignas, Cáncer Genital y Verrugas Genitales en Mujeres

McCormack P, Joura E

Adis, a Wolters Kluwer Business, Auckland, Nueva Zelanda; Medical University of Vienna, Viena, Austria

[Quadrivalent Human Papillomavirus (Types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil®): A Review of Its Use in the Prevention of Premalignant Genital Lesions, Genital Cancer and Genital Warts in Women]

Drugs 70(18):2449-2474, Dic 2010

De acuerdo con la información disponible, la vacuna tetravalente contra los serotipos 6, 11, 16 y 18 del HPV constituye, junto con los programas de pesquisa, un recurso para reducir el riesgo de verrugas anogenitales, lesiones preneoplásicas y de cáncer asociado con este virus en niñas y mujeres adultas.

Se reconocen al menos 100 serotipos diferentes del virus del papilomavirus humano (HPV). La infección por HPV es una enfermedad de transmisión sexual frecuente; se estima que 35 a 40 tipos de este virus pueden infectar el epitelio cutáneo o mucoso en la región anogenital. El 46% de las mujeres presentan infección cervical por HPV dentro de los primeros 3 años del inicio de la actividad sexual. La mayor parte de las infecciones anogenitales por HPV se resuelven espontáneamente, pero la persistencia de esta infección se asocia con displasia intraepitelial, mientras que unos 15 subtipos de alto riesgo se vinculan con la aparición de cáncer. Se postula que estos tipos de HPV se correlacionan con el 99% al 100% de los tumores de cuello uterino, el 40% de los cánceres vulvares, el 70% de los tumores vaginales, el 85% de los cánceres anales y el 20% a 26% de los tumores de cabeza y cuello.

La infección persistente del cuello uterino por tipos de alto riesgo se vincula con la aparición de lesiones de bajo grado (neoplasia intraepitelial cervical tipo 1 [CIN1]) o de alto grado (CIN2-3), así como de adenocarcinoma *in situ* (AIS). Estas anomalías pueden evolucionar a formas invasoras de cáncer de cuello uterino (CCU).

Se consideran de alto riesgo los serotipos 16 y 18 del HPV, dada su acentuada asociación con el CCU y los cánceres de vulva, vagina, ano, cavidad oral y orofaringe. Por otra parte, si bien los tipos 6 y 11 no suelen vincularse con la aparición de cáncer, constituyen la causa del 90% a 100% de las verrugas anogenitales, las cuales se encuentran coinfectadas por tipos de alto riesgo en el 20% al 50% de los casos.

La asociación entre la infección persistente por HPV y el cáncer anogenital ha motivado la elaboración de vacunas preventivas, conformadas por partículas similares a los virus (VLP). Estas VLP están constituidas por la proteína viral L1 y presentan una estructura geométrica similar a la de los viriones naturales, pero no son infectantes dado que no incluyen ADN viral.

Se dispone en la actualidad de dos formas comerciales: una vacuna bivalente que incluye fragmentos trancos de la proteína L1 de los tipos 16 y 18, por un lado; y una vacuna tetravalente (VT) elaborada con la proteína L1 completa de los tipos 6, 11, 16 y 18. En el presente ensayo, se presenta una revisión de la eficacia, seguridad, tolerabilidad, rentabilidad e inmunogenicidad de la VT, en términos de la prevención de lesiones genitales premalignas, el CCU y las verrugas genitales externas en las mujeres.

Inmunogenicidad

La importancia de los estudios de inmunogenicidad reside en la determinación de la seroconversión inmediata después de la vacunación y en la potencial extrapolación de los datos a grupos de edad en los cuales los ensayos de eficacia podrían resultar inapropiados.

La inmunogenicidad de la VT ha sido evaluada en diversos estudios controlados, aleatorizados y a doble ciego como los protocolos *Females United to Unilaterally Reduce Endo/Ectocervical Disease* (FUTURE) I y II y sus subanálisis. En todos los ensayos, se aplicaron 3 dosis intramusculares en los meses 0, 2 y 6. Los anticuerpos séricos específicos para cada tipo de HPV se determinaron en general mediante radioinmunoensayo, mientras que la presencia de virus en los ensayos se estableció por medio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

En el caso de adolescentes y mujeres de 15 a 26 años, las tasas de seroconversión se estimaron en 99% a 100% un mes después de concluir las tres dosis de vacunación. A partir de ese momento se verificó un descenso esperado de los títulos de anticuerpos, los cuales se estabilizaron a los 24 meses y se mantuvieron estables por al menos 5 años. La respuesta en términos del título de anticuerpos fue mayor en las mujeres con antecedentes de infección natural por HPV y en aquellas con exposición previa al virus (pacientes seropositivas con pruebas de PCR negativas). En un análisis combinado de los datos de ambos estudios FUTURE y de los protocolos V501-007, V501-016 y V501-018, se verificó que la respuesta inmunitaria fue inversamente proporcional a la edad del inicio de la vacunación. Por otra parte, la aplicación de VT se asoció con la presencia de anticuerpos neutralizantes contra tipos no incluidos en la vacuna, debido, entre otros factores, a la homología de la proteína L1 del tipo 18 de HPV con la del tipo 45 del virus.

En relación con las niñas de 9 a 15 años, los índices de seroconversión después de la aplicación del esquema de tres dosis de VT fueron superiores al 99.6% para los cuatro tipos de HPV. Asimismo, la inmunogenicidad de la VT no resultó inferior en preadolescentes en comparación con las mujeres adultas. Se ha confirmado que la respuesta inmunitaria persistió por al menos un año para los cuatro tipos incluidos en la VT.

En otro orden, en pacientes de 24 a 45 años, las tasas de seroconversión determinadas después de un mes de la finalización del esquema de vacunación se estimaron en 97% a 99%. Los niveles obtenidos fueron similares para los subgrupos de mujeres de 24 a 34 años y de 35 a 45 años.

Se señala que la coadministración de una vacuna recombinante contra la hepatitis B no parece interferir con la respuesta inmunitaria al HPV. El mismo fenómeno se ha descrito para el uso simultáneo de la vacuna combinada contra difteria, tétanos, poliovirus y *Bordetella pertussis*, así como con la vacuna conjugada tetravalente contra meningococo.

La inmunogenicidad de la VT ha sido comparada con la vacuna bivalente contra el HPV en un estudio de observación. Si bien la vacuna bivalente se asoció con títulos de anticuerpos más elevados en un ensayo de neutralización de pseudoviriones, no se reconoce en la actualidad una correlación entre estos títulos y la eficacia clínica.

Eficacia preventiva

Se dispone de estudios clínicos en los cuales se ha evaluado la eficacia de la VT en la prevención de la displasia, el CCU

y los cánceres de vagina y vulva, así como de las verrugas genitales, en mujeres de distintos grupos etarios. En estos ensayos participaron pacientes sanas, no embarazadas y sin antecedentes de verrugas genitales o citología vaginal alterada. Las mujeres recibieron tres dosis de VT o de placebo en los meses 0, 2 y 6. Los criterios principales de valoración difirieron entre los diferentes estudios. En el estudio FUTURE I se consideró la incidencia de afeción genital externa y de lesiones cervicales (CIN1-3, AIS o CCU relacionado con un tipo de HPV incluido en la vacuna). Para este protocolo, la eficacia se calculó en 100% para ambos parámetros en términos de los cuatro tipos incluidos en la vacuna. En relación con el estudio FUTURE II, se evaluaron los CIN2, CIN3, AIS o CCU invasor relacionado con los tipos 16 y 18 del virus. En este caso, la eficacia de la CT se estimó en 98%. En el ensayo V501-007, de fase II, se prefirió un criterio combinado (infección persistente o enfermedad genital externa). En este estudio, la eficacia de la VT se estimó en 96% después de 5 años de seguimiento.

Por otra parte, en un análisis combinado de los datos de los estudios V501-007, V501-005 y ambos ensayos FUTURE (n = 20 583), la eficacia de la VT para la prevención de lesiones de alto grado (CIN2 o superiores) asociadas con los tipos 16 y 18 de HPV durante 3 años se estimó en 44% en un modelo por intención de tratar (IDT) y en 99% en un modelo por protocolo (PP). Además, en la evaluación de los datos de los tres estudios con niñas y mujeres jóvenes, la VT se vinculó con una eficacia del 100% (PP) y del 79% (IDT) en la prevención de las lesiones vulvares y vaginales de alto grado asociadas con los cuatro tipos de HPV después de una media de seguimiento de 42 meses. En una evaluación prolongada durante más de 5 años, no se observaron casos de lesiones genitales externas en las participantes del ensayo de fase II que recibieron VT. En las mujeres de mayor edad que integraron el estudio V501-019, la eficacia de la VT en la prevención de todas las lesiones externas y todas las variantes de CIN se estimó en 82% en pacientes sin antecedentes de infección y en 30% en un modelo por IDT.

Los autores acotan que la VT se asoció con beneficios en términos de la prevención de las lesiones genitales externas y de CIN-2 o superior en las mujeres con PCR o anticuerpos positivos, si bien agregan que no fue eficaz en pacientes con infección activa por los tipos de HPV incluidos en la vacuna.

Además, en un análisis de los datos combinados de los distintos estudios, se verificó que, en comparación con el placebo, la VT redujo la incidencia de CIN1-3 y AIS atribuidos a 10 tipos de HPV no incluidos en la formulación de la vacuna. Esta protección cruzada fue más frecuente para los casos de infección persistente por HPV-31 y para los CIN-1 o superiores asociados con HPV-59.

Seguridad y tolerabilidad

Estos parámetros se evaluaron en distintos estudios clínicos. La VT se caracterizó por buenos niveles de tolerabilidad en estos ensayos. Los efectos adversos más frecuentes incluyeron las infecciones en el sitio de aplicación, la fiebre y el dolor en la extremidad de inoculación. En un análisis combinado de cinco estudios clínicos con 21 464 pacientes de ambos sexos de 9 a 26 años, sólo 42 participantes interrumpieron el esquema de vacunación por efectos adversos, de los cuales 17 se consideraron como asociados a la inmunización. No se reconocieron diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos graves entre los pacientes que recibieron placebo o vacuna.

La incidencia de reacciones en el sitio de aplicación (dolor, tumefacción, edema) fue significativamente superior a la descrita que los participantes que emplearon placebo



Información adicional en www.sicisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

con contenido salino o de aluminio. Las formas graves de este efecto adverso también fueron significativamente más frecuentes entre los individuos que recibieron VT. El antecedente de infección por HPV no se asoció con una mayor probabilidad de efectos adversos ante la aplicación de la VT. Por otra parte, la administración concomitante de otras vacunas no se vinculó con un incremento de la incidencia o de la gravedad de las reacciones adversas.

Entre junio de 2006 y diciembre de 2008 se recibieron en Estados Unidos 12 424 informes con 46 932 códigos de efectos adversos vinculados con la VT, la cual fue la única vacuna utilizada en el 80% de los casos (n = 9 910). La mayor proporción de informes por cada 100 000 dosis correspondía a síncope, reacciones en el sitio de aplicación, mareos, náuseas y cefalea. Se describieron 32 fallecimientos y 740 reacciones adversas graves no letales. De acuerdo con los autores, no se ha demostrado una asociación causal entre la VT y los efectos adversos graves informados al sistema estadounidense de control de vacunas.

Farmacoeconomía, dosis y administración

Los parámetros farmacoeconómicos de la vacunación con VT se han evaluado en numerosos estudios completos de rentabilidad. Si bien se reconocen las diferencias entre los distintos modelos de análisis y entre los programas de evaluación y pesquisa de cada nación, la vacunación de las niñas de 12 años constituye un contexto rentable en comparación con la sola pesquisa de estas pacientes. En la mayor parte de los modelos de análisis, la potencial aplicación de un refuerzo a los 10 años podría asociarse también con adecuada relación entre los beneficios obtenidos y los costos. Mientras que las campañas de vacunación destinadas a la inclusión de pacientes no vacunadas de hasta 18 años se vincularían con índices apropiados de rentabilidad, la extensión de estos programas a mujeres de hasta 26 años podría resultar menos rentable en términos de los umbrales habituales de costos. Los investigadores recuerdan que la eventual inclusión de la efectividad de la prevención de otras neoplasias (ano, cavidad bucal, orofaringe) podría asociarse con un incremento de la rentabilidad de los programas de vacunación contra el HPV.

Se recuerda que, en la Unión Europea, la VT se encuentra aprobada para la prevención de lesiones genitales premalignas, el CCU y los condilomas acuminados relacionados con tipos específicos de HPV, a partir de los 9 años de edad. La indicación se fundamenta en la eficacia preventiva probada en mujeres de 16 a 45 años y en la demostración de inmunogenicidad en sujetos de ambos sexos de 9 a 15 años. En Estados Unidos, la VT está aprobada para su aplicación en individuos de 9 a 26 años para la prevención de lesiones genitales atribuidas a los tipos 6 y 11 (en varones) y la prevención de lesiones genitales preneoplásicas, cáncer y verrugas genitales por HPV de tipos 6, 11, 16 y 18 (en mujeres).

El esquema recomendado consiste en la aplicación intramuscular de tres dosis de 0.5 ml en los meses 0, 2 y 6. La vacuna debe evitarse en el embarazo y la lactancia, mientras que no se considera una herramienta de tratamiento en el marco de la infección activa por HPV o en presencia de enfermedades asociadas con el virus.

De esta manera, los expertos concluyen que la VT de origen recombinante contra los tipos 6, 11, 16 y 18 de HPV constituye, junto con los programas de pesquisa, un recurso para reducir el riesgo de verrugas anogenitales, lesiones preneoplásicas y de cáncer asociado con HPV.

6 - Uso de Agentes Antibacterianos durante la Lactancia: Parte 2: Aminoglucósidos, Macrólidos, Quinolonas, Sulfonamidas, Trimetoprina, Tetraciclinas, Cloranfenicol, Clindamicina y Metronidazol

Chin K, McPherson III C, Mactal-Haaf C

University of Illinois at Chicago, Chicago, EE.UU.

