

# Obstetricia y Ginecología

Serie

Volumen 22, Número 1, Octubre 2009

	<b>Página</b>
Indice, Conexiones Temáticas.....	1
Dirección.....	2
Contacto Directo.....	3

### Artículos distinguidos

<b>A - Uso Materno de Descongestivos Orales y sus Consecuencias en los Recién Nacidos. Estudio de Seguimiento</b> <i>Bengt Källén, SIIIC</i> .....	4
---	---

### Informes seleccionados

#### Reseñas seleccionadas

<b>1 - Salvar Vidas y Cambiar las Historias Familiares: Asesoramiento Apropiado a las Embarazadas y los Hombres y Mujeres en Edad Reproductiva con Respecto a los Riesgos de la Exposición a la Radiación Diagnóstica Durante y Antes del Embarazo</b> <i>Brent R</i> <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 200(1):4-24, Ene 2009.....	9
<b>2 - Análisis Actual de la Utilidad Prequirúrgica de los Niveles de CA-125 para Predecir el Resultado de la Citorreducción Primaria en Pacientes con Carcinoma Ovárico, Tubario y Peritoneal Avanzado</b> <i>Chi D, Zivanovic O, Barakat R y colaboradores</i> <i>Gynecologic Oncology</i> 112(1):6-10, Ene 2009.....	10
<b>3 - Modelo de Riesgo para la Detección Selectiva de la Diabetes Gestacional</b> <i>Phaloprakarn C, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S</i> <i>European Journal of Obstetrics &amp; Gynecology and Reproductive Biology</i> 145(1):71-75, Jul 2009.....	12
<b>4 - Metanálisis sobre la Vía de Administración del Sostén Hormonal Durante la Fase Lútea en Reproducción Asistida...</b> <i>Zarutskie P, Phillips J</i> <i>Fertility and Sterility</i> 92(1):163-169, Jul 2009.....	13
<b>5 - Resultados del Embarazo Producto del Fracaso del Uso de Levonorgestrel como Anticonceptivo de Emergencia: Estudio Prospectivo</b> <i>Zhang L, Chen J, Cheng L y col.</i> <i>Human Reproduction</i> 24(7):1605-1611, Jul 2009.....	14
<b>6 - Preeclampsia en la Segunda Gestación: ¿Importa la Evolución del Primer Embarazo?</b> <i>Bhattacharya S, Campbell D, Smith N</i> <i>European Journal of Obstetrics &amp; Gynecology and Reproductive Biology</i> 144(2):130-134, Jun 2009.....	16
<b>7 - Los Resultados de la Prueba de Tolerancia a la Glucosa antes del Parto Predicen Diabetes Tipo 2 en las Mujeres con Antecedente de Diabetes Gestacional: Revisión Sistemática</b> <i>Golden S, Bennett W, Nicholson W y col.</i> <i>Gender Medicine</i> 6(Part. 1):109-122, 2009.....	17

	<b>Página</b>
<b>8 - Factores Asociados con las Anormalidades en el Estudio Doppler de las Arterias Uterinas en las Pacientes con Preeclampsia</b> <i>Boukerrou M, Bresson S, Subtil D</i> <i>Hypertension in Pregnancy</i> 28(2):178-189, 2009.....	19
<b>9 - Rentabilidad de Siete Estrategias de Fertilización In Vitro: Resultados de un Modelo Analítico de Decisiones de Markov</b> <i>Fiddeleers A, Dirksen C, Severens J y col.</i> <i>Human Reproduction</i> 24(7):1648-1655, Jul 2009.....	20
<b>Novedades seleccionadas</b>	
<b>10 - Efectos de la Combinación Etinilestradiol/Dienogest en los Trastornos de la Piel y el Cabello Asociados con los Andrógenos</b> <i>Zimmermann T, Wisser K, Dietrich H</i> <i>International Journal of Clinical Practice</i> 54(2):85-91, Mar 2000.....	22
<b>11 - Los Problemas Sexuales son muy Frecuentes después del Parto</b> <i>Khajehei M, Ziyadlou S, Kashefi F y colaboradores</i> <i>Indian Journal of Community Medicine (IJCM)</i> 34(2):126-130, Abr 2009.....	23
Más Novedades Seleccionadas.....	25-29
Autoevaluaciones de Lectura.....	30
Respuestas Correctas.....	32

### 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, 9
Atención Primaria.....	A, 1, 3, 6, 7, 9-12
Bioquímica.....	3, 6-8, 13
Cirugía.....	2
Cuidados Intensivos.....	8
Dermatología.....	10
Diagnóstico por Imágenes.....	1, 8, 12, 13
Diagnóstico por Laboratorio.....	2, 3, 6-8, 13
Endocrinología y Metabolismo.....	3, 4, 5, 7, 10-11, 13
Epidemiología.....	1, 2, 5-7, 10, 11, 14
Farmacología.....	A, 4, 5, 8, 10, 13, 14
Genética Humana.....	1
Hematología.....	8, 13
Medicina Familiar.....	A, 1, 2, 5, 9, 12
Medicina Interna.....	A, 2, 7, 11, 12
Medicina Reproductiva.....	1, 2, 5, 6, 9, 10, 11, 13
Nefrología y Medio Interno.....	8
Neurología.....	14
Nutrición.....	3, 7, 13
Oncología.....	1, 2, 12
Otorrinolaringología.....	A
Pediatría.....	A, 1, 8, 14
Salud Pública.....	1, 3, 6, 10, 11, 14



**Dirección Científica**  
Graciela Scagliotti, Roberto Elizalde

**Directores Honorarios**  
Eduardo Mario Baldi †, Armando F. Mendizabal †

**Comité de Expertos (OyG)**

Lorenzo Abad Martínez, Carlos Abel, José Acosta, Arturo Alfonsín, Vardeli Alves de Moraes, Francisco Arcia Romero, Vicente Renato Bagnoli, Carlos Baistrocchi, Eduardo Juan Baldi, Mario Adolfo Baldi, Carlos Barbosa Montenegro, Susana Bassol Mayagoitia, Pedro Barri Ragué, Paulo Belfort, Edgardo Bernardello, Rodolfo Bértola, Héctor Bianconi, Germán Bluvstein, Ronald Bossemeyer, Grato Eleodoro Bur, Dante Calandra, Manuel Calbis Pascual, Luiz Camano, Aroldo Fernando Camarco, José Camavena, Thelma Canto de Cetina, Jesús Cárdenas Sánchez, Angel Carranza, José Carrera Maciá, Florencio Casavilla, Francisco Chagas Oliveira, Sonia Maria Coelho, Rafael Comino, Mario Comparato, Oscar Contreras Ortiz, Enrique Coppolillo, Elismar Coutinho, Pedro Daguerre, José de Barros Leal, Jaime de la Garza, Laurival de Luca, René del Castillo, José María de Magalhães Neto, Gustavo de Souza, Jorge Dionisi, Gian Carlo Di Renzo, Néstor Dron, Enzo Dueñas, Roberto Julio Elizalde, Manuel Escudero Fernández, Ernesto Fabrè González, José Daniel Farah, Anibal Faúndes, Mirta M. Fernández, Luiz Ferraz de Sampaio Júnior, Cícero Ferreira Fernandes, Pedro Figueroa Casas, Enrique Curt Gadow, Francisco E. Gago, Juan Marcos Garau, Tobias Goldsman, Francisco González Gómez, Antonio González González, Jesús González Merlo, Hans Wolfgang Halbe, Mónica Graciela Heredia, José Hernández García, José Hernández

Martínez, Gerardo Hernández Muñoz, Javier Iglesias Guiu, Ricardo Illia, Javier Inglesi, Jorge Itala, Carlos Jakob, Ernesto Jordán, Graciela Keklikian, Eduardo Lane, Paulina Araceli Lantigua Cruz, Enrique H. R. Lastre, Carlos Lavarello, Roberto Lede, Baltazar Lerna, Leo Lencioni, Eduardo Lombardi, Antonio Lorusso, Guillermo Lovazzano, Marcelo Lumgruber, João Bosco Machado da Silveira, João Carlos Mantese, Carlos Marchese, Maribel Martínez Díaz, José María Méndez Ribas, Javier Moleón Alegre, José Antonio Nascimento Filho, J. Navarro Clemente, Bussamãra Nerme, Roberto Nicholson, Jorge Novelli, Alejandro Novo Domínguez, Sílvia Oizerovich, Carlos Ortega Soler, Maria Celeste Osorio Wender, Osvaldo Parada, Sérgio Pereira da Cunha, Rosires Pereira de Andrade, Bautista Pérez Ballester, Patricia Perfumo, Suzana Pessini, Rafael Pineda, Araken Irere Pinto, João Pinto e Silva, Mario Fábio Prata Lima, Miguel Prats Esteve, Héctor Rodríguez Mesa, Edgardo Daniel Rolla, Alberto Roseto, Antonio Rubino de Azevedo, Maurício M. Sabino de Freitas, Antonio Salomão, Carlos Salvatore, João Sampaio Goes, Carlos Sánchez Basurto, Juan San Román Terán, Jorge Souen, Giuseppe Sperotto, Gerardo Strada Sáenz, Carlos Alberto Tidone, José Savino Trezza, Graciela Scagliotti, Alberto Szereszewsky, Francisco Uranga Imaz, José Usandizaga, J. Vanrell Díaz, Umberto Veronesi, Luiz Carlos Viana, Raúl Winograd, Silvina Witis, Marcelo Zugaib

**Fuentes científicas (OyG)**

Acta Ginecológica	European Journal of Endocrinology	Lancet
Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica	European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	Maturitas
Actualización Gineco Obstétrica	European Urology	Mayo Clinic Proceedings
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC)	Fertility and Sterility	Médecine et Hygiène
American Family Physician	Geriatrics	Medicina Clínica
American Journal of Clinical Nutrition	Gynaecology Forum	Medicina-Buenos Aires
American Journal of Clinical Pathology	Gynecologic and Obstetric Investigation	Menopausal Medicine
American Journal of Medicine	Gynecologic Oncology	Menopause
American Journal of Obstetrics and Gynecology	Gynecological Endocrinology	New England Journal of Medicine
Annals of Internal Medicine	Hormone Research	New Zealand Medical Journal
Annals of Pharmacotherapy	Hospital Practice	Nutrition
ANZJOG	Human Reproduction	Obstetrical and Gynecological Survey
Archives of Family Medicine	Hypertension	Obstetricia y Ginecología Latino-Americana
Archives of Internal Medicine	Hypertension in Pregnancy	Obstetrics & Gynecology
Archives of Medical Research	Infectious Diseases in Clinical Practice	Obstetrics and Gynecology Clinics of North America
Archives of Pediatric & Adolescent Medicine	International Journal of Cancer	Osteoporosis International
Arquivos da Maternidade Dr. Alfredo Costa	International Journal of Epidemiology	Pediatrics
Artemis	International Journal of Gynecological Cancer	Perspectives on Sexual and Reproductive Health
Arthritis and Rheumatism	International Journal of Gynecological Pathology	Pharmacotherapy
Arzneimittel Forschung (Drug Research)	International Journal of Obstetric Anesthesia	Placenta
Atherosclerosis	International Journal of Urogynecology and Pelvic Floor Dysfunction	Plastic and Reconstructive Surgery
Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology	International Urogynecology Journal	Postgraduate Medicine
BMJ	JAMA	Prenatal Diagnosis
Brazilian Journal of Infectious Diseases	Journal of Bone and Mineral Research	Public Health
British Medical Journal of Obstetrics and Gynaecology (ex-BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology)	Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism	QJM
Bulletin du Cancer	Journal of Clinical Oncology	Radiotherapy and Oncology
Bulletin of the World Health Organization	Journal of Endocrinology	Reproduction
Calcified Tissue International	Journal of Family Planning and Reproductive Health Care	Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders
Canadian Medical Association Journal	Journal of Formosan Medical Association	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia
Cancer	Journal of Human Hypertension	Revista Colombiana de Menopausia
Cancer Causes and Control	Journal of Infectious Diseases	Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología
Chinese Medical Journal	Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine	Revista Cubana de Higiene y Epidemiología
Climateric	Journal of Medical Ultrasound	Revista de Colposcopia
Clinical Endocrinology	Journal of Nutrition	Revista de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires
Clinical Infectious Diseases	Journal of Obstetrics and Gynaecology	Revista del Instituto Nacional de Cancerología
Clinical Nutrition	Journal of Obstetrics, Gynecology and Neonatal Nursing	Revista Ginecología y Obstetricia de México
Clinical Oncology	Journal of Pediatric Nursing	Revista Panamericana de Salud Pública
Clinical Therapeutics	Journal of Perinatal Medicine	Salud(i)Ciencia
Contemporary Obstetrics and Gynecology	Journal of Perinatology	São Paulo Medical Journal
Contraception	Journal of Reproductive Medicine	Scandinavian Journal of Infectious Diseases
Critical Care Medicine	Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists	Sexually Transmitted Diseases
Current Obstetrics & Gynaecology	Journal of the American Board of Family Practice	Southern Medical Journal
Current Therapeutic Research	Journal of the Society for Gynecologic Investigation	Time of Implantation of the Conceptus and Loss of Pregnancy
Current Women's Health Reports	Journal of Ultrasound in Medicine	Trabajos Distinguidos Cardiología
Diabetes Care	Journal of Urology	Trabajos Distinguidos Cirugía
Drug Safety	Journal of Women's Health	Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Drugs	Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine	Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Endocrine Reviews	Kaohsiung Journal of Medical Sciences	Trabajos Distinguidos Pediatría
European Journal of Clinical Nutrition		Toxicological Sciences
European Journal of Contraception and Reproductive Health Care		Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
		West Indian Medical Journal



Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Información adicional en [www.sicisalud.com](http://www.sicisalud.com)

Artículo completo en [www.sic.info](http://www.sic.info)

**Rafael Bernal Castro**  
Presidente

**Directora PEMC-SIIC**  
Rosa María Hermitte

**Consultor Honorario**  
Carlos Bertolasi †

**Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC)**  
Consejo de Dirección:  
Edificio Calmer  
Avda. Belgrano 430 (C1092AAR),  
Buenos Aires, Argentina.  
Tel.: +54 11 4342 4901,  
comunicaciones@sicisalud.com  
[www.sic.info](http://www.sic.info)

Los artículos de Trabajos Distinguidos (TD) fueron seleccionados de la base de datos SIIC Data Bases por Laboratorios Bagó. Los artículos de la colección TD son objetivamente resumidos por el Comité de Redacción Científica de SIIC. El contenido de TD es responsabilidad de los autores que escribieron los textos originales. Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. Laboratorios Bagó no se hace responsable por los conceptos que se expresan en esta publicación. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio o soporte editorial sin previa autorización expresa de SIIC. Impreso en la República Argentina, octubre de 2009. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.

# 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](http://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 .....

Domicilio particular .....

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

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	Uso Materno de Descongestivos Orales...	• Dr. B. Källén. Tornblad Institute, University of Lund, SE-223 62, Lund, Suecia
1	Salvar Vidas y Cambiar las Historias...	• Dr. R. Brent. Thomas Jefferson University, Alfred I. duPont Hospital for Children, DE 19899, Wilmington, Delaware, EE.UU.
2	Análisis Actual de la Utilidad...	• Dr. D. Chi. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Gynecology Service, Department of Surgery, NY 10021, Nueva York, EE.UU.
3	Modelo de Riesgo para la Detección...	• Dr. C. Phaloprakarn. Bangkok Metropolitan Administration Medical College and Vajira Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, 10300, Bangkok, Tailandia
4	Metanálisis sobre la Vía...	• Dr. P. Zarutskie. Zarutskie Institute, WA 98101, Seattle, Washington, EE.UU.
5	Resultados del Embarazo Producto...	• Dr. L.Cheng. Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, Shanghai, China
6	Preeclampsia en la Segunda Gestación...	• Dr. S. Bhattacharya. Aberdeen Maternity Hospital, Dugald Baird Centre for Research on Women's Health, Aberdeen, Escocia, Reino Unido
7	Los Resultados de la Prueba...	• Dr. W. Nicholson. Johns Hopkins University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, MD 21205, Baltimore, Maryland, EE.UU.
8	Factores Asociados con las...	• Dr. M. Boukerrou. Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Hôpital Jeanne de Flandre Centre Hospitalier Régional, Service de Gynécologie Obstétrique, Lille, Francia
9	Rentabilidad de Siete Estrategias de...	• Dr. A. Fiddlers. Academic Hospital Maastricht, Department of Clinical Epidemiology and Medical Technology Assessment, Maastricht, Países Bajos
10	Efectos de la Combinación Etinilestradiol...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
11	Los Problemas Sexuales son muy...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica
12	Comparan Resonancia Magnética...	• Dr. K. Vassiou. 41110, University of Thessaly, Larissa, Grecia
13	La Aspirina en Dosis Bajas Sería...	• Dr. N. Lazzarin. AFaR Associazione Fatebenefratelli per la Ricerca, 00153, Roma, Italia
14	Vinculan la Administración Prenatal...	• Dirigir la correspondencia a Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Las direcciones de los autores de la sección Expertos Invitados pueden solicitarse a Secretaría de Redacción SIIC, [secrreda@siicsalud.com](mailto:secrreda@siicsalud.com).