[Use of Anti-Infective Agents During Lactation: Part 2 - Aminoglycosides, Macrolides, Quinolones, Sulfonamides, Trimethoprim, Tetracyclines, Chloramphenicol, Clindamycin, and Metronidazole]

Journal of Human Lactation 17(1):54-65, Feb 2001

En este artículo se analiza el uso de diversos agentes antibacterianos durante la lactancia como los aminoglucósidos, los macrólidos, quinolonas, sulfonamidas, tetraciclinas, cloranfenicol, clindamicina y metronidazol.

Diversos antibióticos se excretan en la leche materna, por lo cual es muy importante la elección del antibiótico adecuado para la madre y que tenga riesgos mínimos para el niño. Este artículo es el segundo de una serie de tres partes que analizó el uso de los agentes antibacterianos durante la lactancia. Se revisó la información general con respecto a su uso, los efectos adversos comunes y se elaboró una tabla con datos sobre las concentraciones del antibiótico en la leche, la relación leche/plasma y otras propiedades farmacocinéticas que puede ser útil para elegir los antibióticos considerados seguros tanto para la madre que amamanta como para su hijo.

Aminoglucósidos

Los aminoglucósidos se utilizan para el tratamiento de las infecciones causadas por bacterias gramnegativas como *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca* y *Pseudomonas aeruginosa*; estafilococos y algunas micobacterias. Las drogas de esta clase comprenden amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomycin y tobramicina. Estos antibióticos tienen una estructura polar, con mala penetración a través de las membranas biológicas y mala absorción oral; aunque se alcanzan niveles séricos terapéuticos con la administración parenteral. Los aminoglucósidos generalmente se utilizan en combinación con los betalactámicos. La mala absorción oral de algunos de los aminoglucósidos se aprovecha para la acción local sobre el tracto gastrointestinal como en el caso de la kanamicina y neomicina preoperatorias. La gentamicina, la tobramicina y la neomicina se encuentran en preparados oftalmológicos. Con estas preparaciones no se documentaron efectos adversos sistémicos. La tobramicina también está disponible por vía inhalatoria en pacientes con fibrosis quística y su biodisponibilidad sistémica es baja. La neomicina puede administrarse por vía oral o tópicamente como enema de retención.

Los efectos adversos asociados con los niveles terapéuticos de los aminoglucósidos comprenden nefrotoxicidad, ototoxicidad y, raramente, bloqueo neuromuscular.

Los aminoglucósidos se excretan en muy bajas concentraciones en la leche materna y la absorción oral es mala, por lo que no son esperables efectos adversos sistémicos en los niños amamantados.

Macrólidos

La eritromicina es la droga prototipo de los macrólidos. Es de elección para las infecciones provocadas por *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*, *Bordetella pertussis* y *Chlamydia trachomatis*. Otras indicaciones son las neumonías producidas por estreptococos sensibles a penicilina como neumococo y *Staphylococcus aureus*; también es útil contra

algunas bacterias gramnegativas como *Neisseria meningitidis* y gonococo, *B. pertussis*, *Campylobacter jejuni* y *Moraxella catarrhalis*. En cambio, su actividad contra *Haemophilus influenzae* es escasa. La eritromicina es una alternativa segura a la tetraciclina en las embarazadas con infección pelviana por clamidias y en los pacientes alérgicos a la penicilina.

Los nuevos macrólidos, derivados semisintéticos, tienen ventajas sobre la eritromicina, como un mejor perfil de efectos adversos, el aumento en el espectro de actividad y el menor riesgo de interacciones medicamentosas. La claritromicina y la azitromicina tienen mayor actividad con *H. influenzae* y son más eficaces en el tratamiento y profilaxis de *Mycobacterium avium intracellulare*. La claritromicina se utiliza en los regímenes combinados para la erradicación de *Helicobacter pylori*.

La claritromicina, la azitromicina y la roxitromicina tienen mayor estabilidad en medio ácido gástrico y, por ende, mejor absorción y posibilidad de que los niños amamantados absorban un mayor porcentaje de estas drogas.

Las reacciones adversas más frecuentes con los macrólidos, especialmente la eritromicina, son las gastrointestinales, como náuseas, vómitos y diarrea. Se observan menos efectos adversos con la claritromicina y la azitromicina. Ambas drogas se distribuyen ampliamente en los tejidos corporales con concentraciones que exceden los niveles plasmáticos. Dado que las concentraciones plasmáticas de azitromicina disminuyen rápidamente después de la última dosis, la cantidad de droga en un niño amamantado es insignificante. Los lactantes pueden tener hipoclorhidria y mayor absorción de bases débiles como los macrólidos.

En lactantes tratados con eritromicina se comunicó estenosis del píloro y hay un caso informado en un niño amamantado. La eritromicina tópica se considera generalmente segura; aunque se documentó aumento de la motilidad gastrointestinal en los neonatos que recibieron profilaxis contra las infecciones oculares por clamidia con eritromicina oftálmica en ungüento.

La eritromicina y la claritromicina, en menor magnitud, pueden inhibir el metabolismo de diversas drogas por el sistema enzimático citocromo P450, con potencial toxicidad en los lactantes tratados con drogas tales como cafeína y teofilina. Las concentraciones de digoxina pueden aumentar debido a la inhibición de las bacterias que metabolizan la digoxina en el intestino grueso. No se demostraron interacciones significativas con la azitromicina.

Cuando se selecciona un agente antimicrobiano para las mujeres que amamantan deben tenerse en cuenta las propiedades físicas. El aumento en la unión a proteínas (claritromicina) y la menor absorción oral (azitromicina) pueden disminuir la absorción en el lactante. Los pesos moleculares y el pH básico de la mayoría de los macrólidos pueden favorecer el pasaje a la leche materna. No obstante, debido al perfil de efectos adversos favorable, la administración a la madre de dosis terapéuticas de macrólidos no conlleva un riesgo grave para los niños amamantados.

Quinolonas

Las quinolonas como el ácido nalidíxico sólo son eficaces en las infecciones genitourinarias y gastrointestinales, con una actividad principal contra las bacterias aerobias gramnegativas; mientras que las quinolonas nuevas (ciprofloxacina, gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, norfloxacina, ofloxacina, trovafloxacina entre otras) tienen un espectro antibacteriano más amplio. Las fluoroquinolonas

son activas contra los cocos aerobios grampositivos, los bacilos gramnegativos, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, especies de *Legionella*, *M. pneumoniae* y *C. pneumoniae*. La ofloxacina, la levofloxacina y la trovafloxacina tienen mayor actividad contra neumococo, inclusive las cepas resistentes a penicilina. La ciprofloxacina es el agente más potente contra *P. aeruginosa*; pero no es activa contra *S. aureus* y neumococo. La trovafloxacina es la droga más activa contra anaerobios. Las fluoroquinolonas, excepto la norfloxacina tienen buena penetración tisular, especialmente en mucosa bronquial, pulmón, vesícula, riñón, próstata, tracto genital y hueso.

Las fluoroquinolonas son generalmente bien toleradas. Los efectos adversos más frecuentes son los gastrointestinales (5%); mientras que otros son las reacciones alérgicas y la fotosensibilidad. La trovafloxacina se asoció recientemente, aunque raramente, con casos mortales de toxicidad hepática.

La biodisponibilidad oral de las fluoroquinolonas es buena (excepto norfloxacina), la unión a proteínas es baja y la penetración tisular es buena (excepto norfloxacina) lo cual aumenta la probabilidad del pasaje a la leche materna. Las formulaciones tópicas de ciprofloxacina, norfloxacina y ofloxacina tienen una absorción sistémica mínima.

El uso de las fluoroquinolonas en los niños es limitado debido al potencial para inducir artropatía en animales jóvenes y se han contraindicado en niños, adolescentes, embarazadas y durante la lactancia. Sin embargo, durante los últimos 10 años, las fluoroquinolonas se utilizaron en los pacientes pediátricos en situaciones donde eran la única opción frente a infecciones producidas por gérmenes multiresistentes como en la fibrosis quística, infecciones urinarias, entéricas y óticas crónicas. Su uso prolongado fue bien tolerado y no se documentó condrotoxicidad en los niños.

Sulfonamidas y trimetoprima

Las sulfonamidas se utilizan para el tratamiento de las infecciones provocadas por las bacterias aerobias gramnegativas y grampositivas. Están disponibles en formulaciones tópicas, oftalmológicas, orales y parenterales. Los efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales, hipersensibilidad, erupción, supresión de la médula ósea y anemia megaloblástica.

Hay controversias acerca del uso de las sulfonamidas durante el período neonatal. En general, las sulfonamidas tienen elevada unión a proteínas, principalmente a la albúmina, por lo cual compiten por los sitios de unión con la bilirrubina, desplazándola. El incremento de los niveles circulantes de bilirrubina puede ocasionar kernicterus. Por ello, las sulfonamidas sistémicas están contraindicadas en prematuros y menores de 2 meses y en lactantes con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa por el riesgo de anemia hemolítica.

La elevada unión a proteínas de las sulfonamidas limita la cantidad de droga libre que pasa a la leche materna, lo que explica que se encuentre en bajas concentraciones; a pesar de que estas drogas son lipófilas y difunden pasivamente a través de las membranas biológicas. La absorción intestinal es rápida, con excepción de la sulfasalazina. Si bien, la capacidad de unión a proteínas de las distintas sulfonamidas es variable (oscila entre el 32% y el 90%), lo que preocupa es el desplazamiento de la bilirrubina de las proteínas. Todas las sulfonamidas desplazan la bilirrubina de los sitios de unión a proteínas, aunque en grados variables; la sulfasalazina lo hace en mayor grado. No obstante, dada la mala absorción intestinal de la sulfasalazina, las concentraciones en sangre materna son bajas y los niveles en leche materna no son suficientes como para ocasionar el desplazamiento de la bilirrubina



Información adicional en www.sicisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

en los niños amamantados. El sulfisoxazol puede desplazar significativamente la bilirrubina de la albúmina, pero esto no se produce con concentraciones séricas inferiores a 50 µg/ml, nivel superior al alcanzado en la leche materna. De todas las sulfonamidas, la sulfadiazida y sulfanilamida tienen menos probabilidad de desplazar la bilirrubina. Si bien los datos en seres humanos son limitados, las concentraciones terapéuticas de sulfametoxazol y trimetoprima en los neonatos no parecen desplazar la bilirrubina de los sitios de unión a la albúmina. No hay datos publicados de efectos adversos en los neonatos amamantados con el uso de preparaciones tópicas u oftálmicas de sulfonamidas. En general, el uso materno de sulfonamidas se considera seguro para los neonatos sanos amamantados, dado el escaso pasaje a la leche materna; pero deben usarse con precaución cuando se amamanta a los niños enfermos, prematuros, con deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa o hiperbilirrubinemia. La trimetoprima pasa a la leche materna en bajas concentraciones, pero no se documentaron efectos adversos. La *American Academy of Pediatrics* (AAP) considera la trimetoprima en combinación con sulfametoxazol compatible con la lactancia materna.

Tetraciclinas

Las tetraciclinas son activas contra diversas bacterias gramnegativas y grampositivas; aunque se usan principalmente para el tratamiento de las infecciones causadas por gérmenes atípicos como micoplasma y rickettsias y las enfermedades de transmisión sexual provocadas por clamidias y la sífilis. Los efectos adversos más frecuentes son la intolerancia gastrointestinal, la fotosensibilidad, la tinción de los dientes, la hepatotoxicidad y la nefrotoxicidad. Las tetraciclinas tienen gran afinidad por los cationes divalentes como el calcio y deben administrarse alejadas por lo menos 2 horas de los lácteos, antiácidos o productos que contienen hierro, que pueden disminuir su absorción. Están contraindicadas durante el embarazo y los niños menores de 8 años porque se asociaron con disminución en el crecimiento óseo y decoloración dental permanente. Debido a que las tetraciclinas se unen al calcio en la leche materna, no habría riesgo de absorción oral en el niño amamantado. Sin embargo, la doxiciclina y la minociclina tienen menor afinidad por el calcio comparado con las tetraciclinas antiguas y mayor riesgo de absorción oral. Las tetraciclinas no están contraindicadas durante la lactancia, pero no se recomiendan ya que existen otras drogas con similar actividad y mejor perfil de seguridad.

Miscelánea

Cloranfenicol

Debido a su perfil desfavorable de efectos adversos, el cloranfenicol ha caído en desuso a pesar de su actividad de amplio espectro. El cloranfenicol se asoció con un aumento en 13 veces del riesgo de anemia aplásica, que no parece estar relacionada con la dosis; supresión de médula ósea; neuritis óptica; neuropatía periférica, cefaleas, confusión y trastornos gastrointestinales. El síndrome del bebé gris (distensión abdominal, vómitos, cianosis, respiración irregular, flaccidez y colapso circulatorio), que afecta principalmente a neonatos, se describió con el uso del cloranfenicol en forma relacionada con la dosis y puede ser mortal. El cloranfenicol puede reducir la síntesis de vitamina K; así como causar interacciones medicamentosas a nivel del sistema enzimático citocromo P450.

El cloranfenicol es altamente soluble en lípidos y se distribuye ampliamente en los líquidos corporales como el sistema nervioso central y la leche materna. Las preparaciones oftalmológicas no alcanzan concentraciones sistémicas

cuantificables. La AAP no contraindica el cloranfenicol durante la lactancia, aunque sugiere precaución y debe indicarse solamente en pacientes con infecciones graves o con fracaso de otras terapias antibacterianas debido a los efectos adversos potencialmente mortales y su pasaje a la leche materna. Las recomendaciones acerca del uso de cloranfenicol tópico son menos claras; pero deben evitarse en madres con factores de riesgo para discrasias sanguíneas.

Clindamicina

La clindamicina es activa contra la mayoría de los gérmenes anaerobios y aerobios grampositivos, excepto enterococos y *S. aureus* resistente a meticilina. Las preparaciones tópicas se utilizan para el tratamiento del acné y la rosácea y las intravaginales para la vaginosis bacteriana.

La absorción de la clindamicina es rápida y casi completa luego de la administración oral. No debe utilizarse en combinación con macrólidos o cloranfenicol por interferencia competitiva en el metabolismo. Los efectos adversos más frecuentes comprenden náuseas, vómitos, flatulencias y diarrea; la incidencia de colitis por *Clostridium difficile* inducida por clindamicina oscila entre el 0.01% y el 10%. No hay datos publicados con respecto al uso de clindamicina tópica en madres que amamantan y sus efectos se desconocen. La AAP considera la clindamicina segura en la lactancia, a pesar de que pasa a la leche humana.

Metronidazol

El metronidazol es activo contra la mayoría de las bacterias anaerobias gramnegativas y algunas grampositivas; *H. pylori* y algunos protozoos. Las preparaciones tópicas se utilizan para el tratamiento del acné y la rosácea y las intravaginales para la vaginosis bacteriana.

La absorción del metronidazol es rápida y casi completa y penetra bien en todos los tejidos. Pasa rápidamente a la leche materna luego de la administración sistémica. Los efectos adversos frecuentes son náuseas, diarrea, boca seca, estomatitis y gusto metálico. Puede producir reacción tipo disulfiram cuando se ingiere con alcohol. Menos frecuentemente provoca convulsiones, disfunción cerebelosa y neuropatía periférica. Las altas dosis en ratas fueron carcinogénicas y mutagénicas; pero no hay datos en seres humanos.

Debido al potencial carcinogénico del metronidazol, la AAP indica precaución cuando se administra en forma sistémica en mujeres en período de lactancia. No hay datos con respecto a las preparaciones tópicas o intravaginales.



+ Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123089

7 - Tumores Ováricos en el Embarazo: Una Revisión de la Literatura

Aggarwal P, Kehoe S

Churchill Hospital, Oxford, Reino Unido

[*Ovarian Tumours in Pregnancy: A Literature Review*]

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 155(2):119-124, Abr 2011

Aunque casi todos los tumores ováricos que se detectan durante el embarazo son benignos y desaparecen espontáneamente, algunos persisten o presentan indicios de progresión por lo que deben ser extirpados. El ultrasonido es muy útil para identificar las lesiones y los hallazgos sugestivos de malignidad.

En los últimos años, la detección de masas en los ovarios en las embarazadas ha aumentado como consecuencia de los controles ecográficos más tempranos. Casi todos los tumores de ovarios que aparecen durante la primera etapa de la gestación son lesiones benignas que remiten espontáneamente. Las masas que persisten o que se detectan durante el segundo trimestre suelen ser extirpadas con la finalidad de evitar la torsión y la ruptura durante el embarazo o la obstrucción durante el trabajo de parto. Además, la extirpación permite efectuar el diagnóstico histopatológico preciso, señalan los autores. La incidencia estimada del cáncer de ovario en el embarazo es baja, de 1 en 12 000 a 1 en 47 000. Aun así, representa el segundo tumor ginecológico más frecuente de la gestación. En esta ocasión, los expertos realizan una revisión de los tumores de ovario diagnosticados durante la gestación.

Métodos

Los artículos se identificaron a partir de una búsqueda en Medline desde 1984 hasta 2009. Se encontraron 33 estudios, seis de ellos prospectivos, y el resto, de diseño retrospectivo. Se tuvieron en cuenta el tipo de tumor, el momento del diagnóstico, los síntomas durante el embarazo, el abordaje terapéutico y la evolución de la gestación.

Resultados

La prevalencia de masas de los anexos fue de 1/76 a 1/2 328 embarazos; los trabajos que sólo se basaron en el ultrasonido para la detección de las lesiones oválicas refirieron una incidencia más alta, de 1/19 a 1/88. El 2.15% al 13.5% de las lesiones fueron cánceres o tumores con bajo potencial de malignidad (BPM). En los estudios que sólo comunicaron los tumores malignos, la incidencia fue de 0.073 a 0.11 casos por 1 000 nacimientos. Los trabajos con ultrasonido revelaron una incidencia más baja de lesiones malignas, de 0% a 3.6%.

El primer trimestre del embarazo (T1) se extendió hasta las 12 semanas; el segundo (T2) transcurrió entre las semanas 13 y 28 y el tercero (T3), entre las semanas 29 y 42. Los trabajos se clasificaron en cuatro grupos: 1) estudios que abarcaron todas las enfermas con masas anexiales detectadas durante el embarazo; 2) trabajos que sólo incluyeron las enfermas sometidas a cirugía; 3) investigaciones que compararon la cirugía abierta con la laparoscopia y 4) estudios en los que el tumor se encontró en forma accidental durante la cesárea.

Primer grupo

Diez trabajos incluyeron pacientes en quienes los tumores ováricos se detectaron durante el embarazo; cuatro fueron prospectivos y seis tuvieron un diseño retrospectivo. Se

evaluaron lesiones ≥ 3 cm; ≥ 4 cm, ≥ 5 cm, ≥ 6 cm o de cualquier tamaño. Los diez estudios abarcaron en total 940 enfermas; sólo cuatro de ellos comunicaron la edad gestacional en el momento del diagnóstico (entre las semanas 4 y 41). Nueve estudios refirieron el número de casos según el trimestre del embarazo: el 19.6% de los tumores se diagnosticó en T1; el 9.3% se detectó en T2, mientras que el 19.4% se encontró en T3; el 1.8% de las lesiones se identificó después del parto. La mayoría de los tumores se identificó en la primera mitad de la gestación (el 49.8% se detectó en el primero y segundo trimestre).

El 65.4% de las pacientes (529 de 809) no refirió ningún síntoma en asociación con el tumor; el 16.8% refirió dolor y el 9% presentó otras manifestaciones como hemorragia, obstrucción o ruptura. El índice de torsión fue del 3% al 27.7% con un índice acumulado del 8% (n = 65).

En los cuatro estudios prospectivos con ultrasonido, el 69.4% de las lesiones remitió en forma espontánea (264 de 380); 44 pacientes (11.5%) debieron ser sometidas a cirugía de urgencia o programada durante el embarazo. En las mujeres restantes se realizó cirugía o aspiración después del parto. El abordaje quirúrgico consistió en la extirpación del quiste, en la salpingooforectomía o en la extirpación pélvica completa, según la naturaleza del tumor.

En el 30.7% de las pacientes de los trabajos retrospectivos (172 de 560), los quistes remitieron espontáneamente; en el 31.7% de las enfermas se efectuó cirugía programada y en el 37.5% de los casos se debió efectuar cirugía de urgencia.

Para un total de 548 quistes eliminados se dispuso de información histopatológica; el 3.1% y el 2.5% de las lesiones fueron tumores ováricos con BPM y tumores malignos, respectivamente. Los tumores malignos correspondieron a cistoadenocarcinomas mucinosos, tumores de Brenner, cistoadenocarcinomas serosos, carcinoma de células embrionarias, tumores endodérmicos, adenocarcinomas endometrioides o tumores mixtos de células germinales. Las lesiones complejas, las proyecciones papilares, la presencia de partes sólidas, los bordes irregulares, la ascitis, la vascularización irregular y el aumento del tamaño fueron parámetros predictivos de malignidad. Los tumores benignos más frecuentes fueron los dermoides (34.6% de los casos) y los cistoadenomas (23.5% de las lesiones).

Segundo grupo

Se identificaron 17 estudios (dos de ellos prospectivos) que sólo incluyeron pacientes sometidas a cirugía durante el embarazo o el puerperio, con un total de 1 203 casos. Doce estudios incluyeron 925 enfermas con lesiones benignas y malignas; la edad gestacional promedio en el momento del diagnóstico fue de 5 a 42 semanas. En el 35.5% de los casos, las lesiones se detectaron en T1; en el 12.3% de las mujeres se descubrieron en T2 y en el 36.9% de los casos, en T3 o en el momento de la cesárea; el 13.3% de los tumores se detectó luego del parto. Nuevamente, la mayoría de los tumores se encontró en la primera mitad de la gestación. Entre las 825 mujeres de once trabajos, el 79.1% no presentó síntomas, el 18.4% tuvo dolor agudo y el 1.2% presentó otras manifestaciones clínicas. El índice acumulado de torsión en 632 pacientes fue del 14.2%. La edad gestacional promedio en el momento de la cirugía fue de 4 a 41 semanas; el 19.7% de las mujeres fue operado en T1; el 38.1% fue intervenida en T2 y el 33.4% fue sometido a cirugía en T3 o en el momento de la cesárea; en el 9.1% de los casos, la intervención se realizó después del parto. El 2.1% de los tumores tuvo BPM mientras que en el 3.2% de las pacientes, las lesiones fueron malignas. Globalmente, el índice de evolución fetal adversa fue del 10%.

Los cinco trabajos que sólo analizaron los tumores malignos incluyeron 272 casos; el 8%, 7.3% y 24.2% se diagnosticaron en T1, T2 y T3, respectivamente. El 26.8% se detectó luego del parto. La mayoría de las lesiones se descubrió en la primera mitad del embarazo. Para 167 enfermas se dispuso de información sobre el estadio FIGO: el 80.8% fue estadio I; el 5.4% se halló en el estadio II; el 9.6% fue estadio III y el 1.7% estaban en estadio IV. Por lo tanto, añaden los autores, a diferencia de lo que ocurre con los tumores que se diagnostican fuera del embarazo, la mayoría de las masas que se descubren durante la gestación corresponde a lesiones tempranas.

El 57.1% de las enfermas presentó una masa abdominal; el 25.7% no refirió síntomas, el 8.5% tuvo dolor y el 17.1% presentó ascitis y otros síntomas constitucionales. El dolor fue el síntoma más infrecuente en las enfermas con tumores malignos.

En el 24.2% de las mujeres, la cirugía se efectuó en T1; en el 27.1%, la intervención se practicó en T2; en el 28.5%, en T3 o en el momento de la cesárea, mientras que en el 20% de los casos, la cirugía se llevó a cabo después del parto. El 48.1% de los tumores fue de BPM, el 24.6% fueron tumores de células germinales, el 21.6%, cánceres ováricos epiteliales y el 5.5% fue de otra naturaleza, por ejemplo, pseudomixomas. Seis pacientes recibieron quimioterapia durante la gestación, sin efectos adversos.

Tercer grupo

Cuatro estudios incluyeron únicamente enfermas sometidas a cirugía laparoscópica y en dos se comparó la laparoscopia con la cirugía abierta. La edad gestacional promedio en el momento del diagnóstico y de la intervención fue de 5 a 25 semanas y de 4 a 33 semanas, respectivamente. El 41.9% de los procedimientos obedeció a persistencia o agrandamiento de los quistes, el 41.2% se efectuó por dolor y el 16.9% de las intervenciones se llevó a cabo en pacientes asintomáticas. El índice de torsión fue del 26.4%.

La cirugía fue conservadora en todos los casos; en el 1.8% de las mujeres se debió realizar laparotomía. El 98% de las lesiones fue de naturaleza benigna. Se registraron 16 nacimientos pretérmino, 8 abortos espontáneos y dos interrupciones terapéuticas de la gestación. Cinco neonatos presentaron malformaciones congénitas y se produjo una muerte intrauterina. No se comprobaron diferencias significativas entre la laparoscopia y la laparotomía en términos de la evolución obstétrica.

Cuarto grupo

Dos trabajos comunicaron enfermas con lesiones de los anexos, detectadas durante la cesárea; el 30% de las lesiones fueron quistes dermoides y el 21.3%, cistoadenomas.

Discusión

Por ahora no se dispone de recomendaciones específicas para el tratamiento de los tumores de ovario que se diagnostican durante la gestación. Algunos grupos son partidarios de la extirpación en el segundo trimestre mientras que otros especialistas optan por una conducta conservadora sobre la base de que la mayoría de dichas lesiones remite espontáneamente. El ultrasonido es de indudable ayuda en este sentido ya que algunos hallazgos ecográficos son altamente sugestivos de malignidad y avalan conductas más agresivas.

En la presente revisión se incluyen más de 2 500 embarazos con lesiones anexiales. La prevalencia de masas en los anexos fue de 1 en 76 a 1 en 2 358 y entre el 50% y el 80% se detectaron en los dos primeros trimestres del embarazo. El 65% al 80% de las pacientes no refirió síntomas específicos. Sin embargo, las masas abdominales sintomáticas fueron más

frecuentes en las enfermas con tumores malignos (> 50%) y sólo una cuarta parte de estas mujeres fue asintomática.

En las enfermas sometidas a tratamiento conservador se comprobó remisión espontánea de las lesiones en el 70% y en alrededor del 30% de los casos en los estudios prospectivos y retrospectivos, respectivamente. La cirugía por lo general fue programada y en la mayoría de las pacientes se efectuó en T2 o en el momento de la cesárea. Las intervenciones de urgencia por lo general obedecieron al agrandamiento de las lesiones, a la presencia de indicios de malignidad o a eventos agudos tales como torsión, ruptura o hemorragia.


Los hallazgos ecográficos que sugieren fuertemente malignidad incluyen los quistes de paredes gruesas, las masas mixtas o sólidas, las lesiones con proyecciones papilares internas, una gran cantidad de líquido en el abdomen o en la pelvis y el agrandamiento de las lesiones. Un grupo sugirió que la resonancia magnética nuclear podría ser de gran ayuda para diferenciar las lesiones benignas de las malignas, con una precisión del 93%.

El tratamiento quirúrgico, cirugía abierta o laparoscópica, en general no se asoció con consecuencias adversas obstétricas; la magnitud de la intervención se decidió sobre la base de las observaciones intraoperatorias, compatibles con lesiones benignas o malignas.

En las pacientes operadas, el 92% al 98% de los tumores fueron benignos. A diferencia de lo que ocurre en las mujeres no embarazadas, en quienes las masas con BPM sólo representan una minoría, en las pacientes embarazadas, dichos tumores fueron igual de frecuentes que las lesiones malignas. Los cánceres epiteliales fueron más comunes que los tumores de las células germinales. La mayoría de los tumores se detectó en un estadio temprano (el 80% en estadio I, en el momento del diagnóstico), un fenómeno que también difiere de lo que ocurre en las mujeres no embarazadas. Cuando fue necesario, la quimioterapia fue segura y no complicó la evolución materna o fetal.