## Artículos distinguidos

(<http://www.siicsalud.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 - Uso Materno de Descongestivos Orales y sus Consecuencias en los Recién Nacidos. Estudio de Seguimiento



Bengt Källén, Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

**Función que desempeña:** MD, PhD Tornblad Institute, University of Lund, Lund, Suecia

**Página del autor:** [www.siicsalud.com/dato/dat053/09701004a.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/09701004a.htm)



Artículo completo en inglés (*full text*), especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

#### Abstract

*The study extends a previous investigation on the use of oral decongestants during pregnancy with another 1 000 women (1 017 infants) who reported the use of such drugs in early pregnancy and 1 125 women (1 145 infants) who had such drugs prescribed later in pregnancy. The results on the beneficial delivery outcome after late use of the drugs with a reduced rate of preterm birth and low birth weight were verified and it was also shown that the rates of large-for-gestational age and heavy infants were increased. After early use of such drugs, no increased risk of congenital malformation was seen and previously published data on an association with certain malformations, thought to be due to vascular disruption, could not be supported. It is suggested that pregnancy rhinitis as an indication for the use of oral decongestants could be associated with a well functioning placenta and a good delivery outcome.*

Artículo completo en inglés: [www.siicsalud.com/dato/dat053/09701004i.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat053/09701004i.htm)

#### Resumen

El presente estudio es la extensión de una investigación previa sobre el uso de descongestivos orales durante el embarazo, en la que se incorporan 1 000 nuevas mujeres (1 017 hijos) que informaron haber utilizado esas drogas durante la fases tempranas del embarazo y 1 125 mujeres (1 145 hijos) a quienes les fueron prescritas esas drogas en un etapa tardía. Se verificaron los efectos beneficiosos sobre el parto, luego del uso tardío de las drogas, con una tasa reducida de nacimientos prematuros y bajo peso al nacer y también se mostró que se incrementaban las tasas de recién nacidos de mayor tamaño para la edad y de mayor peso. Luego del uso temprano de estas drogas no se observó ningún incremento en el riesgo de malformaciones congénitas y no se encontró una asociación con ciertas malformaciones que se consideraban debidas a alteraciones vasculares señaladas en publicaciones anteriores. Se sugiere que el uso de descongestivos orales como indicación para la rinitis durante el embarazo podría estar asociado con un buen funcionamiento de la placenta y un buen parto.

#### Introducción

En una publicación anterior<sup>1</sup> analizamos los resultados del parto de mujeres que habían utilizado descongestivos orales durante el embarazo. No encontramos un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas cuando las madres utilizaron esas drogas en las etapas avanzadas del embarazo, hubo una reducción significativa de partos prematuros y de bajo peso al nacer, pero sin efectos demostrables en el crecimiento intrauterino.

Una razón de especial interés para estudiar los descongestivos orales durante el embarazo es el efecto teratogénico que se atribuye a las drogas de esta categoría.<sup>2</sup> Sin embargo, no se observó ese efecto en nuestro estudio previo.

La información se obtuvo de los registros de salud suecos, y era posible que los resultados fueran consecuencia de numerosas pruebas dado que no había ninguna hipótesis acerca de que las drogas de esta categoría pudiesen afectar la duración del embarazo y, por lo tanto, el peso al nacer de los

recién nacidos. De forma similar, una estimación demasiado baja para una malformación congénita podría haberse obtenido mediante numerosas pruebas. El fenómeno de las pruebas múltiples se encuentra presente siempre en los análisis de la información de grandes series, no recolectada específicamente para un determinado tema específico de investigación.

Nuestra investigación anterior<sup>1</sup> estuvo basada en 2 474 mujeres que habían utilizado descongestivos orales durante las etapas iniciales del embarazo y 1 771 que los utilizaron en etapas más avanzadas. Hemos extendido la base de nuestro estudio con información de 2003-2005 y este escrito mostrará en qué grado se sostienen los hallazgos anteriores.

#### Material y métodos

El estudio se basó en los datos que se encuentran en el registro médico de natalidad sueco.<sup>4</sup> Este registro existe desde 1973 y cubre la totalidad del país. Incluye información sobre los embarazos, los partos y los recién nacidos. Desde 1982 se basa en las copias de los documentos médicos originales desde la atención prenatal (que prácticamente todas las mujeres

**Patrocinio:** El estudio fue financiado mediante una beca de la fundación Ewy and Gunnar Sandberg.

hacen y que se realiza sin cargo), el parto (que generalmente se produce en maternidades especializadas) y el examen pediátrico (todos los recién nacidos son examinados por un especialista en pediatría). A partir de 1994, se comenzó a agregar las drogas que utilizaban durante el embarazo. Esta información se obtuvo de las entrevistas con la partera durante la primera visita al sistema de cuidado prenatal (generalmente antes de la semana 12) y se complementaba con la información sobre las drogas prescritas durante el cuidado prenatal.<sup>5</sup> Sobre la base de esta información se identificó a las mujeres que informaron el uso de descongestivos orales (ATC código R01B) o les fueron prescritos durante el embarazo. Todas estas mujeres y sus recién nacidos fueron comparados con todas las mujeres y sus recién nacidos en el registro. Se utilizaron las siguientes variables:

- año del parto
- edad materna: en años sin fraccionar, dividida en períodos de cinco años ( $\leq 20$ , 20-24, etc.)
- cantidad de partos: definida como el número de hijos anteriores +1. La cantidad de partos 1 significa entonces que es el primer parto de la mujer. La cantidad de partos fue dividida en 1, 2, 3,  $\geq 4$
- tabaquismo materno en la etapas tempranas del embarazo: obtenido durante la entrevista con la partera y dividido en: desconocido, ninguno,  $\leq 10$  y  $\geq 10$  cigarrillos por día
- número de abortos previos: obtenido de la entrevista con la partera y divididos en 0, 1, 2,  $\geq 3$
- peso y altura maternos antes del embarazo: con lo que se obtuvo el índice de masa corporal (IMC) dividido en desconocido,  $\leq 19.8$ , 19.8-25.9 (normal) y  $\geq 26$
- duración del embarazo: estimada principalmente mediante ecografía en el segundo trimestre. Parto pretérmino:  $\leq 37$  semanas completas; analizado sólo para partos únicos
- diagnóstico materno de diabetes
- nacimientos múltiples
- sexo del recién nacido
- peso del recién nacido: bajo peso,  $\leq 2\ 500$  g; alto peso,  $\geq 4\ 500$  g. Analizado sólo para partos únicos.
- pequeño para la edad gestacional (PEG) y grande para la edad gestacional (GEG): basado en las curvas de crecimiento específicas para paridad y sexo;<sup>6</sup> analizado sólo para partos únicos
- malformaciones congénitas: identificadas en el registro médico de nacimientos, en el registro de malformaciones congénitas, o en el registro de altas hospitalarias; se realizó la vinculación entre los registros mediante el número de identificación personal que posee cada individuo que vive en Suecia

- entre las malformaciones congénitas, se estudió un subgrupo del que se excluyeron las siguientes condiciones clínicas frecuentes y leves: ductus arterioso permeable en recién nacidos prematuros, apéndice preauricular, testículo no descendido (sub)luxación de cadera, anquiloglosia, arteria umbilical única, nevus

Para los fines estadísticos se utilizó el procedimiento de Mantel-Haenszel para estimar el riesgo relativo (RR) y los intervalos del confianza 95% (IC 95%) fueron determinados mediante la técnica de Miettinen. Se realizaron ajustes por año de nacimiento, edad materna, cantidad de partos, tabaquismo e IMC. Cuando los números eran bajos, en cambio, se comparó

el número de casos observados con el número de esperados, estimado luego de los mismos ajustes de la población. La relación observado/esperado representa un riesgo relativo (RR) y su IC 95% fue determinado mediante la distribución exacta de Poisson (software Saber, CDC, Atlanta, EE.UU.).

## Resultados

Identificamos 1 000 mujeres (1 017 recién nacidos) que informaron haber usado descongestivos orales en las etapas tempranas del embarazo y 1 121 (1 145 recién nacidos) que los usaron en etapas avanzadas. Por su parte, 117 mujeres (117 recién nacidos) utilizaron las drogas tanto en la fase temprana como en la tardía.

En Suecia se utilizaron exclusivamente dos descongestivos orales durante el lapso del estudio: fenilpropanolamina (en una droga combinada con cinarizina) y pseudoefedrina (combinada con dexbromfeniramina). La fenilefedrina no se encontraba disponible en Suecia. De las 1 000 mujeres que usaron las drogas tempranamente en el embarazo, 972 informaron que fue fenilpropanolamina sola; fenilpropanolamina y cinarizina en 26, y sólo dos informaron pseudoefedrina. Entre las 1 121 a las que se les prescribieron esas drogas durante el embarazo avanzado, 1 091 usaron fenilpropanolamina sola, 27 fenilpropanolamina con cinarizina, 2 pseudoefedrina y 1 utilizó pseudoefedrina y fenilpropanolamina.

De las 1 000 mujeres que utilizaron las drogas tempranamente en el embarazo, 145 también usaron drogas indicadas para la alergia (antiasmáticos, glucocorticosteroides sistémicos o antihistamínicos), 296 no usaron esas drogas pero utilizaron algunas que indican la presencia de infecciones respiratorias (antibióticos o antitusivos). Estos porcentajes (15 y 30)

**Tabla 1.** Algunas características de los recién nacidos luego del uso materno de descongestivos orales luego del primer trimestre. El riesgo relativo (RR) de Mantel-Haenszel con intervalos de confianza de 95% (IC 95%) fue ajustado por año de nacimiento, edad materna, número de partos, tabaquismo e índice de masa corporal. Para las muertes perinatales, la tasa de riesgo se da como número observado/esperado con IC 95% basados en la distribución de Poisson. Los RR estimados son presentados de manera separada para los nuevos datos y para la población, de nuestra información previamente publicada.<sup>1</sup> "Total" se refiere a los recién nacidos con información sobre la duración del embarazo, peso al nacer, etc.

**Tabla 1 A.** Número de recién nacidos en el material de 2003-2005.

	Expuestos		Población	
	Resultados	Total	Resultados	Total
Prematuros	39	1 096	14 716	288 354
< 2 500 g	23	1 094	9 269	287 873
$\geq 4\ 500$ g	71	1 094	11 619	287 873
PEG	19	1 093	6 085	287 623
GEG	96	1 093	17 537	287 623
Muertes perinatales	4	1 145	1 484	297 294

PEG: pequeño para la edad gestacional; GEG: grande para la edad gestacional.

**Tabla 1 B.** Riesgo relativo para los dos períodos del estudio separados y en conjunto.

	1995-2002		2003-2005		1995-2005	
	RR	IC 95%	RR	IC 95%	RR	IC 95%
Prematuros	0.68	0.52-0.88	0.77	0.56-1.07	0.73	0.60-0.93
$\leq 2\ 500$ g	0.53	0.37-0.77	0.76	0.50-1.15	0.64	0.48-0.84
$\geq 4\ 500$ g	1.21	0.99-1.49 <sup>a</sup>	1.47	1.16-1.88	1.32	1.16-1.50
PEG	0.71	0.47-1.08	1.02	0.65-1.61	0.86	0.63-1.17
GEG	1.37	1.17-1.61 <sup>a</sup>	1.24	1.00-1.53	1.32	1.16-1.50
Muertes perinatales	0.53	0.22-1.25	0.84	0.23-2.16	0.78	0.43-1.41

<sup>a</sup> Esta información no es presentada en nuestra publicación previa<sup>1</sup>.

**Tabla 2.** Número de recién nacidos observados y esperados con malformaciones específicas luego del uso materno en etapas tempranas del embarazo (1995-2005). Los números esperados son estimados de la población luego de ser ajustados por año de nacimiento, edad materna, cantidad de partos, tabaquismo y número de abortos previos. La tasas de riesgo (TR) son cocientes entre los números observados y esperados y los intervalos de confianza del 95% (IC 95%) se basan en las distribuciones exactas de Poisson.

Malformación congénita	Número en la población	Luego de la exposición a descongestivos orales			
		Observado	Esperado	TR	IC 95%
Defectos en el tubo neural	711	2	2.4	0.8	0.1-3.0
Hidrocefalia/porencefalia	103	0	0.3	0.0	0.0-11.9
Malformación ocular	1 099	2	3.9	0.5	0.1-1.8
Malformación oído	2 280	12	7.9	1.5	0.8-2.6
Fisura orofacial	2 491	4	8.3	0.5	0.1-1.2
Cualquier defecto congénito cardíaco	1 207	37	42.5	0.9	0.6-1.2
DTV o DTA	6 125	22	21.8	1.0	0.6-1.5
Defectos cardíacos sin especificar	1 259	5	4.6	1.3	0.5-2.8
Atresia esofágica	415	0	1.4	0.0	0.0-2.7
Atresia intestino delgado	350	1	1.1	0.0	0.0-5.1
Atresia anal	492	0	1.7	0.0	0.0-2.2
Estenosis pilóricas	764	6	2.4	2.7	1.0-5.9
Hernia diafragmática	268	1	1.0	1.0	0.0-5.7
Defecto pared abdominal	339	2	1.0	1.9	0.2-7.0
entre ellas, gastrosquisis	170	1	2.3	0.4	0.0-2.4
Hipospadia	3 349	6	11.4	0.5	0.2-1.2
Malformación renal grave	708	1	2.3	0.4	0.0-2.4
Craneosinostosis	626	1	2.3	0.4	0.0-2.4
Defecto por reducción de extremidad	712	1	2.4	0.4	0.0-2.3
(Sub) luxación de cadera	6 251	21	22.4	0.9	0.6-1.4
Polidactilia/sindactilia	2 230	10	8.2	1.2	0.6-2.2
Pie equinovaro	1 619	1	6.5	0.2	0.0-1.0

conuerdan con los descritos en nuestra publicación anterior (13 y 31). No hubo diferencias significativas en la distribución entre ambas muestras (chi cuadrado = 1.7 en 2 d.f.).

Sólo tres de las mujeres a las que les fueron prescritos descongestivos orales tenían diabetes; una utilizó las drogas en la etapa temprana y dos en la tardía: los números esperados eran 2.4 y 2.5, respectivamente.

La Tabla 1 muestra la duración del embarazo y el peso de los recién nacidos únicos luego del uso tardío de descongestivos comparados con la población. Se brindan los datos de riesgo correspondientes de nuestra anterior publicación a los fines comparativos. Como no se observan francas diferencias en el riesgo relativo, son analizados de manera conjunta para obtener las mejores estimaciones posibles. Se puede observar que el riesgo de parto prematuro y de bajo peso al nacer está significativamente reducido y que el riesgo para recién nacidos de alto peso aparece incrementado. No se encontró un efecto significativo en el riesgo de PEG, pero sí un aumento de la probabilidad de GEG y de recién nacidos pesados. La tasa de muertes perinatales es baja, pero esto puede ser aleatorio.

Entre los 3 489 recién nacidos (1995-2005) expuestos a descongestivos orales en la etapa temprana del embarazo, 1 782 eran de sexo masculino y 1 707 del femenino, lo que da una relación entre sexos de 1.04 (IC 95% 0.98-1.12). Los números correspondientes a los expuestos en la fase avanzada fueron 1 478 y 1 477, respectivamente; relación entre sexos 1.00 (IC 95% 0.93-1.08). Ambas son ligeramente bajas pero los intervalos de confianza para ellas incluyen la relación entre sexos normal de 1.06.

De los 1 017 recién nacidos cuyas madres habían utilizado descongestivos orales durante la etapa temprana del embarazo, se identificaron malformaciones congénitas en 28 de ellos (2.8%). Luego del ajuste por año de nacimiento,

edad materna, cantidad de partos, tabaquismo y número de abortos previos, se encontró un RR de 0.68 (IC 95% 0.47-0.99). En nuestra investigación previa, entre 2 474 recién nacidos se encontraron 117 que presentaron malformaciones (4.7%), lo que brinda un RR de 0.96 (95% CI 0.80-1.16). La estimación de riesgos no difiere significativamente pero sí los porcentajes de malformaciones, debido a un seguimiento más corto en la nueva muestra. Para el período completo, el RR es 0.90 (IC 95% 0.76-1.07).