Durante los 25 años de la revisión, el abordaje terapéutico se ha modificado en forma considerable, señalan los autores. Sin embargo, por el momento no es posible establecer recomendaciones puntuales en este sentido. Aun así, los hallazgos permiten establecer algunas pautas. Los tumores que ocasionan síntomas en algún momento deben ser operados, mientras que las masas asintomáticas que se identifican en T1 pueden ser controladas con ultrasonido; en caso de que se encuentren indicios de malignidad, la cirugía está indicada. En caso contrario, el estudio debería repetirse entre las semanas 18 a 20; cuando hay dudas diagnósticas, la RMN podría ser de ayuda para una mejor caracterización de las lesiones. El mismo abordaje es válido para las lesiones asintomáticas que se detectan en T2; en este caso, el nuevo ultrasonido está indicado entre las semanas 32 a 36. Las lesiones que se encuentran en T3 deberían ser evaluadas en forma conservadora hasta la cesárea o hasta 6 semanas después del parto. La creación de registros nacionales sin duda ayudará a comprender mejor la biología de estos tumores y a establecer pautas terapéuticas en cada caso, concluyen los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123129

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

8 - Predicción de Riesgo Clínico de Preeclampsia en Mujeres Nulíparas: Elaboración de un Modelo en una Cohorte Internacional seguida Prospectivamente

North R, McCowan L, Kenny L

Kings College London, Londres, Reino Unido; University of ABCkland, ABCkland, Nueva Zelanda; University College Cork, Cork, Irlanda

[Clinical Risk Prediction for Pre-Eclampsia in Nulliparous Women: Development of Model in International Prospective Cohort]

BMJ 342(7803), Abr 2011

La elaboración de un algoritmo con factores de riesgo clínicos de preeclampsia a las 15 semanas de gestación tuvo un valor predictivo moderado en una gran cohorte de embarazadas sanas nulíparas. Este algoritmo incluyó factores de riesgo conocidos y factores menos establecidos, como sangrado vaginal prolongado, bajo peso de nacimiento materno y antecedentes familiares de enfermedad coronaria.

La preeclampsia, caracterizada por perfusión uteroplacentaria subóptima asociada con una respuesta inflamatoria materna y disfunción endotelial vascular materna, se produce luego de las 20 semanas de embarazo y causa importante morbilidad y mortalidad materna y fetal. Se recomienda la pesquisa de los factores de riesgo específicos de preeclampsia (nuliparidad, mayor edad, mayor índice de masa corporal, antecedentes familiares y personales de preeclampsia, enfermedad renal subyacente o hipertensión crónica, embarazo múltiple, más de 10 años entre embarazos); así como la detección temprana de los signos de preeclampsia (hipertensión y proteinuria). La tasa esperada de preeclampsia con cualquiera de estos factores de riesgo oscila entre el 3% y más del 30%.

Actualmente, debido a la escasez de estudios prospectivos grandes, no se puede estimar adecuadamente el riesgo de preeclampsia mediante las combinaciones de factores de riesgo clínico, menos aun en mujeres sanas nulíparas, ya que la mayoría de las cohortes estudiadas incluyen mujeres de alto riesgo con condiciones médicas subyacentes o antecedentes de preeclampsia.

Los objetivos de la presente investigación, que es parte del estudio prospectivo, multicéntrico *Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE)*, con una cohorte de mujeres sanas nulíparas, fueron elaborar un modelo predictivo de preeclampsia basado en los factores de riesgo clínico solos o en combinación con las estimaciones ecográficas de perfusión uteroplacentaria y mediciones fetales a las 19-21 semanas de gestación para las mujeres nulíparas e identificar un subgrupo de alto riesgo.

Métodos

Entre noviembre de 2004 y agosto del 2008 se procedió al reclutamiento de mujeres nulíparas con embarazos únicos de menos de 15 semanas de gestación para el estudio SCOPE por centros de Nueva Zelanda, Australia, Reino Unido e Irlanda. Las mujeres fueron interrogadas y examinadas a las 14-16 semanas y a las 19-21 semanas de gestación por una partera. Los datos obtenidos fueron los siguientes: demográficos (edad, raza, educación, trabajo, nivel socioeconómico); el peso de nacimiento y la edad gestacional de nacimiento materno; los antecedentes obstétricos, médicos

y ginecológicos; los antecedentes de infertilidad, la utilización de técnicas de reproducción asistida. Se indagó acerca de la presencia de sangrado vaginal en etapas iniciales del embarazo, hiperemesis e infecciones durante la gestación. Con respecto a la alimentación y los hábitos se preguntó sobre vegetarianismo, la conducta alimentaria antes de la concepción y durante el embarazo; el complemento con ácido fólico y vitaminas y la ingesta de alcohol, cigarrillos, drogas antes de la concepción, en el primer trimestre y a las 15 semanas. Las participantes completaron un cuestionario sobre el estilo de vida acerca del trabajo, la actividad física, el sedentarismo, la violencia doméstica y el apoyo social. Se completaron escalas psicológicas para determinar el estrés, la depresión, la ansiedad y las respuestas conductuales al embarazo.

Se midieron la presión arterial y los índices antropométricos (peso, estatura, circunferencias de cintura, cadera, brazo y el perímetro cefálico). En las muestras de orina se determinó la proteinuria o el índice proteína/creatinina y en muestras de sangre se midieron la glucemia y las concentraciones séricas de lípidos. Entre las 19 y 21 semanas se realizó una ecografía que incluyó las mediciones del feto (diámetro biparietal, perímetro cefálico, circunferencia abdominal y longitud del fémur) y el estudio Doppler de las arterias umbilical y uterina. Todas las mediciones fetales se ajustaron por la edad gestacional. Se calculó la media del índice de resistencia uterina. Las participantes se siguieron prospectivamente y las parteras recogieron los datos sobre los resultados del embarazo y los datos antropométricos del bebé.

El criterio principal de valoración fue la preeclampsia definida por una presión arterial sistólica de 140 mm Hg o más y una presión arterial diastólica de 90 mm Hg o más en al menos 2 ocasiones con un intervalo de 4 horas después de las 20 semanas de gestación pero antes del inicio del trabajo de parto, el posparto, con proteinuria o cualquier complicación sistémica de la preeclampsia. Se consideró preeclampsia pretérmino cuando la preeclampsia tuvo como consecuencia el parto antes de las 37 semanas de gestación. El bajo peso para la edad gestacional se definió como el peso de nacimiento debajo del percentil 10.

Se utilizaron dos grupos de datos para elaborar los modelos predictivos de preeclampsia: el primero comprendió las variables clínicas obtenidas a las 14-16 semanas de gestación y el segundo los datos clínicos a las 14-16 semanas de gestación más las variables ecográficas a las 19-21 semanas. Se utilizó el análisis de regresión logística para determinar los factores de riesgo independientes de preeclampsia con ambos grupos de datos.

Resultados

Se reclutaron 3 572 mujeres, pero se contó con datos del embarazo de 3 529 (99%). Cuando se comparó a las embarazadas que rehusaron participar (n = 1 202) con las 3 529 que sí lo hicieron, se encontraron diferencias leves pero significativas en cuanto a la raza y la edad. Además, se excluyeron otras 182 mujeres, debido en su mayoría a que no se contó con los datos ecográficos (n = 157).

En total, 186 embarazadas (5%) presentaron preeclampsia, en 8 de las cuales el diagnóstico se realizó posparto y en 47 (1%) resultó en parto pretérmino. Las mujeres que presentaron preeclampsia tuvieron menor edad, menor nivel socioeconómico y mayor probabilidad de presentar obesidad y tener presión arterial más elevada a las 15 semanas de gestación. La preeclampsia se produjo en promedio a las 36.9 semanas de gestación, con una relación proteína/creatinina (mediana) de 88 mg/mmol y una excreción de proteínas en orina de 24 horas de 0.78.

El diagnóstico de preeclampsia se basó en la presencia



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

de hipertensión junto con complicaciones sistémicas en 24 de 186 mujeres (13%); en el 42% se encontró al menos una complicación multisistémica: el 8% tuvo diagnóstico de síndrome HELLP (hemólisis, aumento de las enzimas hepáticas y bajo recuento de plaquetas) o de síndrome ELLP (aumento de las enzimas hepáticas y bajo recuento de plaquetas), el 5% presentó alteraciones renales, y una mujer, eclampsia. Uno de cada cuatro recién nacidos fue pretérmino y el 24% tuvo bajo peso para la edad gestacional.

Se identificaron los siguientes factores de riesgo clínico a las 14-16 semanas que se asociaron independientemente con preeclampsia en el análisis multivariado: la menor edad, la presión arterial media elevada, el mayor índice de masa corporal, los antecedentes familiares de preeclampsia, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria (padre de la embarazada), el bajo peso de nacimiento materno y el sangrado vaginal por al menos 5 días en etapas iniciales del embarazo. Los factores asociados con un riesgo inferior fueron: un aborto previo con la misma pareja, el intervalo de al menos 12 meses para concebir, la ingesta elevada de frutas, el hábito de fumar y el consumo de alcohol en el primer trimestre.

El agregado de las variables ecográficas produjo la remoción de la edad y del número de cigarrillos fumados por día del modelo y la inclusión de la duración de la relación sexual de 6 meses o menos con el padre del bebé y los índices de la ecografía Doppler de la arteria uterina. El área bajo la curva (ABC) de los factores de riesgo clínicos, con validación interna, fue de 0.71. El ABC para el modelo propuesto fue de 0.76, con un sesgo en el estadístico C de aproximadamente el 5%. El agregado de los índices de la ecografía Doppler de la arteria uterina a las 20 semanas no mejoró el rendimiento en la población estudiada (ABC con validación interna de 0.71). Para estimar la probabilidad de que una mujer tenga preeclampsia, puede calcularse un puntaje de riesgo según fórmulas propuestas.

A fin de investigar la estabilidad y la reproducibilidad potencial del modelo (con todos los factores predictivos candidatos) se construyeron 10 "modelos mejores" que incluyeron 10 variables. Los siguientes factores de riesgo: presión arterial media, índice de masa corporal, antecedentes familiares de preeclampsia, antecedentes familiares de enfermedad coronaria, peso de nacimiento materno y los factores protectores: 12 meses o más para concebir y el consumo de alcohol en el primer trimestre estuvieron presentes en los 10 modelos mejores.

Para la mejor comprensión de las consecuencias clínicas del modelo propuesto, se elaboró un enfoque de derivación al especialista (n = 1 000) basado en las observaciones en la población estudiada. En la primera etapa, las mujeres se derivaron al especialista si su probabilidad posprueba de preeclampsia generada por el modelo fue de al menos el 15%. No obstante, a las embarazadas con una presión arterial sistólica > 120 mm Hg o un índice de masa corporal de 30 kg/m² o más o antecedentes familiares de preeclampsia se les realizó una ecografía Doppler de las arterias uterinas a las 20 semanas; los casos con un índice de resistencia en la arteria uterina anormal también se derivaron al especialista. De las mujeres derivadas al especialista, 21% presentaron preeclampsia y 8% preeclampsia con parto pretérmino. El riesgo relativo de presentar preeclampsia y preeclampsia con parto pretérmino en el grupo derivado al especialista comparado con el grupo de atención estándar fue de 5.5 y 12.2, respectivamente. En general, la aplicación de este enfoque resultaría en un 34% de mujeres con preeclampsia (63 de 186) y un 53% de preeclampsia con parto pretérmino (25 de 47) derivadas al especialista. Si se excluyen los datos de la ecografía Doppler, se detectarían

menos casos de preeclampsia con parto pretérmino (16 de 47, 34%). Estos resultados indican que la predicción negativa basada en la evaluación del riesgo clínico, con los datos de la ecografía Doppler o sin ellos, es inexacta como para permitir una reducción en la atención prenatal.

Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su investigación que incluyó una gran cohorte de embarazadas sanas nulíparas demostraron que la elaboración de un algoritmo con factores de riesgo clínicos de preeclampsia a las 15 semanas de gestación, tuvo un valor predictivo moderado. Este algoritmo incluyó factores de riesgo bien reconocidos (presión arterial, índice de masa corporal y antecedentes familiares de preeclampsia) con factores menos establecidos como sangrado vaginal prolongado, bajo peso de nacimiento materno y antecedentes familiares de enfermedad coronaria. El agregado de la información obtenida de los parámetros ecográficos no mejoró el rendimiento del algoritmo. Se espera un rendimiento moderado del algoritmo como pesquisa de preeclampsia en otras poblaciones de nulíparas dado el ABC de 0.71 con validación interna.

A fin de mejorar el valor predictivo probablemente sea necesario incluir algoritmos de riesgo clínicos específicos de subtipos de patologías como la preeclampsia de término y pretérmino o la adición de biomarcadores. El algoritmo provisto en esta investigación constituye un primer paso hacia un puntaje de riesgo personalizado de preeclampsia para las mujeres nulíparas y es necesaria su validación externa en otras poblaciones de nulíparas. Muchos de los factores de riesgo incluidos en el algoritmo presentado se asociaron con un riesgo similar a lo informado previamente, lo que indica una potencialidad para la aplicación a otras poblaciones. En congruencia con otros ensayos, las mujeres que presentaron preeclampsia tuvieron menor edad, mayor obesidad y más probabilidad de tener un nivel socioeconómico inferior. El aumento de la presión arterial, el índice de masa corporal elevado y los antecedentes familiares de preeclampsia tuvieron un valor predictivo similar a lo observado en otros estudios.

El enfoque de derivación al especialista basado en el algoritmo y en la pesquisa por ecografía Doppler de la resistencia en la arteria uterina en una subpoblación podría identificar un subgrupo de nulíparas de alto riesgo de preeclampsia que se beneficiaría con bajas dosis de aspirina y un seguimiento prenatal más intensivo.

La principal fortaleza de este estudio es su diseño prospectivo, multicéntrico, la inclusión de una gran muestra y su excelente seguimiento.

En conclusión, se identificaron los factores de riesgo clínico más importantes de preeclampsia en embarazadas sanas nulíparas. Si bien el valor predictivo del algoritmo elaborado es moderado, sirve como prototipo y requiere validación en otras poblaciones de nulíparas. Una vez validado, puede brindar un perfil de riesgo clínico personalizado en mujeres nulíparas sanas, al cual pueden agregarse biomarcadores.



Información adicional en
www.sicsalud.com/dato/resiic.php/123165

Novedades seleccionadas

9 - Tratamiento Conservador del Tumor de Ovario

Cabenda-Narain N, Jansen F, Gaarenstroom K y colaboradores

Journal of Obstetrics and Gynaecology 31(4):327-329, May 2011

En este estudio observacional se hace referencia al tratamiento efectuado en cuatro pacientes con diagnóstico de tumores de ovario limitados (TOL), quienes recibieron un abordaje conservador y luego se les realizó fertilización *in vitro*. Luego de un seguimiento de 104 meses posteriores al inicio del tratamiento, todas las participantes se encontraban sanas.

Los TOL son responsables del 15% de los carcinomas epiteliales del ovario, éstos tienden a presentarse durante la edad fértil de la mujer, a diferencias de otras variaciones. De acuerdo con sus características histológicas, los TOL se dividen en: serosos (69%), mucosos (30%), y otras formas más raras como endometriales. Debido a la falta de destrucción invasiva del estroma, estos tumores rara vez generan metástasis, mientras que el 75% de las veces el diagnóstico se efectúa en etapas tempranas del proceso. El pronóstico de esta afección es alentador, con una tasa de supervivencia a los 10 años de diagnóstico del 95%. El abordaje habitual de estos tumores consiste en la realización de histerectomía, salpingooforectomía bilateral y omentectomía. El tratamiento conservador de los TOL de fase 1 y 2 es recomendable en caso de que se desee conservar la capacidad de gestación. En este caso se conserva el útero y, al menos, parte de un ovario. La tasa de recurrencia en caso de realizar este tipo de tratamiento es de 0% a 20%, si se realiza salpingooforectomía unilateral; y de 12% a 58% en caso de que se realice cistectomía. Estas cifras superan las observadas con la cirugía radical, la cual presenta una tasa de reincidencia de 2.5%. Sin embargo, la ejecución del tratamiento conservador no compromete la supervivencia de las pacientes.

Es común que las mujeres que requieren cirugía para el tratamiento de TOL, tengan que someterse a algún tratamiento de fertilidad si desean quedar embarazadas. Aun existe controversia acerca de si los medicamentos inductores de la ovulación comprometen la supervivencia de las pacientes con antecedentes de TOL. Algunos autores afirman que la concentración elevada de estradiol, característica de la fertilización *in vitro*, induce la progresión del proceso tumoral. Otros sugieren que la fertilización *in vitro* no altera el estado de mujeres con TOL. En este trabajo se realiza un análisis de una serie de pacientes que recibieron tratamiento conservador por el abordaje de TOL, y luego fueron sometidas a fertilización *in vitro*. Existe escasa literatura en relación con esta situación particular, más teniendo en cuenta que tres de las cuatro participantes contaban con historia de recurrencias del proceso oncológico. Se analizó el resultado de embarazo y el estado general a largo plazo.

Fueron incluidas cuatro mujeres, cuyas edades se encontraban entre los 25 y los 39 años. Al momento del diagnóstico de la enfermedad, todas las participantes eran nulíparas. En tres casos se realizó una salpingooforectomía, mientras que en el restante se llevó a cabo una salpingooforectomía de un lado y una cistectomía del otro. Se realizaron 12 intervenciones de fertilización en total, con un comienzo a los 49, 36, 118 y 45 meses posteriores a la intervención quirúrgica. Se observó recurrencia de TOL en tres pacientes. En caso de que el evento se presentara antes del proceso de fertilización, se realizaba intervención quirúrgica,

mientras que en una de las pacientes se realizó una cesárea en la semana 34 de gestación a causa del progreso de un tumor, mientras que en otro caso se realizó una cistectomía laparoscópica. Luego de 104 meses desde el inicio de la terapia de fertilización, todas las participantes se encontraban sin recurrencias.

La fertilización *in vitro* es un método seguro luego de la intervención conservadora para el tratamiento de TOL, a su vez se observó que no impacta negativamente sobre el pronóstico de las pacientes. En estos casos, la implementación de un plan de fertilidad requiere supervisión periódica.

 + Información adicional en www.sicisalud.com/dato/insic.php/123080

10 - La Ecografía Doppler Color Miocárdica Demuestra Disfunción Diastólica en Fetos con Restricción del Crecimiento Intrauterino y Redistribución del Flujo Sanguíneo

Larsen L, Petersen O, Sloth E, Ulbjerg N

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 155(2):140-145, Abr 2011

La ecografía Doppler color miocárdica (EDCM) es una técnica que puede aplicarse fácilmente durante una ecocardiografía fetal estándar y brinda información sobre las propiedades diastólicas del miocardio fetal. En fetos con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y redistribución del flujo sanguíneo, la velocidad diastólica tisular se encuentra alterada.

En los fetos que tienen RCIU, la escasez de oxígeno y nutrientes a nivel cardíaco debido a la redistribución del flujo sanguíneo afecta negativamente la función cardíaca y puede causar desde una disfunción sistólica subclínica hasta una insuficiencia cardíaca manifiesta. Muchos estudios han evaluado la función sistólica en este tipo de fetos. Sin embargo, la función diastólica puede ser más susceptible a la hipoxemia y, por lo tanto, podría constituir un marcador temprano más sensible para evaluar el compromiso fetal.

El llenado diastólico de los ventrículos consta de dos pasos: un llenado pasivo temprano (E) y un llenado tardío luego de la contracción auricular (A). Por lo tanto, las mediciones básicas de la función diastólica incluyen la velocidad máxima E, la velocidad máxima A y la relación E/A. La velocidad E predomina en niños sanos y en adultos, al contrario de lo que ocurre durante la vida fetal temprana. La velocidad máxima E normalmente se incrementa más que la A durante el embarazo y la relación E/A tiende a aumentar durante la maduración fetal. Los resultados de estas mediciones en fetos con RCIU han sido contradictorios.

La EDCM permite una evaluación de la función miocárdica regional que es superior a la que brindan las mediciones de flujo. Por lo tanto, se llevó a cabo un estudio a fin de examinar la correlación entre los flujos diastólicos y las velocidades miocárdicas en fetos normales, además de comparar las velocidades diastólicas tisulares de fetos con RCIU y las de fetos normales de igual edad.

El estudio incluyó 18 fetos con RCIU y redistribución del flujo sanguíneo y 42 fetos normales. Se midieron las velocidades máximas E y A en todos los participantes. En 35 de los fetos normales se midió el flujo sanguíneo de las válvulas auriculoventriculares. Asimismo, en todos los fetos se midieron los flujos de la arteria umbilical, de la cerebral media

y del *ductus* venoso y se calculó el peso fetal y el tamaño cardíaco.

Según los resultados del estudio, en los fetos normales las velocidades máximas E, A y la relación E/A se incrementaron en ambos lados del corazón a lo largo de la segunda mitad del embarazo, aunque esto resultó ser significativo sólo para la velocidad máxima E del lado izquierdo y la A del lado derecho. En los fetos con RCIU se hallaron valores significativamente inferiores en todas las velocidades en comparación con los controles. Esta reducción fue más pronunciada para las velocidades máximas A. Sin embargo, estos fetos tenían corazones de menor tamaño que los controles de igual edad, por lo que al corregir las velocidades según el tamaño cardíaco, la aparente diferencia entre los fetos con RCIU y los controles en cuanto a las velocidades máximas E del lado izquierdo y derecho desapareció, pero esta diferencia siguió siendo significativa para las velocidades máximas A, tanto del lado izquierdo como del derecho. Por otra parte, en los fetos normales no se halló una correlación significativa entre las mediciones de flujo y las velocidades de la ecografía Doppler color, lo cual sugiere que una técnica no puede sustituir directamente a la otra.

Los autores destacan que éste es uno de los primeros estudios en utilizar la ecografía Doppler tisular, más específicamente, la EDCM, para evaluar la función miocárdica diastólica en fetos con RCIU y redistribución del flujo. A su vez, reconocen como una limitación el escaso número de fetos con estas características que han participado del estudio.

En conclusión, la EDCM es un método que permite registrar aspectos importantes de la función diastólica miocárdica desde la segunda mitad del embarazo en adelante. Esta técnica brinda información sobre aspectos de la diástole diferentes a los que se obtienen mediante la medición de flujos convencionales. Además, el estudio sugiere que los índices miocárdicos de llenado ventricular en fetos con RCIU y redistribución del flujo están alterados y que la fase auricular activa de la diástole podría ser un marcador importante de disfunción diastólica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/123131

11 - Estudian los Efectos del Tabaquismo durante el Embarazo sobre la Oxidación y la Capacidad Antioxidante

Chelchowska M, Ambroszkiewicz J, Leibschang J y colaboradores

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 155(2):132-136, Abr 2011

La nicotina y el monóxido de carbono atraviesan la placenta y se asocian con insuficiencia uteroplacentaria. Diversos trabajos indicaron que el tabaquismo materno durante la gestación se asocia con numerosas consecuencias fetales adversas, entre ellas, restricción del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. Cada vez existen más indicios de que el estrés oxidativo interviene en numerosas complicaciones obstétricas. Muchos componentes del cigarrillo son agentes oxidantes y pueden generar especies reactivas de oxígeno (ROS).

El malondialdehído (MDA) es un producto de la degradación de la peroxidación de los lípidos; en sí mismo, el MDA puede ocasionar daño del ADN y de los lípidos de la membrana celular. En condiciones fisiológicas, durante el embarazo hay un aumento de los productos de la peroxidación de lípidos; sin embargo, los datos en relación con los niveles del MDA en las embarazadas que fuman han

sido controvertidos. En las pacientes no fumadoras, la mayor producción de ROS durante la gestación es contrarrestada por los antioxidantes. En cambio, en las enfermas que fuman hay un desequilibrio entre la oxidación y los mecanismos antioxidantes. Diversos trabajos revelaron que en los sujetos fumadores hay una reducción de los antioxidantes lipófilos (tocoferoles y carotenoides) e hidrosolubles (ácido úrico y ascórbico). No obstante, la información para las embarazadas que fuman es escasa; tampoco se conoce con precisión el estado antioxidante en los fetos de las mujeres fumadoras. En un estudio previo, los autores mostraron que la capacidad antioxidante total del plasma se modifica en las madres y en los fetos por acción del tabaquismo activo. El objetivo de la presente investigación es determinar el efecto del cigarrillo durante la gestación sobre el daño oxidativo y sobre las funciones antioxidantes en muestras de sangre materna y del cordón umbilical. Los niveles del MDA reflejaron el daño oxidativo mientras que el estado antioxidante del plasma se conoció mediante la valoración de la capacidad total de captura de radicales (*total radical-trapping parameters* [TRAP]) y de los antioxidantes específicos (beta caroteno, vitamina A, vitamina E y ácido úrico).


Se incluyeron 140 voluntarias sanas con embarazos únicos. La edad gestacional se determinó a partir de la fecha de la última menstruación y por los hallazgos ecográficos en el primer trimestre. Las mujeres no bebían alcohol. Se consideraron fumadoras las pacientes que fumaron al menos 5 cigarrillos por día durante el embarazo (mediana de 10; 5 a 20). El grupo no fumador incluyó las pacientes que nunca fumaron y las que no estuvieron expuestas al humo del cigarrillo durante el embarazo. La clasificación se confirmó mediante la determinación de los niveles de la cotinina, el principal metabolito de la nicotina, en orina y en sangre. En las mujeres fumadoras (n = 60), la concentración sérica y urinaria de cotinina fue de 230 a 1 500 µg/l y de 630 a 2 890 µg/g de creatinina, respectivamente. En las pacientes no fumadoras (n = 80), los valores en sangre fueron mínimos (0 a 50 µg/l) mientras que en orina no se encontró cotinina.

Se tomaron muestras de sangre y de orina en el primer trimestre (mediana de 12 semanas; 6 a 14 semanas), en el segundo trimestre (mediana de 26 semanas; 16 a 28 semanas) y en el tercer trimestre (mediana de 39 semanas; 37 a 42 semanas). Inmediatamente después del parto se tomaron muestras de sangre venosa mixta y arterial del cordón umbilical.

La concentración de cotinina se conoció con enzimoensayo; la peroxidación de los lípidos en el plasma, como MDA, se valoró con el método fluorimétrico de Kramer y colaboradores. La TRAP se determinó con el método de Wayner y colegas; se expresó como micromoles de radicales peróxido por litro de plasma. La concentración de la vitamina E, A y del beta caroteno se conoció con cromatografía líquida de alta resolución; los niveles del ácido úrico se valoraron con métodos enzimáticos.

El análisis estadístico se realizó con pruebas *t* (datos con distribución normal) o de Wilcoxon (para las variables sin distribución normal). Se calcularon los coeficientes de correlación de Pearson y de Spearman para los marcadores del metabolismo de los lípidos y el estado antioxidante total y de los antioxidantes en particular.

Los niveles del MDA en plasma fueron más altos en las pacientes fumadoras respecto de las no fumadoras; las diferencias también se observaron en los recién nacidos.

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Con excepción del segundo trimestre del embarazo, las diferencias fueron significativas. En las mujeres fumadoras, la concentración del MDA se correlacionó en forma positiva con los niveles de la cotinina ($p = 0.40$; $p = 0.0012$). En las pacientes fumadoras, los niveles de la mayoría de los antioxidantes fueron similares en todo el embarazo mientras que en las mujeres no fumadoras, la concentración aumentó.

En el primer trimestre, los niveles de la TRAP, de la vitamina A y del ácido úrico fueron significativamente más bajos en las pacientes fumadoras, respecto de las no fumadoras. Al inicio de la gestación no se registraron diferencias significativas en la concentración de alfa tocoferol y de beta caroteno entre los dos grupos. En el segundo y en el tercer trimestre, todos los antioxidantes fueron inferiores en las mujeres fumadoras en comparación con las no fumadoras. En los dos grupos se comprobó una correlación positiva entre la TRAP y el ácido úrico (pacientes no fumadoras: $r = 0.60$; $p = 0.0001$; mujeres fumadoras, $r = 0.75$; $p = 0.0001$) y la vitamina E (pacientes no fumadoras: $r = 0.35$; $p = 0.0011$; mujeres fumadoras, $r = 0.33$; $p = 0.0094$).

Los niveles de la TRAP en la sangre de cordón umbilical de los neonatos de las madres fumadoras fueron significativamente más bajos, 74% de los valores observados en los niños de las madres no fumadoras. En el primer grupo, la defensa antioxidante fue inferior; la diferencia fue particularmente importante para el beta caroteno (32%; $p < 0.0001$) y para la vitamina A (28%; $p < 0.001$). Al igual que en las madres se comprobó una correlación positiva entre la TRAP y el ácido úrico (grupo no fumador: $r = 0.60$; $p = 0.0016$; grupo fumador: $r = 0.65$; $p = 0.0017$) y la vitamina E ($r = 0.53$; $p = 0.0065$; grupo fumador: $r = 0.48$; $p = 0.0332$) en los dos grupos de niños.