Luego de la exclusión de un número malformaciones comunes y clínicamente menos significativas (véase Material y métodos), el RR para el período completo es 0.85 (IC 95% 0.69-1.04).

La Tabla 2 muestra el número de recién nacidos con algunos tipos de malformaciones específicas. Los números esperados son estimados luego del ajuste por año de nacimiento, edad materna,

cantidad de partos, tabaquismo y número de abortos previos. Como se puede ver en la Tabla, solamente una condición muestra un aumento significativo del riesgo: la estenosis pilórica en seis casos. Como muchas condiciones fueron estudiadas, este exceso puede ser aleatorio.

El recién nacido con estenosis/atresia del intestino delgado tenía también una malformación del duodeno y mala rotación intestinal. La malformación del duodeno fue probablemente una estenosis resultado de una banda duodenal, como también la mala rotación del intestino. Dos recién nacidos tenían defectos de la pared intestinal: uno tenía onfalocelo, el otro gastrosquisis. Sólo después de 1997 surgió un código específico, debido a ello la estimación de riesgo se basó en el período 1997-2005.

Existe un 50% de exceso de malformaciones de oído que podrían ser aleatorias. Entre los 12 casos, nueve tuvieron papilomas preauriculares (uno combinado con hipospadias), dos tenían orejas prominentes; uno presentaba una malformación no especificada de oído. Por lo tanto, al menos 11 fueron anomalías menores.

El Apéndice 1 enumera los individuos, en el nuevo grupo de datos, que presentaron malformaciones congénitas identificadas luego de la exposición a descongestivos orales en etapas tempranas del embarazo. Existe una tabla similar para el material publicado previamente.<sup>1</sup>

## Discusión

Este estudio es el seguimiento de otro publicado previamente,<sup>1</sup> en el que se utilizó la misma metodología y las mismas variables de exposición y de resultados. La razón del estudio de seguimiento es comprobar en el nuevo material las observaciones realizadas en la primera investigación, y también incrementar el tamaño de la muestra. En todos los estudios sin una hipótesis previa pueden aparecer falsas asociaciones debido

a valoraciones múltiples y cualquier resultado debe ser siempre constatado mediante nuevos grupos de datos. Esto puede hacerse mediante un estudio completamente independiente o una nueva muestra del mismo sistema de recolección de información, como el utilizado en el primer estudio.

Este problema puede ser ilustrado mediante el hallazgo<sup>5</sup> de la asociación entre el uso de loratadina e hipospadias del recién nacido en el registro que no pudo ser verificado en el seguimiento durante varios años<sup>8</sup> y que probablemente fueran resultado de valoraciones múltiples.

En el presente estudio se verificaron los resultados del primero y el material se incrementó en aproximadamente un 50%. Habíamos observado previamente que la utilización materna de descongestivos orales en las etapas tardías del embarazo tenía un efecto de reducir el riesgo de recién nacidos prematuros y bajo peso al nacer. Esto fue confirmado en el nuevo estudio, mientras que la previamente señalada (pero no estadísticamente significativa) reducción del PEG no se verificó, y el análisis del material total no muestra ese efecto. En contraste, se observó un aumento en las tasas de recién nacidos GEG y de recién nacidos pesados; estas variables no fueron informadas en la publicación previa, pero en un nuevo análisis del material verificó esta observación. La diabetes materna es una causa común de recién nacidos grandes pero no hubo una asociación entre la diabetes materna y el uso de descongestivos orales.

No hubo signos de incremento en el riesgo de malformaciones congénitas en los recién nacidos luego del uso materno de descongestivos orales en los primeros estadios del embarazo. En realidad, el riesgo de malformaciones congénitas fue ligeramente disminuido en ambas muestras y cuando se analizaron en forma conjunta se observó una ligera reducción del riesgo, si bien no fue estadísticamente significativa.

Todos estos efectos aparentemente benéficos en el resultado de los partos por el uso de descongestivos orales en las embarazadas puede ser debido al uso materno de estas drogas en los cuadros de rinitis durante el embarazo, tal como se discute con cierta amplitud en nuestra publicación anterior,<sup>1</sup> y se asemejan a los efectos observados con las drogas que se indican para náuseas y vómitos durante el embarazo<sup>9</sup> que podrían estar relacionados con una buena función de la placenta.<sup>10</sup> Con náuseas y vómitos durante el embarazo hay un exceso de fetos femeninos; esto también es señalado en el presente estudio, pero no llegó a tener significación estadística.

Por otra parte, si no son específicamente buscados, los efectos sobre malformaciones congénitas infrecuentes o resultados no deseados pueden permanecer ocultos. En un estudio prospectivo anterior,<sup>11</sup> se encontró una asociación entre malformaciones oculares y auditivas y el uso materno de fenilpropranolamina. Ninguno de esos grupos de malformaciones presentó un incremento significativo en la investigación actual. El punto estimado de riesgo para una malformación otológica era de 1.5 pero entre 12 casos, al menos 11 fueron condiciones leves, principalmente papiloma preauricular.

Esta posibilidad fue señalada en algunos estudios de casos y controles resumidos por Werler,<sup>2</sup> que se concentraba sobre la pseudoefedrina, pero que también resumía información sobre fenilpropranolamina. Esta información fue recolectada principalmente en los EE.UU., donde aparentemente existe un alto consumo de descongestivos orales, y son de venta libre. En contraste, en Suecia esas drogas son de venta bajo receta y no son muy utilizadas actualmente. Se ha sugerido en EE.UU.

**Apéndice 1.** Lista de malformaciones congénitas identificadas en el nuevo grupo de información.

Malformación	Número
<b>Mayor (n = 20)</b>	
Defecto del tabique auricular	2
Defecto del tabique ventricular	2
Defecto del tabique ventricular + coartación de aorta	1
Defecto de almohadilla endocárdica + mala rotación del intestino	1
Estenosis de la válvula pulmonar	1
Aneurisma arteriovenoso	1
Fisura media del paladar	2
Fisura media del paladar + onfalocele	1
Estenosis pilórica	1
Estenosis pilórica + defecto cardíaco sin especificar	1
Hipospadia, peniana-escrotal	1
Hipospadia, no especificada	1
Polidactilia del pulgar	1
Polidactilia mano + nevo	1
Polisindactilia	1
Síndrome de Down con defecto del tabique auricular y el ventricular	1
47, XYY	1
<b>Menores (n = 8)</b>	
Papiloma preauricular	1
Malformación no especificada del oído	1
Testículo no descendido	1
(Sub) luxación de cadera	4
Malformación no especificada de la piel	1

que el 8% de las mujeres embarazadas han utilizado descongestivos orales durante el primer trimestre,<sup>12</sup> esto presenta un fuerte contraste sobre la tasa de uso de 1:280 para cualquier descongestivo oral que encontramos en nuestra investigación, aun en el caso que hubiera ocurrido cierta subvaloración.

La baja tasa de uso en Suecia dificulta la demostración de asociaciones con malformaciones infrecuentes. El estudio de Werler y col.<sup>12</sup> estuvo basado en 206 casos de gastrosquisis con 35 expuestos a la pseudoefedrina y con un RR de 1.8. En nuestro estudio hubo un solo caso de gastrosquisis en un recién nacido expuesto, en 170 casos totales, y el límite superior de confianza del riesgo estimado de 0.4 es 2.4, el cual contiene el estimado del estudio de Werler y col.

Hubo otras dos condiciones asociadas con el uso de pseudoefedrina en la revisión de Werler:<sup>2</sup> atresia del intestino delgado y microsomía hemifacial. En el total del presente material observamos un solo caso: una estenosis/atresia del duodeno con mala rotación intestinal, lo más probable es que la malformación del duodeno haya sido debida a la banda duodenal causada por la mala rotación y la malformación no es equivalente a la atresia del intestino delgado estudiada por Werler.<sup>13</sup> En esa investigación se incluyeron 129 casos de atresia del intestino delgado, de los cuales 29 estuvieron expuestos a la pseudoefedrina o a la fenilpropranolamina. En la presente investigación hubo 350 casos con uno solo expuesto. Nuevamente, el intervalo de confianza incluye el riesgo estimado del estudio de Werler y col.<sup>13</sup> sobre pseudoefedrina.

En la revisión de Werler,<sup>2</sup> una tabla (la número 5) enumera los defectos que han sido atribuidos a la así llamada alteración vascular. En el presente material sólo tres recién nacidos presentan alguna de esas condiciones y el número

esperado de la población es 10.9, RR = 0.3, IC 95% 0.1-0.8. Esto habla en contra de la asociación general entre el uso de descongestivos por vía oral y defectos debidos a alteraciones vasculares.

El concepto de alteración vascular se utiliza con frecuencia a partir de especulaciones teóricas. De esa manera, por ejemplo, se ha postulado que la gastrosquisis es el resultado de la alteración del segmento proximal de la arteria onfalomesentérica.<sup>14</sup> En una discusión minuciosa reciente sobre la patogénesis de la gastrosquisis esta hipótesis es rechazada debido a que está basada en un error de comprensión de la embriología vascular.<sup>15</sup> También existen dudas sobre la patogénesis a partir de la alteración vascular para la atresia del intestino delgado. Es posible que esos

mecanismos puedan suceder y no necesariamente durante el primer trimestre, pero algunas semejanzas en la epidemiología con la atresia de esófago y con la anal indican que muchas de estas malformaciones pueden ser debidas a perturbaciones tempranas en el rudimento intestinal.<sup>16</sup>

En conclusión, nuestras observaciones previas sobre el efecto beneficioso en los resultados del parto luego del uso materno de descongestivos orales en la fase tardía del embarazo son apoyadas por nueva información. Luego de la exposición temprana a esas drogas, no se observa un aumento en la tasa general de malformaciones congénitas y no existen pruebas que apoyen una asociación con defectos supuestamente debidos a alteraciones vasculares.

El autor no manifiesta "conflictos de interés".

Recepción: 7/1/2008 - Aprobación: 30/9/2008

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009  
www.siicsalud.com

## Bibliografía

1. Källén B, Otterblad Olausson P. Use of oral decongestants during pregnancy and delivery outcome. *Amer J Obst Gynecol* 194;480-485, 2006.
2. Werler MM. Teratogen update: pseudoephedrine. *Birth Def Res (Part A)* 76:445-452, 2006.
3. Källén B. Methodological issues in the epidemiological study of the teratogenicity of drugs. *Cong Anomal* 45:44-51, 2005.
4. National Board of Health and Welfare. Centre for Epidemiology. The Swedish Medical Birth Register - a summary of content and quality. (Accessed January 7, 2008 at [www.sos.se/FULLTEXT/112/2003-112-3/2003-112-3.pdf](http://www.sos.se/FULLTEXT/112/2003-112-3/2003-112-3.pdf)).
5. Källén B, Otterblad Olausson P. Monitoring of maternal drug use and infant congenital malformations. Does loratadine cause hypospadias? *Int J Risk Safety Med* 14:115-119, 2001.
6. Källén B. A birth weight for gestational age standard based on data in the Swedish Medical Birth Registry, 1985-1989. *Europ J Epidemiol* 11:601-606, 1995.
7. National Board of Health and Welfare. Centre for Epidemiology. Registration of congenital malformations in Swedish health registers. (Accessed January 7, 2008 at [www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2004/5120/2004-112-1.htm](http://www.socialstyrelsen.se/Publicerat/2004/5120/2004-112-1.htm)).
8. Källén B, Otterblad Olausson P. No increased risk of infant hypospadias after maternal use of loratadine in early pregnancy. *Int J Med Sci* 3:106-107, 2006.
9. Asker C, Norstedt Wikner B, Källén B. Use of antiemetic drugs during pregnancy in Sweden. *Eur J Clin Pharmacol* 61:899-906, 2005.
10. Huxley RR. Nausea and vomiting in early pregnancy; its role in placental development. *Obstet Gynecol* 95:779-792, 2000.
11. Heinonen OP, Sloane D, Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Publishing Sciences Group, Inc. Littleton, Mass, 1977.
12. Werler MM, Mitchell AA, Hernandez-Diaz S, Honein MA. Use of over-the-counter medications during pregnancy. *Am J Obst Gynecol* 193:771-777, 2005.
13. Werler MM, Sheehan JE, Mitchell AA. Maternal medication use and risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Amer J Epidemiol* 155:26-31, 2002.
14. Hoyme HE, Higginbottom MC, Jones KL. The vascular pathogenesis of gastroschisis: Intrauterine interruption of the omphalomesenteric artery. *J Pediatr* 98:228-231, 1981.
15. Feldkamp ML, Carey JC, Sadler TW. Development of gastroschisis. Review of hypotheses, a novel hypothesis, and implications for research. *Amer J Med Genet (Part A)* 143A:639-652, 2007.
16. Harris J, Källén B, Robert E. Descriptive epidemiology of alimentary atresia. *Teratology* 52:15-29, 1995.

# 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 SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: calidad literaria, brevedad, objetividad y fidelidad a las opiniones de los autores.

## Reseñas seleccionadas

### 1 - Salvar Vidas y Cambiar las Historias Familiares: Asesoramiento Apropriado a las Embarazadas y los Hombres y Mujeres en Edad Reproductiva con Respeto a los Riesgos de la Exposición a la Radiación Diagnóstica Durante y Antes del Embarazo

Brent R

Thomas Jefferson University, Wilmington, EE.UU.

*[Saving Lives and Changing Family Histories: Appropriate Counseling of Pregnant Women and Men and Women of Reproductive Age, Concerning the Risk of Diagnostic Radiation Exposures During and Before Pregnancy]*

**American Journal of Obstetrics and Gynecology** 200(1):4-24, Ene 2009

*En este artículo se analizan los efectos de la radiación ionizante sobre el embrión en desarrollo y el asesoramiento adecuado a las embarazadas y hombres y mujeres en edad fértil.*

Los efectos de la radiación sobre el desarrollo del embrión se dividen en los de la radiación ionizante (rayos X, rayos gamma, radionucleidos, neutrones) y no ionizantes (campos electromagnéticos, radiación de microondas, láser, diatermia, ecografía). En este artículo se analizan los efectos de la radiación ionizante.

#### Efectos patológicos de la exposición del embrión a la radiación ionizante

La exposición a la radiación ionizante durante el embarazo puede provocar los siguientes efectos: pérdida del embarazo (abortos, mortinatos), malformaciones congénitas (defectos anatómicos), anomalías neuroconductuales (retraso mental), retraso del crecimiento fetal (reversible e irreversible), cáncer (fenómeno estocástico, fenómeno no umbral). Los cuatro primeros de estos cinco efectos de la radiación son fenómenos umbral (efectos determinísticos), lo que significa que no hay riesgo por debajo del umbral de exposición, hay un nivel sin efectos adversos. El efecto involucra muchas células (efecto multicelular) y, a medida que aumenta la dosis de exposición, se incrementa la incidencia y gravedad de los efectos.

El sitio de afección es múltiple, la etiología es variable, muchas células y órganos resultan afectados. Los efectos estocásticos describen los de los agentes mutagénicos que teóricamente no tienen un nivel umbral y se relacionan con los riesgos de cáncer y efectos genéticos. El daño de una sola célula puede provocar enfermedad, el sitio de afección es el ADN. Los efectos de los agentes mutagénicos muestran un riesgo aumentado a medida que se incrementa la exposición; aunque la magnitud o la gravedad del efecto permanece igual. Existe algún riesgo con todas las dosis y en dosis bajas, el riesgo puede ser menor que el riesgo espontáneo. El riesgo de los agentes mutagénicos a muy baja exposición es tan bajo que con frecuencia es prácticamente imposible demostrar este riesgo en estudios con seres humanos. La leucemia que es

consecuencia de la exposición a altas dosis de radiación no es más grave que la producida espontáneamente.

Destaca el autor que es más sencillo asesorar a las familias con respecto a los riesgos determinísticos debido a que si la exposición está por debajo del nivel umbral, no hay un riesgo aumentado. Con respecto a los riesgos oncogénicos y mutagénicos, se puede informar a la familia que su riesgo es ínfimo. Si la mujer no está embarazada, pero planea hacerlo, se le debe indicar que reciba 400 µg de ácido fólico todos los días y 6 µg de vitamina B<sub>12</sub>, por los efectos beneficiosos del primero en la prevención de los defectos del tubo neural.