Se constató una correlación significativa negativa entre el MDA y la TRAP en sangre materna y del cordón en todas las muestras; lo mismo ocurrió para el ácido úrico, con excepción de la sangre del cordón, en el grupo no fumador. En las madres fumadoras, la concentración del MDA se asoció negativamente con la vitamina E. En ninguno de los grupos se observó una correlación entre los niveles del MDA en plasma o en cordón umbilical y la concentración del retinol y del beta caroteno.

Los autores recuerdan que el embarazo se caracteriza por una mayor demanda metabólica y por el mayor requerimiento de oxígeno; en consecuencia hay una producción excesiva de ERO. Diversos estudios revelaron que hacia el final de la gestación, los niveles del MDA son sustancialmente más altos que los que se observan en las mujeres no embarazadas. Coincidentemente con los hallazgos de otros estudios, en la presente investigación la concentración de los productos de la peroxidación de lípidos fue más baja en la sangre del cordón en comparación con la sangre materna.

Algunos trabajos sugirieron que el tabaquismo es una fuente adicional de estrés oxidativo en las embarazadas y en sus hijos; los resultados del trabajo avalan estas observaciones. Además, se encontró una correlación positiva entre la concentración de la cotinina y del MDA en el grupo fumador.

El estado antioxidante total, valorado con la TRAP, aumentó a lo largo de la gestación; otros estudios también mostraron que durante el embarazo normal se producen cambios en la capacidad antioxidante. Se observaron niveles más bajos de TRAP en cada trimestre de la gestación y en la sangre del cordón umbilical en el grupo fumador. La concentración de la cotinina se correlacionó en forma negativa con la TRAP en las mujeres fumadoras y en sus hijos.

Los expertos recuerdan que el principal factor que contribuye en la TRAP es el ácido úrico (60%), un antioxidante que elimina los radicales libres de oxígeno. Al

principio del embarazo, los niveles del ácido úrico disminuyen como consecuencia el aumento de la depuración renal mientras que al final de la gestación, la concentración aumenta por el mayor índice de catabolismo. En los dos grupos se comprobaron niveles más bajos de ácido úrico en el primer trimestre, respecto del tercer trimestre.

La vitamina E (alfa tocoferol), la vitamina A (retinol) y el beta caroteno contribuyen en el 5% al 15% de la capacidad antioxidante total. La vitamina E liposoluble es particularmente importante en la depuración de los productos de la peroxidación de los lípidos. En el estudio, los niveles de la vitamina E aumentaron a lo largo del embarazo. No obstante, al final del embarazo fueron sustancialmente inferiores en el grupo fumador. Asimismo, en este último grupo, la concentración de beta caroteno fue del 50% al 70% respecto del grupo no fumador.

En sangre del cordón umbilical por lo general se encontraron niveles más bajos de vitamina E, A y de beta caroteno; el tabaquismo materno se asoció con una reducción de dichos antioxidantes en sangre de cordón.

En conclusión, los resultados del presente trabajo confirman que durante el embarazo se produce un aumento de la peroxidación de los lípidos tanto en las mujeres que fuman como en sus hijos; los cambios se correlacionan con una reducción de la capacidad antioxidante. Por lo tanto, el tabaquismo podría ser una causa importante de daño oxidativo en la madre y en el feto.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/123130

12 - Destacan las Repercusiones Parentales del Nacimiento de Niños Fallecidos

Scott J

Lancet 377(9775):1386-1388, Abr 2011

Se estima que la proporción anual de mortinatos es de tres millones de niños, equivalentes a más de 8 200 casos diarios. Si bien los datos son relevantes, la autora de este informe hace hincapié en la acentuada falta de conciencia de estos hechos. Agrega que estas cifras duplican las tasas de mortalidad atribuidas al sida, el cual se destaca por un mayor reconocimiento a nivel global. Por lo tanto, los mortinatos constituyen una problemática de salud pública a la que parece asignarse poca importancia.

La investigadora ejemplifica con casos concretos las repercusiones sobre el grupo familiar atribuidas a la mortalidad de los niños antes del nacimiento. Recuerda que estos bebés fallecidos antes de nacer son tan amados como los restantes hijos. Asimismo, el duelo de los padres resulta tan profundo como la percepción de culpabilidad que surge de la sensación de no haber logrado proteger al niño con mayor intensidad. Se destaca que la muerte de un bebé no resulta más aceptable que otros fallecimientos.

De todos modos, se señala que el dolor causado por un mortinato difiere del que se provoca por la pérdida de otros seres queridos. La muerte de un niño antes de su nacimiento se asocia con una gran sensación de vacío en los padres, dado que las esperanzas y los sueños se reemplazan por un sentimiento doloroso de nostalgia. Según manifiesta la autora del informe, las repercusiones pueden prolongarse durante toda la vida, incluso con incapacidad para retomar las actividades previas. Asimismo, el dolor afectivo provoca repercusiones sobre otros hijos y sobre los abuelos, otros familiares y amigos. Se observa que las familias intentan abordar esta tristeza mediante el ocultamiento.

En este contexto, se reconoce que la subestimación del daño que generan estos casos conlleva al grupo familiar al enfoque del duelo en soledad y silencio, por lo cual el problema continúa siendo ignorado. Una proporción relevante de los mortinatos podría prevenirse. Así, la mayor parte de los episodios ocurren en las naciones con menores recursos, en las cuales algunas intervenciones de bajo costo durante el control del embarazo podrían salvar la vida de decenas de miles de niños que mueren anualmente durante la gestación o el trabajo de parto. En los países de altos ingresos, si bien se reconoce un descenso de las tasas de mortalidad infantil, se advierte que la proporción de niños mortinatos no se ha modificado durante los últimos años.

Se hace hincapié en que los padres afectados se consideran fundamentales para instaurar un cambio. La formación de grupos de familias permite romper el silencio relacionado con esta afección. La posibilidad de expresar y escuchar las experiencias constituye una herramienta para eliminar mitos y enfocar la atención en aspectos que pueden mejorarse. En algunas naciones, la fuerte participación de los padres ha permitido una optimización del enfoque del duelo. Cada familia que ha padecido esta situación dolorosa puede colaborar para salvar la vida de los bebés de otros grupos familiares. Si bien la energía involucrada en financiar, acompañar y colaborar en estas asociaciones de padres no logrará devolverle a sus hijos fallecidos, quizá sea de utilidad para evitar la muerte innecesaria e ignorada de otros niños.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/insic.php/123132

13 - Comparan la Prevalencia de Cánceres, Infecciones y Enfermedades Endocrinas en las Mujeres con Endometriosis Respecto de la Población General

Gemmil J, Stratton P, Sinaii N

Fertility and Sterility 94(5):1627-1631, Oct 2010

Las pacientes con endometriosis padecen con mucha frecuencia enfermedades autoinmunitarias, fatiga y dolor crónico; los trastornos autoinmunitarios podrían elevar el riesgo de trastornos malignos y de infecciones. Dos estudios sugirieron que la endometriosis podría aumentar el riesgo de cáncer de ovario; el menor riesgo que se observa en las mujeres que han sido sometidas a ligadura de trompas o a histerectomía sugiere que en los cánceres podrían participar factores de crecimiento, citoquinas y mediadores inflamatorios que llegan hasta el epitelio ovárico en forma retrógrada desde el útero. Otros grupos también encontraron un mayor riesgo de melanoma y de linfoma no Hodgkin en las pacientes con endometriosis; por el contrario, la asociación con el cáncer de mama es más incierta. En la presente investigación, los autores analizan la frecuencia de tumores malignos, infecciones y enfermedades endocrinas en pacientes con endometriosis diagnosticada quirúrgicamente que participaron en el *Endometriosis Association Survey* de 1998. En el contexto del programa, los expertos también determinan la prevalencia de otras patologías, entre ellas, malformaciones congénitas y prolapso de la válvula mitral.

Los autores recuerdan que en 1998, la *Endometriosis Association* evaluó aproximadamente 10 000 mujeres de Norteamérica. Mediante cuestionarios especiales se conocieron los síntomas de la endometriosis y los antecedentes médicos. La información proporcionada por 4 745 mujeres se incorporó en la *Clinical Trials Database* del *National Institutes of Child Health and Human Development*


de Bethesda, Maryland. El presente análisis se limita a 4 331 pacientes con diagnóstico de endometriosis confirmado quirúrgicamente; para dichas enfermas se tuvieron en cuenta el origen étnico, el nivel educativo, el estado socioeconómico y la edad. Las patologías evaluadas se agruparon en categorías: 1) tumores: cáncer de mama, de ovario, linfoma no Hodgkin y melanoma; 2) enfermedades infecciosas: infecciones recurrentes del tracto respiratorio o infecciones vaginales recurrente (una o más por año), candidiasis (infección por *C. albicans* o alergia frente al hongo) e infección por el virus Epstein-Barr; 3) trastornos endocrinos (enfermedad de Addison y síndrome de Cushing) y 4) otras patologías: prolapso de la válvula mitral y malformaciones congénitas. Las pacientes proporcionaron información acerca de la edad en el momento del diagnóstico y de los tratamientos recibidos en cada caso.

Se obtuvieron datos demográficos para la población femenina de los Estados Unidos en 1998 a partir del *Census Bureau*. Las prevalencias de las enfermedades consideradas para la población de los Estados Unidos se estimaron a partir de diversas fuentes, por ejemplo de los *Centers for Disease Control and Prevention* y del *National Center for Health Statistics*. Para el cáncer de mama y de ovario, para el linfoma no Hodgkin y para el melanoma, la información se obtuvo del *National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology and End Results*. Se dispuso de datos específicos por edad para las comparaciones de la prevalencia de cáncer de mama, cáncer de ovario, linfoma no Hodgkin, melanoma e infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior. Se comparó la prevalencia de los diagnósticos con las estimaciones para la población femenina de los Estados Unidos. En el análisis estadístico se aplicaron pruebas Z y t. Se calcularon los *odds ratio* de las prevalencias [ORP]. Para todas las comparaciones con diferencias estadísticamente significativas se realizaron análisis de sensibilidad para determinar los umbrales de sobrestimación y de subestimación, para los cuales las diferencias entre los grupos desaparecerían.

La muestra de análisis abarcó 4 331 mujeres, afiliadas a la *Endometriosis Association*; la mayoría de las pacientes era caucásica. El 97.1% de las pacientes estaba en edad reproductiva (36.2 años en promedio; 14 a 74 años) y la mayoría tenía estudios universitarios. En comparación con la población general, en el estudio predominaron las mujeres de raza blanca ($p < 0.0001$), con un nivel educativo elevado ($p < 0.0001$) y con un mejor estado socioeconómico ($p < 0.0001$).

El 66% de las enfermas ($n = 2 859$) con endometriosis presentó una o más enfermedades: el 80% de ellas en una categoría; el 19% en dos categorías y menos del 1%, en tres categorías.

Las enfermas fueron significativamente más jóvenes que las mujeres de la población general en el momento del diagnóstico del cáncer de mama (40.9 años en promedio en comparación con 62 años; $p < 0.0001$), del melanoma (32.2 años en promedio respecto 54 años; $p < 0.0001$), del cáncer de ovario (39.4 años en promedio y 64 años; $p = 0.0005$) y del linfoma no Hodgkin (36 y 70 años, respectivamente; $p = 0.04$). Cincuenta y siete mujeres (1.32%) refirieron cánceres específicos: melanoma, $n = 29$ (0.67%); cáncer de mama, $n = 16$ (0.37%), cáncer de ovario, $n = 10$ (0.23%) y linfoma no Hodgkin, $n = 2$ (0.05%). El cáncer de ovario y el melanoma fueron significativamente más comunes en las pacientes del estudio en comparación

 Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

con las mujeres comparables en edad de la población general (cáncer de ovario, ORP = 3.43; $p < 0.0001$ y melanoma, ORP = 3.81; $p < 0.0001$). Por el contrario, el cáncer de mama fue significativamente menos frecuente en las pacientes con endometriosis respecto de las mujeres de igual edad, en la población general (ORP = 0.54; $p = 0.016$).

El 35% y el 29% de las enfermas refirieron infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior e infecciones recurrentes vaginales, respectivamente. En comparación con la población general se comprobó un aumento de 7 y 3 veces, en igual orden, en la prevalencia de dichas enfermedades en las pacientes con endometriosis ($p < 0.0001$). En cambio, la mononucleosis fue sustancialmente menos común entre las enfermas ($p < 0.0001$) mientras que la candidiasis fue igual de frecuente en ambas poblaciones.

Los trastornos endocrinos fueron muy raros; sólo el 0.23% ($n = 10$) y el 0.09% ($n = 4$) de las pacientes tuvieron enfermedad de Addison o síndrome de Cushing, respectivamente. El prolapso de la válvula mitral fue más común en las enfermas con endometriosis en comparación con la población general (ORP = 2.74; $p < 0.0001$). Las malformaciones congénitas fueron infrecuentes.

Los análisis de sensibilidad confirmaron la mayor frecuencia de las infecciones del tracto respiratorio superior, del melanoma, del cáncer de ovario y de las infecciones vaginales recurrentes entre las pacientes con endometriosis. También permitieron confirmar la menor frecuencia del cáncer de mama.

El estudio con 4 331 pacientes con endometriosis indica que las infecciones recurrentes del tracto respiratorio superior y la vaginitis recurrente son más frecuentes en estas enfermas; sin embargo, la etiología de la vaginitis no se conoció.


El melanoma y el cáncer de ovario fueron más comunes en las enfermas con endometriosis, en comparación con las mujeres comparables en edad. El prolapso de la válvula mitral fue otra enfermedad frecuentemente diagnosticada en las pacientes con endometriosis.

Diversos estudios refirieron un mayor riesgo de cáncer de ovario, especialmente en las pacientes con endometriosis de larga data y con diagnóstico antes de los 30 años. Algunos trabajos atribuyeron la asociación entre ambas entidades a mutaciones genéticas que participarían en la transformación de la endometriosis en cáncer. El danazol, recuerdan los autores, es un fármaco habitualmente usado para el tratamiento de la endometriosis; en un trabajo fue un factor predictivo independiente de riesgo de cáncer de ovario. La edad de las enfermas y el posible tratamiento con anticonceptivos u otras hormonas como consecuencia de la endometriosis podrían explicar el número absoluto bajo de cánceres de ovario. Además, la mitad de las pacientes tenía antecedentes de ooforectomía o de histerectomía.

En una investigación también se encontró un mayor riesgo de melanoma y de nevos displásicos (las lesiones precursoras del melanoma) entre las mujeres con infertilidad asociada con la endometriosis.

Aunque el estudio abarcó fundamentalmente pacientes caucásicas, educadas y con un buen nivel socioeconómico, el amplio número de la muestra representa un fuerte punto a favor. Además se aplicaron procedimientos metodológicos cuidadosos para minimizar la posibilidad de errores y sesgos. Sin embargo, los resultados por ahora sólo serían aplicables a pacientes con endometriosis con características similares a las de las enfermas incluidas en la *Endometriosis Association*. Los

hallazgos avalan una posible asociación entre los trastornos del sistema inmunológico y ciertas enfermedades, más comunes en las mujeres con endometriosis, concluyen los especialistas.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/123087

14 - El Síndrome de Hiperestimulación Ovárica Influye sobre los Resultados Obstétricos en Embarazadas que han sido Sometidas a Fertilización *in Vitro*

Courbiere B, Oborski V, Gamberre M y colaboradores

Fertility and Sterility 95(5):1629-1632, Abr 2011-09-27

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) es una de las complicaciones más iatrogénicas de la inducción ovárica multifolicular que se realiza durante la técnica de fertilización *in vitro* (FIV). Este síndrome ha sido asociado con un mayor riesgo de complicaciones obstétricas.

La incidencia del SHO grave varía entre el 0.5% y el 5%. Aun se desconoce su etiopatogenia, aunque la gonadotropina coriónica humana (GCH) parece jugar un papel esencial en las pacientes predispuestas. La GCH exógena que se utiliza para desencadenar la ovulación, sumada a la endógena secretada por el embarazo, conduce a una excesiva secreción materna de distintos mediadores a partir de las células luteínicas de la teca y de la granulosa, tales como el factor de crecimiento endotelial vascular, citoquinas proinflamatorias e interleuquinas. La secreción excesiva de dicho factor de crecimiento incrementa la permeabilidad capilar, lo cual puede conducir a la formación de un derrame pleural o peritoneal, a la hemoconcentración, a una insuficiencia renal aguda y, en ocasiones, a una trombosis con complicaciones de alto riesgo para la vida.

Existen dos tipos de SHO, el temprano y el tardío. El primero tendría relación con los antecedentes de la paciente, su respuesta folicular a las gonadotropinas y el nivel sérico de estradiol en el día en que se desencadenó la ovulación, mientras que el segundo se presenta generalmente 10 días después de la extracción de los ovocitos y es inducido por la GCH endógena secretada por el reciente embarazo.

Se ha postulado que el SHO predispondría a una mayor frecuencia de complicaciones, tales como aborto espontáneo, hipertensión inducida por el embarazo (HIE), diabetes gestacional y bajo peso al nacer. Por lo tanto, se propuso llevar a cabo un estudio para evaluar los resultados obstétricos de embarazadas que habían sido sometidas a una FIV y que requirieron internación por un SHO grave.

A tal fin, se diseñó un estudio retrospectivo de casos y controles. El SHO grave fue definido por la presencia de ascitis, hidrotórax con disnea, oliguria, trastornos hemodinámicos o citólisis hepática. Se registraron las características clínicas de cada paciente, así como la información relacionada con la técnica de FIV y con las características de la hospitalización por el SHO.

De un total de 3 504 procedimientos de FIV, se obtuvo una tasa de embarazos del 27.5%. La incidencia de SHO grave fue del 1.14% (40 pacientes hospitalizadas). Los resultados obstétricos de las 40 pacientes internadas fueron comparados con un grupo control de 80 pacientes. Los participantes con bajo índice de masa corporal (< 18.5) obtuvieron un mayor porcentaje de SHO. Un SHO tardío fue observado en el 77.5% de las pacientes. El 92.5% del total tenía ascitis, el 47.5%, disnea y el 45%, oliguria. El 10% tuvo complicaciones tromboembólicas. La tasa de abortos




Información adicional en www.sicisalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

espontáneos fue similar en ambos grupos. La HIE y el parto prematuro fueron significativamente más frecuentes en el grupo de pacientes hospitalizadas. El peso al nacer fue similar en ambos grupos en el caso de los embarazos simples, pero fue menor en los embarazos múltiples del grupo con SHO en comparación con los embarazos múltiples del grupo control.

Durante los procedimientos de FIV llevados a cabo en este estudio se tomaron todas las precauciones necesarias para evitar un SHO grave, a pesar de lo cual se produjeron 40 casos; esto demuestra lo impredecible que es este síndrome. El alto número de folículos extraídos parece ser un factor predictivo para el SHO temprano. Sin embargo, los casos tardíos podrían tener más relación con una predisposición por parte de la paciente, la cual es muy difícil de detectar. Asimismo, se observó una alta tasa de HIE que sugiere la existencia de una relación entre el SHO y esta entidad. Aunque se desconoce la patogenia de esta asociación, se ha postulado que podría estar vinculada con las numerosas sustancias vasoactivas que se liberan durante la técnica de FIV.

En conclusión, los autores destacan que el SHO tardío es difícil de predecir y que su influencia sobre los resultados del embarazo aun es difícil de evaluar. De todos modos, los resultados del presente estudio coinciden con otros ensayos publicados que indican un incremento en el riesgo de HIE y de disfunción placentaria en las mujeres que padecen este síndrome durante el inicio del embarazo.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/insic.php/123134

15 - Evalúan el Interés de las Mujeres en el Dispositivo Intrauterino de Cobre como Anticoncepción de Emergencia

Turok D, Gurtcheff S, Murphy P y colaboradores

Contraception 83(5):441-446, May 2011

Los embarazos no deseados constituyen un problema para la salud pública, y lograr su reducción, un desafío. En los EE.UU. más de 3.1 millones de casos de embarazos no deseados son consecuencia del uso inadecuado de los anticonceptivos o directamente de la no utilización de estos métodos. La anticoncepción de emergencia es la única opción disponible para evitar el embarazo después de una relación sexual no protegida. En los EE.UU. se dispone de dos métodos para la anticoncepción de emergencia. El método más común es la administración de dosis altas de levonorgestrel dentro de los 5 días de la relación sexual no protegida, y puede accederse a él sin prescripción médica. Sin embargo, este método no logró disminuir las tasas de embarazos no deseados o de abortos en Europa y los EE.UU. La otra opción menos conocida es el dispositivo intrauterino (DIU) de cobre. El DIU de cobre tiene dos ventajas sobre el levonorgestrel oral: su mayor eficacia en anticoncepción de emergencia (tasas de embarazo del 0.2% o menos) y su eficacia anticonceptiva continua y eficaz por más de una década. La utilización del DIU de cobre para anticoncepción de emergencia está avalada por una revisión sistemática de la base de datos *Cochrane*, el *American Congress of Obstetricians and Gynecologists* y otras organizaciones profesionales. No obstante, en los EE.UU. raramente se ofrece esta opción a las mujeres que consultan en búsqueda de anticoncepción de emergencia. El objetivo de este estudio fue evaluar el interés en la colocación del DIU de cobre por parte de las mujeres que consultaron en una clínica de planificación familiar de la zona urbana de Utah, EE.UU., en búsqueda de

anticoncepción de emergencia; así como los obstáculos para su uso.

Se realizó una encuesta anónima a las mujeres entre 18 y 45 años que se consultaron en la clínica de planificación familiar en búsqueda de anticoncepción de emergencia entre noviembre de 2008 y enero de 2009. La encuesta consistió en 33 preguntas y podía completarse antes o después de obtener la anticoncepción de emergencia. El criterio principal de valoración fue el interés en utilizar el DIU de cobre como anticoncepción de emergencia. A las participantes se les preguntó si estaban interesadas en un método altamente eficaz, reversible y capaz de evitar el embarazo por hasta 10 años y en caso de responder afirmativamente se indagó sobre la aceptación de los aspectos específicos de la inserción del DIU de cobre para anticoncepción de emergencia (esperar 1 hora para la colocación, tolerar un examen pélvico y un procedimiento menor que puede resultar molesto, similar a lo que sucede con la prueba de Papanicolaou, y si querían el método si se tratase de un DIU). Además, se preguntó sobre el precio que estaban dispuestas a pagar por el método; así como sobre los datos demográficos, el conocimiento y utilización de anticonceptivos, los antecedentes sexuales y ginecológicos y la actitud acerca de la posibilidad de un embarazo actual y el deseo de un embarazo futuro.

Se utilizaron estadísticas descriptivas para el método anticonceptivo elegido (levonorgestrel oral contra DIU de cobre). Las diferencias entre las características demográficas y otras variables entre las participantes interesadas en la colocación del DIU de cobre y las que no lo estuvieron se determinaron por las pruebas de *chi* cuadrado, de Student o no paramétricas. Se identificaron las covariables potenciales para la inclusión en un modelo de regresión logística mediante análisis bivariado. Se consideró significativo un valor de *p* de 0.05.

De 1 002 mujeres que consultaron en busca de anticoncepción de emergencia en la clínica de planificación familiar, respondieron la encuesta 941 (tasa de respuesta del 93.9%). Las participantes tuvieron una edad promedio de 23.6 años; el 73% era de raza blanca, el 17.4% hispanas y el 9% de otros grupos étnicos. El 65.7% de las mujeres tenía un ingreso anual inferior a 25 000 dólares, la mayoría eran solteras (68.7%), nulíparas (67.3%) y habían tenido una relación sexual no protegida menos de 48 horas antes de realizar la consulta (77.1%); el 82.9% no tenía antecedentes de infecciones de transmisión sexual.

Un tercio de las mujeres encuestadas (320/941, 34%) se mostraron interesadas en la obtención de un método altamente eficaz, reversible y de larga duración como anticonceptivo. La mayoría de las mujeres interesadas (*n* = 174, 55.1%) estaba dispuesta a esperar una hora para conseguir el método; someterse a un examen pélvico y a un procedimiento menor (*n* = 241, 77%) y requerir el método aun luego de enterarse de que se trataba del DIU de cobre (*n* = 205, 68.6%). Ciento veinte (37.5%) de las 320 mujeres interesadas en un método altamente eficaz, reversible y de larga duración, lo estuvieron en el DIU de cobre a pesar de los obstáculos descritos; lo cual representa el 12.8% de la muestra total. Aproximadamente la mitad (47.6%) de las mujeres que expresaron un interés en conseguir un método altamente eficaz, reversible y de duración prolongada para anticoncepción manifestaron que pagarían 25 dólares o menos por él. Solo el 12.3% de las participantes interesadas en el método pagarían el costo real de la colocación del DIU de cobre (350 dólares o más). Las mujeres interesadas en el DIU de cobre no fueron significativamente diferentes de las que no mostraron interés en cuanto a la edad, el estado civil, la educación, los ingresos, la cantidad de partos, los abortos

previos, los antecedentes de enfermedades de transmisión sexual y las parejas.

En el análisis de regresión logística multivariado ajustado, los siguientes factores se asociaron significativamente con el interés en el DIU de cobre como anticonceptivo: las mujeres no hispanas (*odds ratio* [OR] 2.12), las que considerarían la adopción en caso de embarazo actual (OR 1.96), las interesadas en un aborto en caso de embarazo actual (OR 2.68) y el deseo de no quedar nunca embarazadas en el futuro (OR 2.87).

Comentan los autores que su estudio contribuye a la comprensión acerca del interés de las mujeres en el DIU de cobre como anticonceptivo de emergencia y los obstáculos para obtenerlo. En el total de la muestra encuestada, el 12.8% de las participantes manifestó interés en este método como anticoncepción de emergencia, a pesar de sus aparentes desventajas como el tiempo de espera y la incomodidad de su inserción. No obstante, muy pocas se manifestaron a favor de pagar el precio real del DIU de cobre.

En diversos estudios se demostró que un porcentaje significativo de las mujeres que consultan en búsqueda de anticoncepción de emergencia utilizan algún método de control de la natalidad y el 25% corresponde a anticonceptivos orales; hecho que destaca la importancia de incrementar el uso de métodos anticonceptivos, reversibles de acción prolongada. Sobre la eficacia del DIU de cobre como anticoncepción de emergencia hay abundantes datos en la bibliografía, pero poco se ha investigado acerca del interés de las mujeres en este tipo de método. En un estudio anterior se informó que el 12% de las mujeres se mostró interesada en la inserción del DIU de cobre el mismo día de la consulta; mientras que el interés aumentaba si la colocación era gratis y si el aborto era una opción en caso de embarazo actual. Estos datos fueron similares a los de la presente investigación en la cual los principales obstáculos fueron el costo y la espera de 1 hora para la inserción del DIU de cobre. En este estudio no se informaron sobre los efectos adversos del DIU de cobre como el incremento en el sangrado menstrual, por lo cual el interés en el método pudo haberse sobreestimado.

En conclusión, un tercio de las mujeres que consultaron en una clínica de planificación familiar en búsqueda de anticoncepción de emergencia se mostraron interesadas en un método altamente eficaz, reversible y de larga duración; pero solo un pequeño porcentaje se interesó en el DIU de cobre; el costo puede ser un obstáculo potencial.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/123167

16 - Comparan la Eficacia de los Tratamientos de la Osteoporosis para Reducir el Riesgo de Fracturas

Reginster J

Drugs 71(1):65-78, 2011

La osteoporosis (OP) es una enfermedad ósea sistémica que se caracteriza por reducción de la masa y de la densidad mineral óseas (DMO), con deterioro de la estructura tisular subyacente. Estas alteraciones se correlacionan con una mayor fragilidad ósea con aumento del riesgo de fracturas. Se describe una mayor declinación de la DMO en las mujeres, debido, en forma parcial, a los cambios hormonales de la menopausia. Los estrógenos desempeñan un papel importante en la preservación de la masa ósea en las mujeres adultas. En este contexto, se destaca que la incidencia de OP

de la posmenopausia se ha incrementado como consecuencia de la mayor expectativa de vida y de los cambios demográficos. Si bien las fracturas vertebrales (FV) no siempre provocan síntomas, se reconoce su morbilidad en términos del dolor y de las alteraciones morfológicas de la columna. Asimismo, estas fracturas se describen ante traumatismos leves en las pacientes con OP, incluyendo el levantamiento cotidiano de objetos livianos.