Los efectos de la radiación pueden manifestarse agudamente y resultar en muerte celular, muerte embrionaria, retraso del crecimiento y teratogénesis. La muerte celular, las alteraciones del índice mitótico y de la migración celular pueden alterar el crecimiento del embrión y el desarrollo del sistema nervioso central. Otros efectos sólo se hacen notorios en el posparto o la adultez como la depleción neuronal, las anomalías neuroconductuales, la infertilidad, la hipoplasia tisular, las neoplasias o el acortamiento de la vida.

Los estudios sobre la irradiación de fetos humanos por la exposición a procedimientos diagnósticos no demostraron malformaciones congénitas o retraso del crecimiento. Los datos provenientes de ensayos con animales avalan el concepto de que no hay un aumento de las malformaciones congénitas en las embarazadas expuestas a menos de 0.2 Gy (20 000 mrad o 20 rad) de exposición aguda. Entre la tercera y cuarta semana de gestación (primeras 2 semanas posconcepción), la dosis letal aguda mínima en seres humanos (derivada de estudios en animales) es de aproximadamente de 0.10 a 0.20 Gy. Este es el período más sensible para la inducción de muerte embrionaria. Entre las 4 y 8 semanas de gestación (segunda a sexta semana posconcepción), la dosis letal mínima (derivada de estudios en animales) es de 0.25 Gy (25 rad) a los 18 días posconcepción y después de los 50 días posconcepción es superior a 0.50 Gy (50 rad). El embrión está expuesto a la inducción de malformaciones mayores y retraso del crecimiento. La dosis mínima para retraso de crecimiento a los 18-36 días es de 0.20 a 0.50 Gy (20-50 rad) y a los 36-110 días de 250-500 mGy (25-50 rad). Sin embargo, el retraso de crecimiento inducido durante este período no es tan grave como la ocurrida a mediados de la gestación con una exposición similar. Entre las 8 y 15 semanas de gestación se encuentra el período más sensible para el retraso de crecimiento irreversible, microcefalia y retraso mental grave. El umbral para el retraso mental grave es de 0.35 a 0.50 Gy (35-50 rad); pero la disminución en el cociente intelectual puede producirse con niveles de exposición más bajos. A partir de las 16 semanas de gestación, las exposiciones más altas pueden provocar retraso de crecimiento y disminución del perímetro cefálico y retraso mental, aunque los efectos no son tan graves como los que ocurren a mediados de la gestación con una exposición similar.

No hay un riesgo documentado de malformaciones anatómicas mayores. La dosis letal mínima (a partir de estudios en animales) a partir de las 15 semanas hasta el término es superior a 1.5 Gy (150 rad). La dosis mínima para el retraso mental grave a partir de las 15 semanas hasta el término es

superior a 1.50 Gy, pero la disminución en el cociente intelectual puede producirse con exposiciones más bajas.

Casi todos los procedimientos radiológicos diagnósticos se encuentran por debajo del nivel umbral para malformaciones congénitas, efectos neuroconductuales y retraso del crecimiento. Para que el embrión sufra los efectos deletéreos de la radiación ionizante a partir de la exposición materna a los estudios diagnósticos radiológicos, debe sobrepasarse el nivel umbral, algo que raramente ocurre con la realización de radiografías de cabeza, cuello, tórax o extremidades.

Durante las etapas de preimplantación y preorganogénesis, antes de la diferenciación, el embrión tiene menos probabilidad de sufrir malformaciones por los efectos de la radiación ionizante debido a que sus células en este período son pluripotenciales y pueden reemplazar a las células adyacentes dañadas. Este período del desarrollo embrionario se conoce como fenómeno "del todo o nada", que indica que el efecto predominante de la exposición a la radiación es la muerte embrionaria, pero los supervivientes no tienen un riesgo aumentado de malformaciones anatómicas.

El período más sensible para la inducción de retraso mental y microcefalia es entre las 8 y 15 semanas de gestación, ya que durante la organogénesis y fetogénesis el cerebro es más sensible. Durante las etapas iniciales de la organogénesis, 1 Gy (100 rad) puede producir una elevada incidencia de malformaciones: 41% de malformaciones cerebrales y 90% de malformaciones oculares en el noveno día posconcepción en las ratas. La exposición intraútero a la radiación ionizante indica que hay aproximadamente una pérdida de 30 puntos en el cociente intelectual por cada Gy (100 rad) durante el período más sensible de desarrollo cerebral. Las evaluaciones neuroconductuales en los animales expuestos a radiación intraútero indican un umbral para los efectos conductuales con la misma dosis que para otros efectos teratogénicos (0.2 Gy). Las pruebas obtenidas a partir de las ciencias básicas y los ensayos con animales indican que el retraso mental provocado por la radiación es un efecto determinístico.

En estudios con animales se demostró que la exposición fraccionada a la radiación ionizante disminuye la gravedad de los efectos deletéreos neuropatológicos determinísticos en el embrión en desarrollo.

El riesgo aumentado de cáncer luego de la exposición a altas dosis de radiación ionizante en las poblaciones adultas quedó demostrado en los supervivientes de las bombas atómicas en Hiroshima y Nagasaki. La carcinogénesis inducida por la radiación es asumida como un efecto estocástico, con lo cual teóricamente hay un riesgo a exposiciones bajas. Sin embargo, si bien no hay dudas acerca de que la exposición elevada a la radiación ionizante incrementa el riesgo de cáncer, la magnitud del riesgo de cáncer en los embriones expuestos a procedimientos radiológicos diagnósticos es muy controvertida. La exposición a dosis altas de radiación en los animales o en los niños expuestos intraútero en Hiroshima y Nagasaki, no resultó en un incremento marcado en la incidencia de cáncer. No se observó un incremento estadístico en los riesgos oncogénicos con la exposición intraútero a menos de 20 rad, lo cual indica que no hay un riesgo aumentado de cáncer a partir de la exposición a los estudios radiológicos diagnósticos. Los análisis recientes indican que la población expuesta intraútero fue mucho menos sensible a los efectos oncogénicos de la radiación que los niños expuestos a la bomba atómica.

### Consejos para las embarazadas y los hombres y mujeres en edad fértil

El autor indica que el médico debe brindar un análisis basado en el riesgo basado en pruebas científicas y no es su responsabilidad decirle al paciente la conducta a seguir, sino discutir todas las opciones. A continuación, un resumen de los riesgos.

La mayoría de los procedimientos radiológicos diagnósticos no representan un riesgo reproductivo significativo y no se requiere la interrupción del embarazo.

La radiación terapéutica y los procedimientos terapéuticos con radionucleidos representan un riesgo potencial en el desarrollo; aunque cada caso debe evaluarse individualmente, ya que depende de la zona corporal irradiada para calcular la exposición del feto.

Aproximadamente el 20% de las preguntas se refieren a la exposición a la radiación de los testículos y ovarios, con los efectos sobre la fertilidad y los riesgos genéticos para la descendencia. El riesgo de trastornos genéticos luego de la exposición a procedimientos radiológicos diagnósticos es extremadamente bajo y no hay un riesgo incrementado de infertilidad. No obstante, un enfoque conservador es aconsejar esperar 2 ciclos espermáticos en el varón y 3 ciclos menstruales en la mujer para intentar la concepción.

La evaluación de las posibles malformaciones inducidas por la radiación requiere un análisis detallado y no debe realizarse superficialmente.

No siempre hay suficiente información como para sacar conclusiones definitivas sobre el riesgo de efectos en el desarrollo o reproductivos y para el profesional es difícil decir que no sabe la respuesta.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103571](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103571)

## 2 - Análisis Actual de la Utilidad Prequirúrgica de los Niveles de CA-125 para Predecir el Resultado de la Citorreducción Primaria en Pacientes con Carcinoma Ovárico, Tubario y Peritoneal Avanzado

Chi D, Zivanovic O, Barakat R y colaboradores

Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.;

[A Contemporary Analysis of the Ability of Preoperative Serum CA-125 to Predict Primary Cytoreductive Outcome in Patients with Advanced Ovarian, Tubal and Peritoneal Carcinoma]

*Gynecologic Oncology* 112(1):6-10, Ene 2009

*Los niveles prequirúrgicos de CA-125 se correlacionan con la masa tumoral y por lo tanto son útiles al momento de definir la conducta quirúrgica primaria para lograr una citorreducción óptima.*

El 70% de los casos de carcinoma de ovario se diagnostican en estadios avanzados. Actualmente el tratamiento de elección es la citorreducción quirúrgica seguida de quimioterapia con platino y taxano. La citorreducción óptima ha demostrado mejorar la supervivencia, no así en caso de resultar subóptima pudiendo, de hecho, agregar morbilidad al compararla con la conducta de iniciar con quimioterapia y realizar la cirugía después. Estos datos han estimulado la investigación de estrategias prequirúrgicas que puedan establecer la posibilidad de una citorreducción efectiva, principalmente por medio de la tomografía computarizada y la determinación de los niveles de CA-125.

Los autores del presente artículo han revaluado el papel del CA-125 como factor predictivo del resultado de la citorreducción luego de haber incorporado en sus estrategias de tratamiento del cáncer de ovario, tubario o peritoneal avanzado, procedimientos quirúrgicos más extensos que los anteriormente usados, que incluyen el área del abdomen superior.

## Métodos

Se analizaron de manera retrospectiva las historias clínicas de pacientes que fueron sometidas a cirugía citorreductora primaria debido a carcinoma de ovario, de trompas de Falopio o peritoneal primario, de clase III/IV de acuerdo con la clasificación de la *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO). La revisión se llevó a cabo entre el 1 de enero de 2001 y el 30 de abril de 2005. Se excluyeron las portadoras de tumores de subtipos histológicos no epiteliales, limítrofes o tratados con quimioterapia neoadyuvante antes del intento de citorreducción. Los autores señalan que esta última conducta no es de elección en su práctica, reservándose para el pequeño porcentaje de mujeres con compromiso tal del estado general que no toleran una citorreducción o con indicios de enfermedad irreseccable extraabdominal.

Los datos considerados fueron: edad al momento del diagnóstico, extensión de la enfermedad, grado tumoral, subtipo histológico, volumen de ascitis, niveles prequirúrgicos de CA-125, procedimientos quirúrgicos realizados y resultado de la citorreducción.

La citorreducción óptima se definió a partir de un diámetro del mayor nódulo tumoral remanente de hasta 1 cm. Se definió un procedimiento extenso en abdomen superior en caso de haber requerido peritonectomía diafragmática, resección diafragmática de espesor completo, esplenectomía, pancreatometomía distal, colecistectomía, resección de tumor de porta hepático, o resección hepática, con el fin de lograr la mayor citorreducción posible.

## Resultados

Se evaluaron 277 pacientes en total sometidas a citorreducción primaria por carcinoma ovárico, tubario o peritoneal avanzado. El cirujano en todos los casos fue un ginecólogo oncológico. La media de edad de las participantes al momento del diagnóstico fue de 62 años (entre 25 y 96); la mayoría de las mujeres presentaban carcinoma primario de ovario (84%), en estadio III (78%), con tumores de grado 3 (84%) y de histología serosa (87%). El volumen medio de ascitis al momento de la cirugía fue de 1 000 ml (entre 0 y 12 000 ml), y los niveles medios prequirúrgicos de CA-125, de 731 U/ml (entre 16 y 20 888). En el 33% (92/277) de los casos se realizó un procedimiento extenso abdominal superior para lograr la máxima citorreducción; la resección total se obtuvo en el 25% (68/277) de las pacientes, con enfermedad residual de 1 cm o menos en el 80% (221/277). En el caso específico de 44 mujeres con carcinomas en estadio IV, la resección completa se logró en el 27% (12/44) de los casos, con enfermedad residual de 1 cm o menos en el 82% (36/44).

Los niveles prequirúrgicos de CA-125 fueron < 500 U/ml en 112 pacientes (40%), > 500 U/ml en 147 (53%) y desconocidos en 18 casos (7%). Entre las 112 que presentaban niveles < 500 U/ml se logró una citorreducción óptima en 93 (83%); entre aquellas con niveles > 500 U/ml, en 113 (77%) ( $p = 0.27$ ). No se identificó un valor umbral por encima del cual era menos probable alcanzar la citorreducción óptima. De hecho, la máxima tasa de citorreducción óptima (86%) y, por ende, la mínima de citorreducción subóptima (14%), se observó con niveles prequirúrgicos de CA-125 > 5 000 U/ml.

Sin embargo, en las participantes con niveles > 500 U/ml de CA-125, para lograr la citorreducción óptima se requirieron procedimientos extendidos al abdomen superior con mayor frecuencia. Estos procedimientos se utilizaron sólo en el 27% de las mujeres con citorreducción óptima (25/93) y niveles de CA-125 de 500 U/ml o menos antes de la cirugía, frente al 50% (57/113) de las que tenían niveles prequirúrgicos > 500 U/ml ( $p = 0.001$ ).

## Discusión

Existen muchos estudios que respaldan los beneficios de la citorreducción en los casos del carcinoma ovárico avanzado. Es motivo de debate el valor de corte en relación con la enfermedad residual para definir una citorreducción "óptima", pero el consenso se orienta a usar la medida de 1 cm para este fin, incluso el *Gynecologic Oncology Group* (GOG). En cambio, existe coincidencia en que si la cirugía primaria deja una cantidad importante de tumor residual, de más de 1 cm, no aporta beneficios en cuanto a la supervivencia libre de progresión ni a la global. Es por esto que en los casos donde la citorreducción subóptima es la única posible se postula el uso de la quimioterapia neoadyuvante.

En la institución en la cual trabajan los autores de este estudio, así como en otras, las tasas de citorreducción óptima en pacientes con carcinoma ovárico avanzado eran de 50% o menos. Por esto es que investigaron diversos métodos para predecir el resultado de la cirugía inicial con el objetivo de evitar la morbilidad asociada a un procedimiento que no implicaba una mejoría de la supervivencia, como es la citorreducción subóptima. Se enfocaron principalmente en el valor de los niveles prequirúrgicos de CA-125 y encontraron, en 100 pacientes estudiadas, que niveles > 500 U/ml se asociaban con sólo un 22% de probabilidades de citorreducción óptima, porcentaje que se elevaba a 73% en los casos de niveles de CA-125 < 500 U/ml. La explicación propuesta para estos resultados era que los niveles más elevados se correspondían con una mayor masa tumoral y por ello con un mayor riesgo de implantes tumorales en áreas "irreseccables" como el hilio hepático, el hilio esplénico y otras. Los resultados de otros trabajos que proponían la tomografía computarizada como método de predicción de la posibilidad de citorreducción óptima indicaron que la reproducibilidad de los criterios propuestos no era confiable y que los hallazgos de los estudios por imágenes no eran lo suficientemente precisos.

En enero de 2001, los autores incorporaron en su práctica quirúrgica la extensión de los procedimientos al abdomen superior, con lo que se elevaron las tasas de citorreducción óptima superiores al 75%, con una mejoría en la supervivencia global y libre de progresión. Los resultados previos de los autores, que sostenían que los niveles prequirúrgicos de CA-125 podían predecir el resultado de la citorreducción, se correlacionaban con tasas de citorreducción óptima de 45%; era lógico suponer que al ampliar el procedimiento quirúrgico, los niveles de CA-125 no fuesen tan determinantes, lo que se demuestra con el trabajo aquí presentado. Sin embargo, consideran que la hipótesis acerca de los niveles de CA-125 queda respaldada por el hecho de que el porcentaje de mujeres que requirieron el procedimiento extendido fue de casi el doble cuando dichos niveles eran > 500 U/ml (27% frente a 50%); estos valores se correlacionan con mayor carga tumoral y mayores posibilidades de compromiso del abdomen superior. Estos datos son de utilidad al momento de asesorar a las pacientes respecto de la conducta quirúrgica y para decidir la derivación a otro centro de atención si no se cuenta con un equipo experimentado en el procedimiento quirúrgico extendido.

Los autores concluyen que con la incorporación de la cirugía inicial extendida al abdomen superior, los niveles prequirúrgicos de CA-125 no cumplen un papel tan decisivo en la predicción del resultado de la citorreducción; pero sí se correlacionan con la carga tumoral y pueden ser de utilidad para sospechar el compromiso del abdomen superior y definir la cirugía a encarar para lograr una enfermedad residual óptima.

### 3 - Modelo de Riesgo para la Detección Selectiva de la Diabetes Gestacional

Phaloprakarn C, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S

Bangkok Metropolitan Administration Medical College and Vajira Hospital, Bangkok, Tailandia

[A Risk Score for Selective Screening for Gestational Diabetes Mellitus]

European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology 145(1):71-75, Jul 2009

*Un modelo sencillo de pesquisa que incluye cinco variables clínicas podría reducir el número de pruebas de tolerancia a la glucosa innecesarias.*

Si bien la pesquisa de la diabetes gestacional (PDBG) ha sido incorporada en los programas rutinarios de atención prenatal de muchos países, todavía no se dispone de una escala útil que permita la evaluación sencilla de la gran cantidad de embarazadas cada año. La prueba de provocación con 50 g de glucosa se considera el procedimiento estándar en la PDBG. Inicialmente se sugirió realizar el estudio en todas las embarazadas; más tarde, en 1997 y en 2005, se propuso una estrategia más selectiva, asociada con una mejor relación entre costo y beneficio

En este contexto, la prueba de provocación con glucosa no sería necesaria en las pacientes con bajo riesgo: menos de 25 años, pertenecientes a ciertos grupos étnicos en los cuales la prevalencia de diabetes gestacional es baja, peso normal antes del embarazo, antecedente de partos normales y sin antecedentes familiares de diabetes, sin trastornos en el metabolismo de la glucosa y sin historia de complicaciones en las gestaciones previas.

Con estas premisas, el primer modelo propuesto por el 4<sup>th</sup> and 5<sup>th</sup> Workshop-Conferences, que abarcaba la edad, el índice de masa corporal (IMC) y la raza redujo considerablemente el número de PDBG. Sin embargo, dicho esquema no sería aplicable a ciertos grupos étnicos. Por lo tanto, un modelo con datos clínicos más generales (edad, IMC y antecedente familiar de diabetes) sin considerar el grupo étnico podría ser de mayor utilidad para ser aplicado en la población general.

El objetivo del estudio actual fue crear un modelo que permita predecir el riesgo de diabetes gestacional y validar dicho abordaje para su utilización clínica en el futuro.

#### Materiales y métodos

El estudio retrospectivo abarcó mujeres con embarazos únicos, en quienes los controles gestacionales comenzaron en la semana 14, o antes, en el *Bangkok Metropolitan Administration Medical College* de Tailandia, en 2005. Dicha cohorte (n: 1 876) se consideró la muestra de derivación. Según las prácticas de la institución para la PDBG, todas las mujeres de la cohorte de derivación fueron sometidas a la prueba con 50 g de glucosa. Las mujeres de 35 años o más, con IMC por encima de 27 kg/m<sup>2</sup>, antecedentes de diabetes en familiares cercanos, historia de diabetes gestacional, con un recién nacido en un embarazo previo de 4 000 g o más, con historia de un evento obstétrico adverso o glucosuria fueron evaluadas en la primera consulta, mientras que las mujeres que no presentaron ninguno de estos antecedentes fueron controladas entre las semanas 24 y 28 de la gestación.

Todas las pacientes con una prueba anormal (glucemia igual o superior a los 7.8 mmol/l) fueron sometidas a una prueba de tolerancia con 100 g de glucosa. Las mujeres de riesgo alto con resultados normales en la primera prueba se volvieron a estudiar entre las semanas 28 y 32. El diagnóstico de diabetes

gestacional se basó en los criterios de Carpenter y Coustan.

En el primer análisis de variables múltiples se determinaron los factores de riesgo de una prueba anormal a la glucosa. Sólo las mediciones independientes de riesgo en este modelo ( $p < 0.05$ ) se aplicaron en el modelo final de regresión lineal. La curva ROC y el área bajo la curva (ABC) permitieron identificar los factores que predicen resultados anormales en la prueba de glucosa.

La validez del modelo se analizó en una segunda cohorte (de validación, n = 1 900 mujeres con gestaciones únicas evaluadas entre 2006 y 2007). Las variables continuas se compararon con la prueba *t* de Student mientras que las variables categóricas se evaluaron con la prueba de chi cuadrado.

#### Resultados

El 31.2% de las 1 876 mujeres de la cohorte de derivación (n = 586) tuvieron una PDBG positiva. Las pacientes con una prueba anormal a la glucosa fueron de más edad y presentaron un IMC más alto respecto de las mujeres con una prueba normal. Además, las primeras habían tenido más embarazos y referían con mayor frecuencia antecedente familiar de diabetes, de macrosomía y de 2 o más abortos espontáneos.

En el análisis de variables múltiples en la cohorte de derivación, la edad, el IMC en la primera visita, el antecedente familiar de diabetes, la macrosomía previa y el antecedente de 2 o más abortos se asociaron significativamente con una prueba anormal a la glucosa. Las cinco variables mencionadas retuvieron su poder predictivo, sin interacción entre ellas. Asimismo, estos cinco parámetros fueron significativos en el segundo modelo de regresión lineal, de manera tal que cada coeficiente fue incorporado en la ecuación de riesgo original, que consistió en la sumatoria de la edad y del IMC. Para el antecedente familiar de diabetes, de macrosomía y de 2 o más abortos, el valor pudo ser de 1 (presencia) o de 0 (ausencia).

La curva ROC de riesgo en la cohorte de derivación para la predicción de mujeres con una prueba de tolerancia anormal reveló un ABC de 0.769. Debido a que el objetivo esencial fue la creación de un modelo apto para la pesquisa se dio prioridad a la sensibilidad, a expensas de la especificidad. De esta forma, el punto de corte de 380 o más puntos se asoció con una sensibilidad del 86.9%, con una especificidad del 45%, con un valor predictivo positivo del 41.8% y con un valor predictivo negativo de 88.3%.

El 24.7% de las 1 900 mujeres de la cohorte de validación (n = 469) tuvo una prueba de tolerancia anormal. En esta cohorte, las variables predictivas de riesgo por lo general fueron las mismas que se identificaron en la cohorte de derivación; asimismo, la curva ROC también fue útil en la predicción del riesgo con un ABC de 0.752. Al aplicar el mismo umbral de 380 puntos o más, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo fueron de 83.6%, 49.5%, 35.2% y 90.2%, respectivamente.

Se estimó que en 785 de las 1 900 mujeres de la cohorte de validación (41.3%) con un riesgo por debajo de 380 se podría evitar la prueba a la glucosa. De hecho, sólo el 9.8% (n = 77) tuvo resultados anormales en dicho estudio. Aunque en tres de ellas posteriormente se diagnosticó diabetes gestacional, ninguna presentó diabetes franca hasta la sexta semana posparto.

#### Discusión

La prueba de provocación con glucosa se considera el procedimiento estándar para la PDBG. Sin embargo, añaden los autores, este estudio es invasivo y costoso y es por ello que en los últimos consensos se recomendó un abordaje más selectivo, que consiste en realizar la prueba sólo en las mujeres con factores de riesgo. El principal obstáculo para proceder de

esta manera es que las mujeres deben estar libres de todos los criterios de riesgo bajo. Si se acepta que el 93% de las pacientes tiene al menos un factor de riesgo, sólo en un porcentaje muy bajo se descartaría desde el inicio la prueba de tolerancia. Por otra parte, en ciertos grupos étnicos el riesgo de diabetes es mayor, y en estas mujeres la prueba de tolerancia debería ser realizada aun en ausencia de factores de riesgo.

En esta investigación se creó una ecuación de predicción de riesgo con cinco datos clínicos básicos. El modelo de riesgo propuesto tuvo un rendimiento predictivo comparable en las cohortes de derivación y de validación, un fenómeno que sugiere que es confiable en la predicción de una prueba anormal a la glucosa. No obstante, todavía se desconoce la aplicabilidad del modelo a la población general. Por el momento, los autores consideran que el abordaje propuesto podría disminuir el número de pruebas innecesarias y mejorar las perspectivas económicas asociadas con la PDBTG, concluyen.

 Información adicional en  
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/107971

#### 4 - Metanálisis sobre la Vía de Administración del Sostén Hormonal Durante la Fase Lútea en Reproducción Asistida: Progesterona Vaginal Versus Intramuscular

Zarutskie P, Phillips J

Zarutskie Fertility and Endocrine Institute, Seattle; Sage Statistical Solutions, Inc, Efland, EE.UU.

[A Meta-Analysis of the Route of Administration of Luteal Phase Support in Assisted Reproductive Technology: Vaginal versus Intramuscular Progesterone]

**Fertility and Sterility** 92(1):163-169, Jul 2009

*El empleo de formulaciones intravaginales de progesterona para la terapia de sostén hormonal durante la fase lútea en mujeres que requieren reproducción asistida resulta equivalente a su administración por vía intramuscular.*

Uno de los temas más importantes y debatidos en el campo de la reproducción asistida es la administración de sostén hormonal durante la fase lútea. En un principio, dicho sostén era brindado mediante la administración de gonadotrofina coriónica humana (HCG). No obstante, durante los últimos años la HCG fue reemplazada por la administración de progesterona por vía vaginal o intramuscular. En la actualidad se emplean formulaciones de progesterona en cápsulas o en gel en dosis de 600 o 90 mg/día, respectivamente, para ser administradas por vía vaginal, equivalentes a 50 mg/día de la hormona por vía intramuscular. Dicha práctica está fundamentada en los resultados de diferentes estudios que indicaron una eficacia similar de la administración de las formulaciones por vía vaginal e intramuscular.

En un metanálisis publicado en 2004 se comparó la utilidad del sostén hormonal durante la fase lútea en términos de frecuencia de embarazos exitosos y abortos. Además, se valoraron cuáles eran el tratamiento y la vía de administración más adecuados. Se llevaron a cabo comparaciones entre la utilización de HCG, progesterona por vía vaginal y esta última hormona por vía intramuscular, placebo o ningún tratamiento. No obstante, no se analizó la utilidad de la administración de diferentes dosis y formulaciones de las hormonas. Como conclusión, los autores refirieron beneficios asociados con la aplicación de progesterona por vía intramuscular en

comparación con el empleo de la vía vaginal en términos de embarazo y nacimiento exitoso.

La información disponible en la actualidad permite sugerir que la vía vaginal es una opción adecuada para la aplicación de sostén hormonal durante la fase lútea. Esto motivó la revisión de los resultados del metanálisis mediante la selección de los estudios incluidos donde se había evaluado la administración de progesterona por vía vaginal en dosis aceptadas en la actualidad. Como resultado se observó que las dosis de progesterona empleadas por vía vaginal eran de 100 o 200 mg/día y se habían administrado en forma de supositorios o cremas que actualmente no se consideran efectivas. Asimismo, se seleccionaron estudios más recientes para ser incluidos en un nuevo análisis limitado a la información obtenida entre 1992 y 2008. El objetivo fue comparar el resultado de la administración de formulaciones de dosis comparables de progesterona por vía vaginal o intramuscular empleadas en la práctica clínica actual.

#### Materiales y métodos

Los estudios incluidos para complementar la selección ya efectuada por los autores del metanálisis anterior se obtuvieron de la base de datos del *Menstrual Disorder and Subfertility Group* y del *Cochrane Central Register of Controlled Trials*. También se seleccionaron artículos de las bases de datos Medline y Embase, entre otras. Para actualizar la información obtenida se incluyeron dos estudios adicionales efectuados en 2008 que no reunían los criterios de inclusión del metanálisis que se analizan en la discusión del presente artículo.

Los estudios seleccionados debían incluir una comparación entre la administración de progesterona por vía intramuscular o intravaginal. La dosis por vía vaginal debía ser de 600 o 90 mg/día formulada en cápsulas o en gel, respectivamente. La dosis intramuscular debía ser de 50 mg/día. El análisis complementario de la información publicada en 2004 incluyó 9 estudios clínicos. Seis de esos trabajos permitieron la evaluación del curso del embarazo y la presencia de abortos espontáneos. La información sobre la frecuencia de nacimientos no fue suficiente como para efectuar un análisis al respecto.

#### Resultados

El análisis clínico de la frecuencia de embarazos se efectuó en 1 620 pacientes. En cambio, para analizar la evolución del embarazo y la frecuencia de abortos espontáneos se contó con la información correspondiente a 1 019 mujeres y 320 pruebas positivas de embarazo, respectivamente. En la mayoría de los estudios se utilizó una dosis diaria de 90 mg de progesterona formulada como gel y administrada por vía intravaginal. En dos estudios se emplearon dosis de 600 mg/día aplicadas por vía vaginal en forma de cápsulas. La administración intramuscular de la hormona se realizó en dosis de 50 mg/día.

De acuerdo con los resultados obtenidos, la utilización de progesterona por vía vaginal e intramuscular tuvo efectos comparables en términos de evolución del embarazo. Asimismo, la frecuencia de abortos espontáneos fue significativamente inferior entre las pacientes tratadas con progesterona por vía vaginal en comparación con las que recibieron la droga por vía intramuscular. Más aun, el efecto observado al administrar la droga por vía vaginal fue superior en comparación con el hallado en el análisis efectuado en 2004. Las diferencias entre la administración de progesterona por vía vaginal o intramuscular no fueron elevadas.

#### Discusión

De acuerdo con los resultados de este análisis, la administración de progesterona por vía vaginal o intramuscular resulta comparable en términos de concepción y evolución del embarazo. El presente estudio se realizó para comparar el

efecto de la administración de las dosis de progesterona más empleadas, es decir, 600 o 90 mg/día por vía vaginal en cápsulas o gel, respectivamente. Por lo tanto se excluyeron 3 estudios donde se había evaluado el efecto del empleo de dosis menores. La inclusión de dichos estudios habría resultado en la obtención de conclusiones similares a las del metanálisis original respecto de la superioridad de la vía intramuscular.

Si bien no se valoró la diferencia entre las formulaciones de progesterona empleadas por vía vaginal, en la mayoría de los estudios incluidos se utilizó la forma en gel. Dicha administración resultó en una disminución significativa de la probabilidad de aborto espontáneo en comparación con lo observado al emplear la vía intramuscular. Las dosis de progesterona consideradas en el presente análisis coinciden con las recomendadas por la *American Society of Reproductive Medicine* (ASRM). En coincidencia con lo informado por esta institución, los resultados permiten indicar que sólo la administración de 600 mg/día en cápsulas oleosas o de 90 mg/día en gel por vía vaginal son equivalentes al tratamiento con 50 mg/día de progesterona por vía intramuscular. Esta información resulta relevante para la práctica clínica.

Como ya se mencionó, se identificaron estudios que no reunían los criterios de inclusión en el metanálisis pero que brindaban información útil respecto de la administración de la hormona por vía vaginal. De acuerdo con lo informado en uno de los trabajos, el empleo de progesterona por vía vaginal arrojó resultados comparables a la administración de la hormona por vía intramuscular. En otro estudio realizado en pacientes sometidas a técnicas de fertilización *in vitro* se halló una superioridad significativa de la administración por vía vaginal mediante formulaciones en gel en comparación con el empleo de la vía intramuscular. Otros 4 trabajos indicaron la equivalencia entre la administración de progesterona por vía intravaginal e intramuscular.

Las vías de administración de progesterona más empleadas en la actualidad son la intravaginal y la intramuscular. La vía oral no se utiliza con frecuencia ya que resulta en la obtención de concentraciones plasmáticas variables y no presenta una tolerabilidad adecuada. Las formulaciones de progesterona diseñadas para su administración intravaginal deben cumplir con ciertos parámetros de calidad. Mientras que el empleo de supositorios puede afectar la calidad del fármaco, la formulación en gel de liberación controlada y prolongada permite administrar la droga mediante una sola aplicación diaria. Otra ventaja de las formulaciones intravaginales es que permiten alcanzar una concentración endometrial más elevada en comparación con lo observado ante la aplicación por vía intramuscular. En cambio, los niveles plasmáticos resultantes de la aplicación intravaginal son inferiores a los alcanzados luego de la administración intramuscular. Esto permite obtener un mejor perfil de tolerabilidad. Además, la aplicación intravaginal de la droga es más simple en comparación con la vía intramuscular.

## Conclusión

Según los autores, el empleo de formulaciones intravaginales de progesterona para la terapia de sostén hormonal durante la fase lútea en mujeres que requieren reproducción asistida resulta equivalente a la administración de la droga por vía intramuscular. Además, la administración por vía intravaginal se asocia con una menor frecuencia de abortos espontáneos y es más simple y mejor tolerada en comparación con la aplicación intramuscular. Por lo tanto, es posible reemplazar la administración de progesterona por vía intramuscular por su aplicación intravaginal.