Si bien todas las fracturas se vinculan con cierto nivel de morbilidad, las fracturas de cadera se asocian especialmente con un peor pronóstico, rápido deterioro de la capacidad funcional física e intelectual y mayores tasas de mortalidad. Por otra parte, la OP se relaciona con un alto costo para los sistemas de salud, atribuido en su mayor parte a las fracturas de cadera, dada la pérdida de autonomía y la financiación de los cuidados de enfermería y la rehabilitación, entre otros.

Sobre la base de estos datos, se hace hincapié en la necesidad de la prevención de las fracturas asociadas con OP, así como del mantenimiento de la calidad de vida y la independencia de las mujeres posmenopáusicas. Además de la prevención de las caídas, la corrección de la ingesta de calcio y la realización de ejercicio, las intervenciones farmacológicas en las pacientes de riesgo pueden optimizar la fortaleza ósea y reducir el riesgo de fracturas. Las terapias más utilizadas en Europa incluyen los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (SERM), como el raloxifeno y el bazedoxifeno; los bisfosfonatos (alendronato, risedronato, ibandronato, ácido zoledrónico); los derivados de la hormona paratiroidea (PTH); el ranelato de estroncio y el denosumab. No obstante, se dispone de pocos ensayos clínicos en los cuales se compare la eficacia de estos fármacos en términos de la prevención de las fracturas.

La mayor parte de los fármacos actúan mediante la disminución de la resorción ósea. Entre los productos disponibles en Europa se citan los bisfosfonatos, los SERM y el denosumab, un anticuerpo monoclonal contra el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa-B (RANKL). Por el contrario, los agentes anabólicos, como la PTH y la teriparatida, se caracterizan por estimular la formación ósea. El ranelato de estroncio parece asociar ambos mecanismos de acción.

Los bisfosfonatos constituyen moléculas con analogía estructural con el pirofosfato y se asocian con elevada afinidad por la hidroxiapatita ósea. La incorporación de cadenas laterales de diversa longitud y estructura ha permitido la producción de bisfosfonatos con diferentes potencias y propiedades. Dada la escasa absorción cuando se los indica por vía oral, se requiere ingerir estos fármacos en ayunas. Los bisfosfonatos se localizan en el esqueleto, donde inhiben la resorción ósea mediante la disminución de la actividad de los osteoclastos, así como por medio del incremento de la apoptosis de estas células. De este modo, impiden una mayor pérdida de masa ósea y se vinculan con un leve incremento de la DMO.

Por otra parte, el denosumab se comporta como un agente antiresortivo al impedir la actividad del RANKL, el cual es un estimulante de la diferenciación, la actividad y la supervivencia de los osteoclastos. En cambio, los SERM se unen a los receptores de estrógenos y actúan como agonistas o antagonistas en función de cada tejido.

Por otra parte, la PTH y sus análogos representan fármacos con actividad anabólica específica para el tejido óseo. Los efectos esqueléticos de la PTH dependen de la forma de exposición sistémica; mientras que la exposición continua (hiperparatiroidismo) resulta deletérea, la exposición intermitente estimula la formación de nuevo hueso por su acción sobre los osteoblastos.

En relación con el ranelato de estroncio, se señala que parece compartir tanto un efecto antagonista de la resorción (inhibición de la diferenciación de los osteoclastos) como una acción anabólica (mayor diferenciación de los osteoblastos y síntesis del colágeno tipo I, entre otros).

Debido a la ausencia de estudios comparativos directos, las comparaciones indirectas representan una alternativa para la evaluación de distintas intervenciones en ciencias de la salud. El autor propone el análisis de la información de los principales estudios de intervención de fase III que se llevaron a cabo con diferentes opciones de tratamiento. Los criterios de valoración seleccionados consistieron en las FV y las fracturas de cadera en un período de 3 años, dada su prevalencia y su asociación con una mayor morbilidad.

Para el caso del alendronato, se hace mención al estudio FIT, en el cual participaron 2 027 mujeres posmenopáusicas con disminución de la DMO del cuello femoral y con FV o sin ellas. Después de una mediana de seguimiento de 2.9 años, se comprobó una reducción del riesgo relativo (RRR) de FV y fracturas de cadera del 47% y 51%, en ese orden.

Por otra parte, se dispone de 2 estudios de relevancia (VERT-NA y VERT-MN) llevados a cabo en mujeres que emplearon risedronato como estrategia para la prevención de fracturas asociadas con OP, con una RRR del 41% para las FV. En el estudio HIP, diseñado en forma específica para evaluar los efectos de este fármaco sobre la incidencia de fracturas de cadera, se comprobó una RRR del 30% en un seguimiento de 3 años.

En relación con el ibandronato, el autor destaca los resultados del estudio BONE, en el cual participaron mujeres posmenopáusicas con al menos una FV y reducción de la DMO de la columna lumbar. La administración diaria (2.5 mg) o intermitente (20 mg cada 48 h hasta completar 12 dosis cada 3 meses) se asoció con una RRR del 62% para el uso diario del fármaco. En el caso del ácido zoledrónico, el más potente de los bisfosfonatos, se demostró en el estudio HORIZON que la infusión intravenosa anual del fármaco se asociaba con una RRR del 70% y del 41% para las FV y las fracturas de cadera, respectivamente, en un período de 3 años.

De acuerdo con el autor, la eficacia del denosumab para la reducción del riesgo de fracturas se evaluó en el ensayo FREEDOM, en el cual se comparó la administración semestral de este anticuerpo monoclonal con el uso de placebo. La RRR de FV a los 3 años, definido como criterio principal de valoración, se estimó en 68%. En otro orden, los efectos del raloxifeno en la prevención y el tratamiento de la OP se analizaron en el estudio MORE, en el que participaron mujeres posmenopáusicas con reducción de la DMO. La dosis de 60 mg diarios de este fármaco se correlacionó con una RRR de FV del 30% a lo largo de los 3 años de seguimiento. Se agrega que el lasofoxifeno en dosis de 0.5 mg diarios parece provocar una RRR del 40% en términos de las FV en función de los resultados del estudio PEARL, aunque no se verificaron efectos significativos sobre las fracturas de cadera.

Por otra parte, la eficacia de la teriparatida como intervención para la reducción de la incidencia de FV fue evaluada en el estudio FPT; este protocolo fue interrumpido de modo anticipado ante los resultados de un ensayo en el cual se señaló un efecto carcinógeno del fármaco en modelos con roedores. En función de la determinación de la escasa capacidad predictiva de esos datos en seres humanos, se aprobó el uso de dosis de 20 mg, con una RRR de FV del 65% en un período de 21 meses.


Asimismo, la eficacia del ranelato de estroncio para disminuir la probabilidad de FV se estimó en el estudio SOTI, con una RRR del 41%.

Debido a los descubrimientos más recientes, se dispone en la actualidad de variados tratamientos para la OP. Sin embargo, los ensayos controlados y aleatorizados suelen incluir un grupo placebo o una cohorte de comparación activa, por lo cual no se efectúan en general comparaciones directas. En consecuencia, la información acerca de la eficacia relativa entre las distintas terapias de la OP se considera limitada. Las normativas internacionales recomiendan la elección preferencial de fármacos con demostrada capacidad para reducir el riesgo de FV, fracturas no vertebrales y fracturas de cadera en relación con aquellos que sólo provocan un descenso del riesgo de FV. Por lo tanto, los bisfosfonatos, el denosumab y el ranelato de estroncio parecen alternativas apropiadas para la terapia de primera línea. La RRR oscila entre 30% y 70% para las FV y entre 30% y 51% para las fracturas de cadera, equivalentes a un número necesario de pacientes a tratar durante 3 años de 9 a 21 y hasta 48, respectivamente. El investigador hace énfasis en la importancia del tratamiento de la OP tanto para la prevención de la fracturas como para la reducción de su repercusión sobre los sistemas de salud.

Se señala que la presencia de FV se consideró un criterio de inclusión en los estudios en los que se indicó alendronato, risedronato, teriparatida y ranelato de estroncio, lo que pudo inducir variaciones en la tasa de eventos en los grupos placebo al compararlos con los restantes ensayos clínicos. Se postula que el algoritmo FRAX podría representar una alternativa eficaz para estimar el riesgo de fracturas y orientar las decisiones terapéuticas.

Si bien estos tratamientos se consideran seguros, se han descrito efectos adversos que, aunque leves, pueden constituir un obstáculo para la adhesión y la persistencia de la terapia. Por lo tanto, se enfatiza la necesidad de la pesquisa de estas reacciones, aunque se reconoce que su presencia no es un motivo para no tratar a las mujeres con riesgo elevado de fracturas.

Se manifiesta que los estudios controlados y aleatorizados brindan información definitiva acerca de la eficacia de los bisfosfonatos, los SERM, el denosumab, la teriparatida y el ranelato de estroncio en términos de la prevención de las FV. Además, el alendronato, el risedronato, el ácido zoledrónico, el denosumab y el ranelato de estroncio constituyen recursos para reducir el riesgo de fracturas de cadera. De esta manera, el autor concluye destacando que un único fármaco no es apropiado para la totalidad de las pacientes, por lo cual la decisión acerca del tratamiento requiere un enfoque individual para elegir la mejor opción terapéutica.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/121435



Información adicional en www.siicsalud.com: otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Autoevaluaciones de Lectura

Por cada artículo extenso de Trabajos Distinguidos se formula una pregunta, con cuatro opciones de respuesta. La correcta, que surge de la lectura atenta del respectivo trabajo, se indica en el sector Respuestas Correctas, acompañada de su correspondiente fundamento escrito por el especialista que elaboró la pregunta.

TD N°	Enunciado	Seleccione sus opciones
1	¿Cuál de estos cofactores parece vincularse con un mayor riesgo de cáncer cervical en mujeres con infección persistente por HPV?	A) El uso de dispositivos intrauterinos. B) La aplicación de geles locales con estrógenos. C) El uso de anticonceptivos orales por períodos prolongados. D) El síndrome de ovarios poliquísticos.
2	¿Cuál de las siguientes opciones es útil para el tratamiento agudo de la migraña menstrual?	A) El sumatriptán en dosis de 50 o 100 mg. B) El ácido mefenámico en dosis de 500 mg. C) El rizatriptán en dosis de 10 mg. D) Todas ellas.
3	¿Cuál de los siguientes elementos mejora considerablemente la estimación del riesgo de malignidad en las mujeres con masas anexiales?	A) La edad como una función lineal. B) Los niveles del CA125 como una función lineal. C) Los hallazgos en el ultrasonido. D) La edad y la concentración del CA125 como funciones no lineales.
4	¿Cuáles son factores de riesgo de infecciones urinarias recurrentes en las mujeres posmenopáusicas?	A) Factores urogenitales locales y disfunción del piso pelviano. B) La deficiencia de estrógenos. C) El volumen residual y el flujo urinario reducido. D) Todos ellos.
5	¿Cuál de estos tumores guarda relación con la presencia del HPV?	A) El cáncer de pulmón. B) El carcinoma gástrico. C) El linfoma de Burkitt. D) Los tumores de cabeza y cuello.
6	Con respecto a las tetraciclinas, ¿cuáles son las recomendaciones en las mujeres que amamantan?	A) Contraindicación absoluta. B) No están contraindicadas, pero no se recomiendan. C) Son seguras durante la lactancia. D) No existen datos.
7	¿Cuál de los siguientes enunciados no es correcto, en relación con los tumores de ovario que se detectan durante la gestación?	A) La mayoría es de naturaleza benigna. B) La gran mayoría es de naturaleza maligna. C) La mayoría se detecta en la primera mitad del embarazo. D) La mayoría remite en forma espontánea.
8	¿Cuáles son factores de riesgo bien reconocidos de preeclampsia?	A) El aumento de la presión arterial. B) El índice de masa corporal aumentado. C) Los antecedentes familiares de preeclampsia. D) Todos ellos.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuesta	Fundamento
1	El uso de anticonceptivos orales por períodos prolongados.	El uso de anticonceptivos orales por períodos prolongados aumenta el riesgo de cáncer cervical en las mujeres con pruebas positivas para la presencia de ADN viral en el cuello uterino. En cambio, la utilización de estos fármacos a corto plazo no parece asociarse con la persistencia de la infección por HPV.
2	Todas ellas.	Cualquiera de estas alternativas es útil para el tratamiento sintomático agudo de la migraña menstrual.
3	La edad y la concentración del CA125 como funciones no lineales.	Los modelos estadísticos para estimar la probabilidad de cáncer de ovario mejoran en forma significativa cuando se incluyen relaciones no lineales para las variables de interés, en este caso la edad y los niveles del CA 125.
4	Todos ellos.	Entre los factores de riesgo en las mujeres de mayor edad se citan los urogenitales locales y la disfunción del piso pelviano; la deficiencia de estrógenos que predispone a la atrofia urogenital, el volumen residual, el flujo urinario reducido, la cirugía urogenital previa, la incontinencia urinaria y fecal, el prolapso genital y el cistocele.
5	Los tumores de cabeza y cuello.	Se postula que estos tipos de HPV se correlacionan con el 99% a 100% de los tumores de cuello uterino, el 40% de los cánceres vivares, el 70% de los tumores vaginales, el 85% de los cánceres anales y el 20% a 26% de los tumores de cabeza y cuello.
6	No están contraindicadas, pero no se recomiendan.	Las tetraciclinas no están contraindicadas durante la lactancia, pero no se recomiendan ya que existen otras drogas con similar actividad y mejor perfil de seguridad.
7	La gran mayoría es de naturaleza maligna.	Sólo una minoría de los tumores de ovario diagnosticados durante el embarazo corresponde a lesiones malignas.
8	Todos ellos.	Los factores de riesgo bien reconocidos de preeclampsia son la presión arterial elevada, el índice de masa corporal aumentado y los antecedentes familiares de preeclampsia; mientras que son factores menos establecidos el sangrado vaginal prolongado, el bajo peso de nacimiento materno y los antecedentes familiares de enfermedad coronaria.