## 5 - Resultados del Embarazo Producto del Fracaso del Uso de Levonorgestrel como Anticonceptivo de Emergencia: Estudio Prospectivo

Zhang L, Chen J, Cheng L y colaboradores

Shanghai Jiao Tong University; Shanghai Institute of Planned Parenthood Research, Shanghai, China

[*Pregnancy Outcome after Levonorgestrel-Only Emergency Contraception Failure: A Prospective Cohort Study*]

*Human Reproduction* 24(7):1605-1611, Jul 2009

*La exposición a levonorgestrel utilizado como anticonceptivo de emergencia no afecta el desarrollo fetal o la incidencia de malformaciones y defectos congénitos.*

En China, un método de anticoncepción de emergencia (AE) seguro y bien tolerado es el levonorgestrel (LNG) en monodosis de 1.5 mg, o en dos tomas de 0.75 mg cada 12 horas. Utilizado dentro de las 72 horas posteriores a haber mantenido relaciones sexuales, su efectividad es de aproximadamente el 85%.

Su mecanismo de acción se relaciona con su capacidad de impedir o retrasar la ovulación, modificar la receptividad endometrial, espesar el moco cervical y evitar la formación del cuerpo lúteo. De acuerdo con estudios recientes en animales, el LNG no interfiere con los eventos posteriores a la fertilización.

La tasa de embarazos informada con LNG como AE (LNG-AE) es mayor que la de otros métodos anticonceptivos y se ubica entre un 0.2% y 3% luego de una sola relación sexual. En el caso de los anticonceptivos orales combinados, la tasa de embarazos en el primer año oscila entre 0.3% con un uso perfecto y 8% con un uso típico, y cuando se trata de los dispositivos intrauterinos, entre 0.1% y 2.2%.

En China, desde 1998, el LNG-AE puede obtenerse sin receta y hasta 2005 se vendieron alrededor de treinta millones de cajas por año. Las principales consumidoras son las mujeres solteras menores de 24 años. La cantidad absoluta de fracasos del método es más alta en China que en otros países debido a su uso más amplio. En caso de fracaso, algunas mujeres nulíparas optan por continuar con el embarazo.

Algunos estudios en animales han señalado una virilización de los fetos femeninos dependiente de la dosis en relación con el carácter androgénico del LNG. Sin embargo, otros autores consideran que no hay suficientes pruebas sobre esa asociación. Si bien sólo se ha documentado un pequeño número de embarazos a término luego del fracaso del LNG-AE, en más de 6 000 casos publicados sobre el uso del LNG-AE no se detectaron anomalías en los nacimientos. Un estudio comparó 36 mujeres expuestas al LNG con un grupo control de 80 mujeres no expuestas y no registró ninguna diferencia en la frecuencia de abortos espontáneos o legales, ni en la de malformaciones congénitas, complicaciones periparto o en los resultados del embarazo.

El objetivo de este trabajo prospectivo fue investigar los efectos de la exposición al LNG-AE sobre los embarazos subsecuentes. Se evaluó el desarrollo fetal y el resultado del embarazo en un grupo de mujeres que decidieron seguir adelante con éste luego del uso del LNG-AE, y se comparó con otro grupo de mujeres sin exposición al anticonceptivo. También se analizaron las posibles relaciones entre la dosis usada de LNG y el riesgo de complicaciones del embarazo.

## Materiales y métodos

El estudio se llevó a cabo entre noviembre de 1999 y agosto de 2008, en el *International Peace Maternity and Child Health Hospital* de Shanghai, un centro que atiende casi 10 000 partos por año. Se comparó un grupo de 332 embarazadas expuestas al LNG-AE pero a ningún otro teratógeno identificado en los 3

meses anteriores a la fecha de la última menstruación (FUM) con otro grupo de 332 embarazadas sin exposición a ninguno de los agentes mencionados en el mismo período.

Se registró la FUM y la fecha probable de parto (FPP) de cada participante; en el momento de incorporar al estudio a una mujer que había tomado LNG-AE, se incorporaba otra no expuesta con las FUM y FPP más cercanas. La selección por FUM y FPP permitió conformar grupos de edades gestacionales probablemente similares. En todos los casos, el embarazo se confirmó con la determinación de gonadotropina coriónica humana en orina. El grupo seleccionado de 1999 a 2002 sólo incluyó mujeres nulíparas, mientras que el que se seleccionó entre 2004 y 2008 incluyó 24 múltiparas (12 expuestas al LNG-AE y 12 no expuestas).

Los criterios de valoración primarios fueron la aparición de anomalías fetales y defectos congénitos. Para controlar el curso intrauterino del embarazo y el desarrollo fetal se realizaron ecografías en las semanas 13 a 15 y en la semana 24. Los criterios de valoración secundarios fueron las complicaciones prenatales y posparto y las condiciones del parto.

Previo a la incorporación al estudio todas las mujeres fueron informadas acerca de los posibles efectos del LNG-AE sobre ellas y sus hijos, y firmaron un consentimiento informado.

Para el análisis estadístico se empleó la prueba de chi cuadrado y la de la *t* de Student. Se consideró significativo un valor de  $p < 0.05$ .

## Resultados

Se seleccionaron 332 embarazadas que estuvieron expuestas al LNG-AE durante el ciclo de concepción y se las comparó con otras 332 embarazadas sanas apareadas por FPP y FUM. Seis participantes en el grupo de estudio (1.8%) y una en el de control (0.3%) fueron perdidas del seguimiento hacia la visita final (en su mayoría dieron a luz en áreas rurales).

Las mujeres tomaron el LNG-AE dentro de las 72 horas posteriores a mantener relaciones sexuales sin protección, en dosis de 1.5 mg por única vez o dos tomas de 0.75 mg separadas por 12 horas. La dosis acumulada de LNG osciló entre 0.75 y 9 mg por persona de acuerdo con la cantidad de tratamientos realizados durante el ciclo de concepción; la mayoría (84.4%) recibió 1.5 mg. Hubo 17 mujeres (5.1%) que ingirieron sólo un comprimido de 0.75 mg, 6 (1.8%) que tomaron tres comprimidos (2.25 mg), 26 (7.8%) que tomaron 4 comprimidos (3 mg) y 3 (0.9%) que tomaron 6 o más comprimidos (4.5, 6 y 9 mg respectivamente). El momento de la ingesta varió entre el día 3 y el 69 del ciclo menstrual (promedio de 17.8).

Antes del final del primer trimestre, 25 mujeres (7.5%) del grupo expuesto y 6 (1.8%) del no expuesto tuvieron abortos inducidos ( $p = 0.000$ ). Hubo 31 participantes (10.3%) en el grupo de estudio que abortaron espontáneamente antes de la semana 14 de gestación, lo que no representó una diferencia significativa con el grupo de control, en el que esto sucedió en 28 casos (8.6%;  $p = 0.47$ ; riesgo relativo [RR] 1.2; intervalo de confianza: IC 95% [0.74-1.94]).

No se hallaron diferencias entre ambos grupos respecto del desarrollo fetal en la primera ni en la segunda ecografía. En la segunda visita de control (semana 24) se identificó un caso de riñones poliústicos congénitos en el grupo de estudio. Otras 2 malformaciones fetales fueron detectadas en el grupo control, a saber, un tumor sacrococcígeo y una acondroplasia con enanismo de extremidades cortas. En estos tres embarazos se indujo el aborto.

Hubo 272 partos en el grupo de estudio y 298 en el de control. Se observaron 3 malformaciones congénitas en el primero: luxación de cadera, labio leporino incompleto y hemangiomas faciales; en el segundo hubo 2: displasia cleidocraneal y fístula anal. Ninguna de las parturientas refería antecedentes familiares de enfermedades genéticas.

No se hallaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la tasa de defectos congénitos (1.5% en el de estudio y 1.3% en el de control) (RR 1.1; IC 95% [0.28-4.37]). Hubo un mortinato en

el grupo de estudio; la mujer, primípara, había tomado 0.75 mg de LNG en el día 15 de su ciclo menstrual e ingresó al área de parto en la semana 41 de embarazo con ruptura de membranas y sangrado vaginal. El niño nació sin signos vitales, con una puntuación de APGAR de 0-0, un peso de 3.8 kg y presentaba un desgarro del cordón umbilical a 2 cm de su inserción abdominal. Una niña nacida antes de la semana 35 en el grupo de estudio padeció distrés respiratorio transitorio. En el grupo de control una niña nacida por cesárea en la semana 37 presentó taquipnea de resolución espontánea.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de edad gestacional, parto prematuro o proporción de sexos. Aunque el peso al nacer fue mayor en el grupo de estudio ( $p = 0.04$ ; IC 95% [3.41-138.67]), la frecuencia de macrosomía (peso al nacer  $\geq 4\ 000$  g) o microsomía ( $< 3\ 500$  g) fetal no difirió significativamente entre ambos grupos.

En el período inicial del estudio (1994-2002) no se prestó tanta atención al resultado del embarazo y la información completa no estuvo disponible en todos los casos. La frecuencia de embarazos con resultados alterados se evaluó más detenidamente en el segundo período (2004-2008), sin hallarse diferencias entre los grupos.

## Discusión

De acuerdo con los autores, este trabajo es el primero que incluye una amplia serie de embarazos en los que la exposición al LNG-AE, aun en dosis relativamente altas (hasta 6 mg en un ciclo de concepción), no parece afectar el desarrollo fetal, la incidencia de malformaciones fetales o el resultado del embarazo.

El fracaso de la AE fue más probable a mediados del ciclo, cuando aparece la preocupación por la posibilidad de un embarazo y se la utiliza en caso de haber mantenido relaciones sin protección, en coincidencia con las tasas publicadas de embarazos previstos y de fracasos de la AE. En el presente estudio, el LNG se tomó entre los días 3 y 69 del ciclo, y a veces en más de una oportunidad. El LNG-AE es de venta libre en China desde hace más de 9 años y la mayoría de las mujeres lo adquieren sin visitar previamente a un médico. La mayor parte de las consumidoras los utilizan para anticoncepción, y desconocen su eficacia, la ventana de tiempo para su uso o cuál es el riesgo de embarazo luego de una relación sexual sin protección. Esta falta de información explicaría la alta tasa de fracasos del método en números absolutos.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a malformaciones neonatales, en coincidencia con otra publicación reciente. El labio leporino es un defecto congénito frecuente presente en alrededor de 1 de cada 700 nacimientos. El riñón poliústico es una enfermedad autosómica recesiva. La luxación congénita de cadera tiene un origen multifactorial. El hemangioma infantil es el tumor más frecuente en la infancia, también tiene un origen multifactorial y afecta a alrededor del 4% de los niños. No se detectaron casos de hipertrofia de clítoris u otras anomalías del tracto urinario en las 127 niñas nacidas de mujeres expuestas a LNG-AE, a diferencia de lo informado en otros trabajos sobre una posible virilización femenina luego de la exposición a progestágenos. Esto se ha descrito más frecuentemente con el uso prolongado y en altas dosis de LNG. No se hallaron indicios de efectos dependientes de la dosis en la tasa de malformaciones o complicaciones. En el caso de una mujer que tomó 9 mg de LNG, el embarazo fue interrumpido. Si bien las participantes expuestas a dosis  $> 1.5$  mg fueron pocas (35 de 332), éste es el primer trabajo que analiza los efectos de altas dosis de LNG-AE sobre los resultados del embarazo. Aunque la proporción de sexos (niño/niña) fue mayor en el grupo de estudio (1.14 frente a 0.90), la diferencia no resultó significativa ( $p = 0.153$ ; IC 95% [0.96-1.33]). Dado que las gestaciones se detectaron antes de poder definir el sexo del bebé por ecografía, la diferencia no se debería a un sesgo de selección. Según el censo chino de 2000, la proporción de sexos al nacer fue de 117:100, similar a la encontrada en el estudio.

Además de los tres casos de malformaciones detectadas por ecografía a las 24 semanas, en el grupo de estudio hubo 25 abortos inducidos durante el primer trimestre, en 24 casos por temor a las posibles malformaciones. En el grupo de control hubo 6 abortos inducidos, por razones personales. Sería de esperar que la tasa de abortos inducidos en mujeres expuestas a LNG-AE fuera mayor ya que no querían quedar embarazadas. Por otro lado, la política china del hijo único determina la importancia de que el recién nacido sea sano, por lo que el temor a los efectos del fármaco también contribuiría a la diferencia observada.

En un estudio sobre la exposición a medroxiprogesterona se informó la posibilidad de bajo peso al nacer en relación con la hormona, a diferencia de éste que señaló un peso al nacer levemente superior en el grupo de estudio. Esto podría explicarse por el hecho de que las mujeres expuestas al LNG-AE recibieron más cuidados en su grupo familiar que las controles. Las tasas de macrosomía y microsomía en dicho grupo fueron de 6.6% y 2.6%, no mayores que las informadas en una investigación nacional china.

El caso de distrés respiratorio transitorio se debió a un desprendimiento de placenta, no al LNG. En el caso de la taquipnea de resolución espontánea, se la adjudicó a la edad gestacional y a la cesárea.

Se detectó una mayor tasa de abortos espontáneos en las mujeres expuestas al LNG-AE (10.3% frente a 8.6% en las controles), aunque la diferencia no fue significativa. Este evento es frecuente, ocurre en el 15% a 20% de los embarazos, y la tasa mencionada no superó la informada en la población general (15%). Su frecuencia puede haberse sobrestimado debido a la detección temprana de la gestación, ya que la mayoría de estos abortos ocurren en las 6 primeras semanas. Al no utilizar la edad gestacional como parámetro para definir los grupos a comparar, se puede haber producido un sesgo de comparación. Las participantes se aparearon de acuerdo con la FUM y FPP y no por edad gestacional por no disponer de datos tempranos en todos los casos; esto puede haber promovido un sesgo de comparación así como los resultados neonatales y del parto.

Solo hubo un embarazo ectópico en el grupo de estudio. Si bien se han informado varios casos relacionados con el uso de LNG, en una revisión sobre un total de 45 842 usuarias de AE, solo se detectaron 5 casos.

Los autores concluyen que la ingesta de LNG-AE durante el ciclo de concepción no tuvo efectos significativos en la incidencia de malformaciones o en los resultados del embarazo.

 Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108292](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108292)

## 6 - Preeclampsia en la Segunda Gestación: ¿Importa la Evolución del Primer Embarazo?

*Bhattacharya S, Campbell D, Smith N*

Aberdeen Maternity Hospital, Aberdeen, Reino Unido

*[Pre-Eclampsia in the Second Pregnancy: Does Previous Outcomes Matter?]*

**European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology** 144(2):130-134, Jun 2009

*El antecedente de preeclampsia o de hipertensión gestacional en el primer embarazo aumenta el riesgo de preeclampsia en la segunda gestación en 5 y en 1.5 veces, respectivamente.*

La preeclampsia (PE) afecta fundamentalmente la primera gestación; sin embargo, cuando ocurre en mujeres multíparas se

asocia con los mismos factores de riesgo. Se estima que el número de partos protege sustancialmente de la PE. En un trabajo se observó que un aborto tardío en el primer embarazo protegía contra la aparición de PE en una segunda gestación mientras que en otra investigación, sólo los partos después de completadas las 37 semanas del embarazo confirieron cierto efecto protector. Por su parte, en una investigación, todos los abortos espontáneos o terapéuticos, independientemente de la edad gestacional, fueron protectores. Una revisión sistemática que evaluó los mecanismos posiblemente involucrados en la PE sugirió un trastorno inmunitario. De hecho, si se acepta que la gestación es un proceso inflamatorio, la respuesta inmunitaria conferiría protección en una segunda gestación, tal como ocurre con la vacunación. En este contexto, la evolución del primer embarazo no debería influir significativamente. Sin embargo, también es posible que los factores involucrados en la evolución adversa del embarazo sean responsables de la PE; en este caso, la gestación dejaría de ser protectora. En opinión de los autores, el efecto protector asociado con un embarazo previo sería independiente de la evolución aunque dependiente de la edad gestacional. En este estudio analizaron esta teoría.

### Sujetos y métodos

El *Aberdeen Maternity and Neonatal Databank* (AMND) es una base de datos que recoge información sobre todos los eventos asociados con la gestación que ocurren en Aberdeen, Escocia, desde 1950. En esta oportunidad se seleccionaron todas las mujeres que tuvieron sus dos primeras gestaciones registradas en la AMND entre 1986 y 2006. Se excluyeron las pacientes con embarazos múltiples y las mujeres con interrupción precoz de la gestación en el segundo embarazo. Debido a que la PE en la segunda gestación es una complicación muy infrecuente (incidencia no superior al 3%), los autores optaron por una revisión retrospectiva, a partir de la identificación de los segundos embarazos. Los casos se definieron en presencia de una presión arterial diastólica de 110 mm Hg o más en cualquier ocasión o de 90 mm Hg o superior en dos o más ocasiones con una separación de al menos 4 horas, de proteinuria de 300 mg o más en 24 horas o de proteinuria en dos muestras de orina separadas por 4 horas, en la segunda gestación. Las mujeres con segundos embarazos normales integraron el grupo control; fueron comparables a los casos en el número de partos y en el año del parto.

Las variables independientes posiblemente asociadas con la aparición de PE en la segunda gestación incluyeron la edad en el momento del segundo parto, el índice de masa corporal (IMC) y el tabaquismo, entre otras. Según el IMC, las pacientes se clasificaron en 5 grupos: peso por debajo del normal (IMC menor de 20 kg/m<sup>2</sup>); peso normal (20 a 24.9 kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25 a 29.9 kg/m<sup>2</sup>); obesidad (30 a 35 kg/m<sup>2</sup>) y obesidad mórbida (más de 35 kg/m<sup>2</sup>). El intervalo entre las dos gestaciones se clasificó en 3 categorías: menos de 2 años, de 2 a 5 años y de 6 años o más. Se tuvieron en cuenta los cambios de pareja, las modificaciones en el IMC entre el primero y el segundo embarazo, la edad gestacional en el momento del parto y el antecedente de PE o de hipertensión gestacional en la primera gestación. También se consideraron las posibles evoluciones obstétricas: aborto espontáneo, aborto inducido, embarazo ectópico y parto de feto muerto. La edad gestacional se calculó a partir de la fecha de la última menstruación y se confirmó con los resultados de la primera ecografía. Las variables continuas con distribución normal se analizaron con la prueba de la *t* mientras que las variables categóricas se compararon con la prueba de *chi cuadrado*. Mediante análisis de regresión logística se calcularon los *odds ratios* (OR) crudos y ajustados.

### Resultados

La población de estudio abarcó 24 500 mujeres, 903 de las cuales (3.7%) presentaron PE en la segunda gestación.

Sin embargo, cuando sólo se consideraron las pacientes con un primer embarazo a término, el número se redujo a 352 (1.3%). La incidencia de PE en la primera gestación fue del 4.8% (n: 1 177). El 19.3% (167 de los 903 casos de PE en el segundo embarazo) tenía antecedente de PE: índice de recurrencia del 14.2%.

Las mujeres con PE fueron de más edad y, menos frecuentemente, fumadoras. El riesgo de PE se elevó en relación con el aumento del IMC; el peso por debajo del normal confirió protección. Asimismo, el cambio de pareja pareció asociarse con un efecto protector sobre la aparición de PE. Un intervalo de 6 años o más entre dos gestaciones se acompañó de una mayor incidencia de PE (19.3% en comparación con 14.7%). El antecedente de PE elevó el riesgo de esta complicación en la segunda gestación en 5 veces (OR ajustado de 5.12); la hipertensión gestacional previa también incrementó el riesgo (OR ajustado de 1.58).

En el modelo que incluyó sólo los nacimientos vivos, con ajuste según la edad, el IMC, el tabaquismo, el cambio de pareja, el intervalo entre los embarazos y el antecedente de hipertensión gestacional y de PE, el riesgo de PE se redujo en relación con el aumento de la edad gestacional. En comparación con un nacimiento a término (37 semanas o más), un embarazo previo que terminó en el segundo trimestre se asoció con 4 veces más riesgo de PE en una segunda gestación (OR de 4.22). Asimismo, el antecedente de nacimientos muy prematuros y prematuros se asoció con un incremento del riesgo (OR ajustado de 2.32 y de 1.62, respectivamente).

En el modelo que sólo incluyó a las mujeres con un embarazo previo de más de 20 semanas, el riesgo de PE no fue mayor en aquellas con antecedente de un parto de feto muerto o de un aborto tardío, en comparación con las mujeres con un parto de un nacido vivo.

## Discusión

Los resultados indican que la evolución del primer embarazo no se asocia con ningún cambio en el riesgo de PE en la segunda gestación, después de considerar diversos factores de confusión. Sin embargo, las primeras gestaciones a término, a partir de las 37 semanas, ejercieron un efecto protector sobre la aparición de PE en el segundo embarazo.

La susceptibilidad genética, es el principal factor de riesgo constante (no transitorio) de PE. En este trabajo, el índice de recurrencia fue del 14%; en estudios previos, del 13% al 18%. Más aun, el riesgo de PE en el segundo embarazo fue 5 veces más alto en las mujeres con antecedente de PE.

El cambio de pareja y el IMC, son factores transitorios y potencialmente modificables de riesgo. Al igual que en estudios anteriores, en la investigación actual, un mayor intervalo entre las gestaciones aumentó el riesgo de PE. Por su parte, el cambio de paternidad confirió un efecto protector en las mujeres con antecedente de PE o sin PE previa. Si bien el IMC en la segunda gestación se asoció fuertemente con el riesgo de PE, el cambio *per se* no ejerció un efecto importante después de realizar el ajuste según diversos factores de confusión.

Los autores destacan la confiabilidad de los estudios que utilizan la información brindada por las bases de datos de los hospitales. Aunque las prácticas clínicas se modificaron en forma importante en el transcurso de los 20 años que abarcó la investigación, este factor se corrigió al incluir en los modelos de ajuste el año del parto.

En este estudio, el parto pretérmino, antes de la semana 37, en la primera gestación no confirió protección contra la aparición de PE en un segundo embarazo. En el análisis de subgrupo en las enfermas que presentaron PE *de novo* en la segunda gestación se registraron los mismos resultados. En opinión de los expertos, los hallazgos de esta investigación son muy importantes en el momento de asesorar a las pacientes, en relación con el riesgo de PE en la segunda gestación. Globalmente, el riesgo de PE es levemente superior al 1% en las mujeres que tuvieron un parto a

término en el primer embarazo. En cambio, cuando ocurre antes de la semana 37, el riesgo es similar al que se observa en las mujeres nulíparas, del 4% al 8%. Por su parte, el antecedente de PE o de hipertensión gestacional—inclusive en las primeras gestaciones a término—eleva el riesgo en un 500% y en un 50%, respectivamente.

## Conclusión

El antecedente de PE o de hipertensión gestacional en el primer embarazo aumenta el riesgo de PE en la segunda gestación en 5 y en 1.5 veces, respectivamente. Sólo los partos una vez completada la semana 37, independientemente de la evolución, confirieron protección contra la aparición de PE en el segundo embarazo.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/108318](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/108318)

## 7 - Los Resultados de la Prueba de Tolerancia a la Glucosa antes del Parto Predicen Diabetes Tipo 2 en las Mujeres con Antecedente de Diabetes Gestacional: Revisión Sistemática

Golden S, Bennett W, Nicholson W y colaboradores

Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, EE.UU.

[Antepartum Glucose Tolerance Test Results as Predictors of Type 2 Diabetes Mellitus in Women with a History of Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review]

Gender Medicine 6(Part. 1):109-122, 2009

*En las mujeres con diabetes gestacional, la glucemia en ayunas, a las 2 horas de la sobrecarga con glucosa por vía oral y los valores del área bajo la curva de glucosa representan fuertes factores predictivos de diabetes tipo 2.*

Se estima que entre el 16% y el 63% de las mujeres con diabetes gestacional (DG) presentan diabetes tipo 2 (DBT2) en los 5 a 10 años que siguen al embarazo. La pesquisa de la DG habitualmente incluye la prueba de provocación con 50 g de glucosa entre las semanas 24 y 28; en las pacientes que presentan resultados anormales (glucosa a la hora igual o superior a los 140 mg/dl) se realiza la prueba de tolerancia (PT) de 3 horas con 100 g de glucosa. La presencia de 2 o más hallazgos anormales en este segundo procedimiento permite establecer el diagnóstico de DG: glucemia en ayunas de 95 mg/dl o más, glucemia a la hora de 180 mg/dl o más, glucemia a las 2 horas de 155 mg/dl o superior y glucosa a las 3 horas de 140 mg/dl o más alta. Sin embargo, añaden los autores, todavía no se conoce con precisión el valor de esta prueba para predecir el riesgo de aparición de DBT2. En esta investigación, revisan los estudios en los que se analizó la PT antes del parto y la aparición posterior de DBT2.

## Métodos

Los expertos realizaron una revisión sistemática de los estudios prospectivos sobre el tema. La revisión forma parte de un amplio proyecto organizado por la *Agency for Healthcare Research and Quality* en el *Johns Hopkins Evidence-Based Practice Center* de Baltimore, Maryland. La revisión y metanálisis siguió las pautas de *Metaanalysis of Observational Studies in Epidemiology*.

Los trabajos se identificaron a partir de una búsqueda en Medline, Embase, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL) y *Cumulative Index to Nursing and Allied*

*Health Literature* (CINAHL) hasta 2007. Se excluyeron los artículos no publicados en inglés, los trabajos que no eran originales, los estudios en los cuales menos del 90% de la muestra tuvo diagnóstico de DG, las series de casos y controles y las investigaciones en las cuales el diagnóstico de DG no se basó en los resultados de la PT a las 3 horas con 100 g de glucosa o en la PT de 2 horas con 75 g de glucosa, entre otros criterios de exclusión.

## Resultados

Se identificaron once trabajos aptos para este metanálisis; siete se realizaron en Norteamérica, dos en Asia, uno en Europa y uno en Australia. El seguimiento varió entre 4 semanas y 12 años; los trabajos incluyeron entre 88 y 1 636 mujeres. Diez estudios comunicaron los resultados de la PT como factores de riesgo de DBT2.

En el único estudio que se consideró la pesquisa con la prueba de provocación de la glucosa, los autores clasificaron los resultados de la prueba con 50 g de glucosa en cuartiles (el primero de ellos, Q1, hasta 155 mg/dl inclusive, se consideró el de referencia). El trabajo reveló que en comparación con las mujeres con resultados en el primer cuartil, las pacientes con valores de glucemia en los restantes tres cuartiles presentaron un riesgo significativamente más alto de DBT2 (Q2, *odds ratio* [OR] de 2.9; Q3, OR de 3.8, y Q4, OR de 3.5) después de considerar diversos factores.

En cinco estudios se evaluó la relación entre la glucemia en ayunas en el momento del diagnóstico de DG como factor de riesgo; en todos ellos, la glucemia en ayunas fue un factor predictivo de riesgo de aparición posterior de DBT2. En un trabajo, cada aumento de la glucemia en ayunas de 1 mmol/l se asoció con un aumento del riesgo del 37% al 50% (riesgo relativo [RR] de 1.37 a 1.5) luego del control según diversos factores de confusión, tales como edad, número de partos, índice de masa corporal (IMC) en el embarazo índice, resultados en la PT a las 2 horas, número de gestaciones anteriores, terapia para controlar la glucemia durante la gestación, antecedentes familiares de DBT2 e institución.

Otro trabajo reveló que en comparación con las mujeres con una glucemia en ayunas de 5.83 mmol/l o más baja, las pacientes con valores superiores tuvieron 11 veces más riesgo de presentar DBT2 (OR de 11.05); en otra investigación, la glucemia por encima de los 5.83 mmol/l elevó el riesgo 4 veces (RR de 4.0) después del ajuste según edad, edad gestacional en el momento del diagnóstico de DG, IMC antes del embarazo, antecedente familiar de diabetes y concentración de homocisteína.

En otra investigación, las mujeres con una glucemia en el cuartil más alto presentaron un riesgo 21 veces superior de presentar DBT2, en comparación con las pacientes con una glucemia en el cuartil inferior (OR de 21). El último estudio reveló una duplicación del riesgo (*relative hazard* de 2.47).

En una investigación se evaluó la glucemia a la hora de la PT como factor de riesgo de DBT2. En comparación con las mujeres con glucosa en el tercio más bajo, las pacientes con valores en el tercio superior tuvieron entre 15 y 22 veces más riesgo de aparición de DBT2 según el modelo aplicado.

En tres estudios se consideró la glucemia a las 2 horas de la PT como factor de riesgo. En ellos, por cada punto de aumento en la glucosa a las 2 horas se registró un aumento de la probabilidad del 2% al 30% de aparición de DBT2, después del ajuste según múltiples variables, entre ellas, peso antes del embarazo, edad gestacional en el momento del diagnóstico de DG, concentración de insulina a las 3 horas, edad, talla, IMC antes de la gestación, antecedente familiar, peso luego del parto, insulina basal y número de partos.

En cinco investigaciones se evaluó el área bajo la curva (ABC) de la glucosa en la PT antes del parto y el riesgo de diabetes. En una de ellas, las mujeres con valores en el cuartil superior (ABC superior a 1 817 mmol/l/min) presentaron el doble de riesgo de diabetes (OR de 2.13). En otro trabajo, las pacientes con valores del ABC de glucosa en el cuartil superior tuvieron un riesgo más de 3 veces mayor de diabetes, después de considerar varios

parámetros de influencia. En otro estudio, el riesgo se elevó 15 veces. Los dos estudios restantes revelaron resultados similares.

Cuando se evaluó la totalidad de los valores de la PT como factor de riesgo de DBT2 se comprobó que, en comparación con las mujeres con valores totales de 41.63 mmol/l o menos, aquellas con cifras más altas tuvieron un aumento de 15 veces en el riesgo de aparición de DBT2 (OR de 15.5). En un trabajo, los niveles basales más altos de insulina se asociaron con un riesgo significativamente más bajo de DBT2 (OR de 0.019). En dos estudios se evaluó la concentración de insulina a las 3 horas y se encontró una asociación significativa entre los niveles de la hormona y el riesgo de DBT2, después de considerar numerosas variables de confusión. Otros dos trabajos también sugirieron una asociación inversa similar.

En dos investigaciones se analizó el incremento a los 30 minutos del cociente insulina/glucosa en la PT antes del parto. En los dos trabajos, un cociente mayor se asoció con un riesgo sustancialmente inferior de aparición de DBT2.

En una investigación se evaluaron otros parámetros del metabolismo de la glucosa como factores de riesgo de DBT2: índice basal de producción de insulina, índice de compensación de las células beta, sensibilidad a la insulina y respuesta aguda de insulina. Un mayor índice de compensación de las células beta se acompañó de un riesgo 91% más bajo de aparición de DBT2, después del ajuste según otras variables metabólicas (OR de 0.09). Además, las mujeres en el tercio más alto de respuesta aguda de insulina tuvieron un riesgo 92% inferior de presentar diabetes, en comparación con las pacientes en el tercio más bajo (OR de 0.08).

## Discusión

Los resultados en conjunto indican que la glucemia en ayunas, la glucemia a las 2 horas en la PT y el ABC de la glucosa en la PT son fuertes factores predictivos de la aparición de DBT2 en las pacientes con DG.

Los autores recuerdan que la mayoría de las mujeres con DG presentan con posterioridad DBT2; la mayor incidencia acumulada se observa en los primeros 10 años que siguen al parto. Al igual que la DBT2, la DG se caracteriza por niveles de insulina inadecuados para cumplir con las demandas del organismo. Las enfermas con DG presentan múltiples trastornos en el metabolismo de la glucosa, enmascarados por la resistencia fisiológica a la insulina que tiene lugar al final de la gestación. En estas pacientes, la glucemia elevada es consecuencia de la mayor producción de la glucosa y de la disfunción de las células beta. Los valores altos de glucosa a las 2 horas en la PT y del ABC de la glucosa reflejan el estado de resistencia a la insulina y la menor tolerancia a la glucosa.

Las anomalías fisiológicas que predicen la aparición de DBT2 en las mujeres que presentaron DG también anticipan la enfermedad en la población general. Por ejemplo, un estudio europeo mostró que la hiperglucemia en ayunas (un marcador de la mayor producción hepática de glucosa) y que la tolerancia anormal (que refleja defectos en la sensibilidad a la insulina y en la secreción de la hormona) son factores predictivos de aparición de DBT2. El 64.5% de los pacientes con ambos trastornos presentaron la enfermedad en el transcurso de los 6 años posteriores, en comparación con el 33% de los enfermos con una única anomalía. Si bien en la mayoría de las mujeres hay una recuperación de la tolerancia a la glucosa inmediatamente después del parto complicado con DG, los resultados de las pruebas de tolerancia revelan defectos metabólicos subyacentes que representan importantes marcadores de riesgo de DBT2 en el futuro.

Los hallazgos de esta revisión tienen consecuencias médicas sustanciales. De hecho, en las enfermas con DG estarían indicadas las intervenciones profilácticas más agresivas. Las pacientes deben conocer el riesgo elevado y deben ser sometidas a controles periódicos para detectar precozmente la enfermedad.

## Conclusiones

Los trastornos en el metabolismo de la glucosa en las pacientes con DG predicen fuertemente la aparición posterior de DBT2. Los estudios venideros deberán prestar especial atención a las posibles formas de prevención (modificaciones en el estilo de vida e intervenciones médicas) para esta población con un riesgo elevado.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108322](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108322)

## 8 - Factores Asociados con las Anormalidades en el Estudio Doppler de las Arterias Uterinas en las Pacientes con Preeclampsia

*Boukerrou M, Bresson S, Subtil D*

Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille, Lille, Francia

[Factors Associated with Uterine Artery Doppler Anomalies in Patients with Preeclampsia]

**Hypertension in Pregnancy** 28(2):178-189, 2009

*El estudio Doppler del flujo arterial uterino tiene valor pronóstico propio y podría brindar información adicional en el momento de tomar decisiones terapéuticas.*

Alrededor del 6% de las gestaciones se complican con preeclampsia (PE), un trastorno asociado con morbilidad y mortalidad materna y fetal significativas. Diversos mecanismos –genéticos, inmunitarios y trombóticos– han sido propuestos para explicar la aparición de PE. Asimismo, la invasión trofoblástica defectuosa de las arterias uterinas (AU) espiraladas, un desequilibrio entre el tromboxano y la prostaciclina y los microtrombos placentarios podrían estar involucrados en la aparición de la PE. La velocidad del flujo en las AU, determinada mediante ultrasonografía, es un parámetro predictivo de la PE y de la restricción del crecimiento intrauterino. Si bien algunas mujeres con ondas de flujo normales presentan PE, las muescas (un trastorno más grave que el índice de resistencia anormal) se acompañan de un riesgo mayor de evolución obstétrica desfavorable.

El parto sigue siendo la opción terapéutica de elección en las mujeres con PE. Sin embargo, la morbilidad perinatal es elevada. En opinión de los autores, la velocidad de flujo en AU valorada con Doppler podría ser una herramienta útil para predecir el pronóstico de los embarazos complicados con PE. En este trabajo, los autores analizan el valor predictivo de la medición del flujo en AU en la PE.

### Materiales y métodos

Se incluyeron todas las pacientes internadas por PE entre marzo de 1996 y diciembre de 2002. La PE se definió en presencia de una presión arterial de 140/90 mm Hg y de una proteinuria superior a los 300 mg. Se excluyeron los embarazos múltiples.

Se analizaron los antecedentes maternos, entre ellos, hipertensión, diabetes, tabaquismo, adicción a drogas, desprendimiento prematuro de la placenta, restricción del crecimiento intrauterino, muerte en el útero, PE y síndrome HELLP.

Los signos clínicos de gravedad incluyeron la elevación de la presión arterial sistólica a 160 mm Hg o más, de la presión arterial diastólica a 110 mm Hg o más, las anomalías visuales, los trastornos en el fondo de ojo, las cefaleas, el tinnitus, el dolor epigástrico, la ascitis y el edema pulmonar agudo. Los parámetros de laboratorio controlados incluyeron los marcadores del síndrome HELLP (trombocitopenia, citólisis y hemólisis); también se

determinó la concentración plasmática del ácido úrico, de la creatinina, del fibrinógeno, de los productos de fragmentación de la fibrina y de los dímeros D. Una vez que el feto fue viable se indicó sistemáticamente la terapia prenatal con corticoides para inducir la maduración pulmonar fetal. La vigilancia fetal incluyó el monitoreo de la frecuencia cardíaca, la ecografía y el estudio Doppler del flujo umbilical y cerebral. El modo de parto estuvo determinado por la urgencia, la gravedad de la enfermedad y la edad gestacional. Se tuvieron en cuenta esta última, el peso al nacer, el puntaje Apgar, el pH en AU y el lugar y la duración de la internación. La restricción del crecimiento intrauterino se definió con un peso por debajo del tercer percentilo para las curvas estándar de Francia. El estudio Doppler se realizó en la rama ascendente de la AU, cerca de su cruce con la arteria ilíaca externa; se calculó el índice promedio de resistencia (S-D/S) en las AU derecha e izquierda. Según los resultados del estudio Doppler, las mujeres se clasificaron en 3 grupos: hallazgos normales (I); índice de resistencia elevado (S-D/S de por lo menos 0.61; grupo II) y pacientes con un índice de resistencia elevado y muescas bilaterales (grupo III). Las características clínicas, ultrasonográficas y bioquímicas entre los grupos se compararon con la prueba de chi cuadrado. Se aplicó la prueba de Mantel-Haenszel para evaluar la relación entre los hallazgos en el Doppler de AU y la evolución perinatal. En un análisis final se analizaron conjuntamente las pacientes de los grupos I y II porque algunos investigadores consideran que la elevación aislada del índice de resistencia (sin muescas) es un hallazgo normal.

### Resultados

En la institución se produjeron en el período evaluado 28 694 nacimientos; en 405 se diagnosticó PE. La población final de estudio estuvo integrada por 287 pacientes. Se registraron anomalías en el 76.3% de los casos (n: 219).

La edad, el número de partos, el tabaquismo, el IMC, la historia de hipertensión y el antecedente de complicaciones obstétricas fueron comparables en las mujeres de los 3 grupos. En cambio se detectaron diferencias en términos de la edad gestacional en el momento del diagnóstico de la PE entre los grupos. La edad gestacional promedio disminuyó y el porcentaje de nacimientos con menos de 32 semanas de gestación aumentó en relación con la gravedad de los hallazgos en el estudio Doppler. Globalmente, el 89.7% de las pacientes con PE precoz (32 semanas o antes) en comparación con el 47.8% de las mujeres con PE tardía presentó trastornos en el flujo en AU. En las mujeres con anomalías en el estudio Doppler fueron comunes el dolor epigástrico grave, la efusión serosa y la concentración de fibrinógeno por debajo de los 3 g/l. La frecuencia del síndrome HELLP fue mayor en el grupo III (35.6%) respecto de los grupos I (22.1%) y II (22.9%).

Un total de 248 pacientes recibieron tratamiento antihipertensivo durante la internación; la terapia consistió fundamentalmente en bloqueantes de los canales del calcio (60%) y betabloqueantes (41%).

Las características de laboratorio fueron semejantes en los 3 grupos. Sin embargo, las pacientes del grupo III presentaron los niveles más bajos de plaquetas y de fibrinógeno antes del parto y con mayor frecuencia tuvieron signos de hemólisis. Las transaminasas fueron más altas en las pacientes con anomalías en el estudio Doppler.

El índice de resistencia placentario fue más alto y las anomalías del flujo en la arteria umbilical fueron más graves en las enfermas con hallazgos patológicos en el estudio Doppler de AU. La frecuencia de oligohidramnios fue mayor en relación con la gravedad de los trastornos del flujo en AU.

En las pacientes con anomalías en el flujo en AU, el intervalo entre la internación y el parto fue mayor. Más del 90% de las mujeres de los grupos II y III debieron ser sometidas a cesárea, en comparación con el 76% de las enfermas en el grupo I. Las anomalías en el flujo de AU se asociaron con

una menor edad gestacional y con un peso al nacer más bajo. El índice de prematuridad fue mayor en las mujeres de los grupos II y III ( $p < 0.001$ ). La frecuencia de restricción del crecimiento intrauterino fue más alta en las pacientes con trastornos en el estudio Doppler (19.1%, 32.4% y 49.7% en los grupos I, II y III, respectivamente). El puntaje Apgar, el pH arterial y el déficit de base en el momento del nacimiento fueron similares en los 3 grupos. Los niños de los grupos II y III debieron ser derivados a la sala de cuidados intensivos con mayor frecuencia ( $p < 0.001$ ); las muertes perinatales fueron más comunes en el grupo III (12.8% en comparación con 2.9%;  $p < 0.01$ ). La incidencia de complicaciones maternas (coagulación intravascular diseminada, hemorragia y transfusiones) fue similar en los 3 grupos.

Los trastornos en el flujo arterial uterino se asociaron con un aumento significativo del riesgo de restricción del crecimiento intrauterino (72% en comparación con 30.1%) y de muerte perinatal (25% respecto de 2.6%). Después de considerar las anomalías en el estudio Doppler de la arteria umbilical, el aumento del riesgo de la restricción del crecimiento intrauterino se mantuvo significativo ( $p < 0.01$ ); en cambio, el de muerte perinatal dejó de serlo. Los *odds ratios* (OR) ajustados fueron similares para ambas complicaciones (OR ajustado de 2.3 para la restricción del crecimiento intrauterino y OR ajustado de 2.9 para la muerte perinatal). Las anomalías en la curva de flujo en las AU (muescas bilaterales, OR de 3.4) y en la arteria umbilical (diástole ausente o reversión del flujo; OR de 4.5) se asociaron significativamente con la restricción del crecimiento intrauterino.

## Discusión

La velocidad del flujo en la AU se considera un factor predictivo de PE y de restricción del crecimiento intrauterino en las pacientes con riesgo bajo o con riesgo elevado. Sin embargo, el trastorno sólo se asocia con una sensibilidad del 30% al 50% y con un valor predictivo positivo habitualmente bajo, del 5% al 20% de manera tal que no tiene utilidad como método de pesquisa en la población general. Aunque los trastornos del flujo ayudan a seleccionar a las enfermas que podrían beneficiarse con determinadas medidas profilácticas, es escaso su aporte para implementar estrategias que eviten la aparición de PE.

En el estudio actual se efectuaron valoraciones del flujo umbilical y uterino en el 88% y 70% de las enfermas con PE, respectivamente. Se constató que en la mayoría de las mujeres con PE y con ondas de flujo anormales en el estudio Doppler, la PE y las complicaciones aparecieron precozmente. Estas anomalías también se asociaron con la aparición de complicaciones fetales graves: la incidencia de restricción del crecimiento intrauterino y la necesidad de internación en la sala de cuidados intensivos neonatales se duplicaron mientras que el índice de muerte perinatal aumentó alrededor de un 13% en las pacientes del grupo III, por mecanismos que todavía no se comprenden con exactitud.

Se considera que las anomalías de las AU están relacionadas con trastornos circulatorios en el útero, atribuibles a una invasión defectuosa de las arterias espiraladas por las células trofoblásticas. Las anomalías en las arterias umbilicales estarían relacionadas con trastornos en la circulación placentaria. Este estudio reveló un aumento importante de la frecuencia de anomalías en el flujo de la arteria umbilical cuando el flujo en las AU también fue anormal. Los hallazgos en conjunto sugieren que existe una relación causal entre la disminución del flujo uterino en las mujeres con PE y el aumento de la resistencia vascular placentaria en asociación con la restricción del crecimiento intrauterino.

Los resultados de este estudio confirman que los trastornos del flujo en la AU representan un factor pronóstico negativo, inclusive en presencia de un flujo normal en la arteria umbilical. En conjunto, la información disponible sugiere que ambas determinaciones son de gran valor para predecir la evolución perinatal. Los defectos combinados complican aun más la evolución obstétrica.

En este estudio, las anomalías del flujo en la AU elevaron sustancialmente el riesgo de restricción del crecimiento intrauterino pero no de muerte perinatal, después de considerar el flujo en la arteria umbilical.

Aunque la PE podría estar asociada con numerosos factores, los trastornos del flujo en la AU son comunes en todos los tipos de PE. En opinión de los autores, las anomalías en el flujo uterino podrían reflejar la gravedad de la PE, independientemente del mecanismo involucrado. En conjunto, los hallazgos de este trabajo indican que el estudio Doppler de la AU tiene valor pronóstico propio y que podría brindar información adicional en el momento de tomar decisiones terapéuticas. Los estudios futuros seguramente serán de gran ayuda para comprender los mecanismos involucrados en la aparición de la PE y en su recurrencia, añaden por último los expertos.

 Información adicional en [www.sicisalud.com/dato/resic.php/108325](http://www.sicisalud.com/dato/resic.php/108325)

## 9 - Rentabilidad de Siete Estrategias de Fertilización *In Vitro*: Resultados de un Modelo Analítico de Decisiones de Markov

Fiddelers A, Dirksen C, Severens J y colaboradores

Academic Hospital Maastricht, Maastricht, Países Bajos

[Cost-Effectiveness of Seven IVF Strategies: Results of a Markov Decision-Analytic Model]

Human Reproduction 24(7):1648-1655, Jul 2009

*La realización de ciclos consecutivos de una única modalidad de fertilización in vitro se asocia con una mayor rentabilidad, si bien la elección de la estrategia óptima depende de la disposición económica social para elegir un costo máximo.*

La transferencia de múltiples embriones ha sido la práctica más habitual de los programas de fertilización *in vitro* (FIV), con una prevalencia en Europa de embarazos múltiples relacionados con este procedimiento cercana al 23%. Sin embargo, estos embarazos se vinculan con altas tasas de complicaciones obstétricas, perinatales y neonatales, con un incremento asociado de los costos en salud. En este sentido, se ha propuesto la implementación de la transferencia electiva de embrión único (TEEU). No obstante, en el análisis de 7 estudios comparativos este método resultó más económico pero menos efectivo que la transferencia de 2 embriones (TDE). Por lo tanto, la TEEU se considera la técnica más rentable cuando se trata de pacientes de buen pronóstico y con la inclusión de los ciclos congelados y descongelados en el análisis. Si bien en Europa Occidental el tratamiento completo con FIV comprende en general un máximo de 3 ciclos, sólo se ha comparado la rentabilidad de los programas de TEEU con los de TDE en un único estudio con un modelo de Markov.

Como parte de un ensayo controlado y aleatorizado en que se evaluaron ambos procedimientos ( $n = 308$ ), los autores realizaron un análisis de rentabilidad para comparar un ciclo de TEEU con otro de TDE. Sin embargo, señalan que deben considerarse protocolos de estudio con el análisis de varios ciclos consecutivos de FIV, para obtener una mayor similitud con la práctica diaria. A tal fin, aplicaron un modelo de Markov para la evaluación comparativa de la rentabilidad de las diferentes técnicas de FIV.

## Materiales y métodos

La creación de un modelo se fundamenta en parámetros matemáticos y estadísticos y tiene, entre otros objetivos, la extrapolación de los resultados de los ensayos clínicos para una evaluación de economía de la salud. Los modelos de Markov, que representan situaciones más similares a las de la práctica cotidiana, se basan en la interpretación de que cada paciente se encuentra en un "estado de salud", donde cada evento es una transición entre cada uno de esos estados predefinidos. Este proceso se repite con distintos sujetos en una gran cantidad de ocasiones, con la posibilidad de obtener información acerca de la rentabilidad en cada uno de los ciclos de tratamiento.

En este protocolo, los autores seleccionaron 2 criterios para la aplicación del modelo: la elección de un máximo de 3 ciclos de FIV, por un lado, y la selección de un modelo de transferencia similar (TS) o constructiva (TC) para cada ciclo, por el otro. Se definió como TS a la realización de 3 ciclos consecutivos con la misma modalidad de FIV (TEEU, TDE o tratamiento convencional), y se consideró con TC a la aplicación de ciclos sucesivos de diferentes características.

La población incluida en el modelo inicial consistía en parejas subfértiles en quienes se había planificado una FIV o bien una inyección intracitoplasmática de espermatozoides. Se definieron 4 "estados de salud": la estimulación hormonal (considerado el estado inicial), transferencia de embrión congelado (TEC), interrupción del tratamiento sin hijos, y nacido vivo. Los datos se obtuvieron a partir de las parejas que participaron del estudio aleatorizado y controlado realizado con anterioridad por los autores (n = 308). La población de análisis se amplió con otras 222 mujeres que no habían integrado el ensayo original por negativa a la participación y con 138 pacientes que no habían cumplido con los criterios de inclusión. Por lo tanto, se incluyeron 668 casos con el objetivo de eliminar los sesgos de selección. Asimismo, se obtuvieron datos procedentes del registro de mujeres que lograron un embarazo mediante la FIV entre 1995 y 2003 en el hospital universitario de Maastrich. Por otra parte, se consideraron datos obtenidos de la bibliografía de referencia, así como de la opinión de expertos.

Se definieron como criterios económicos de valoración la efectividad y los costos de cada estrategia de FIV. Además, se estimó el cociente incremental de rentabilidad (CIR), en función de los costos agregados por cada nacido vivo. El modelo de Markov resultante fue evaluado tanto mediante protocolos de análisis de Monte Carlo de primero y segundo orden como por medio de la realización de curvas de rentabilidad aceptable.

## Resultados

De acuerdo con los autores, la TC con un ciclo de TEEU y 2 ciclos de TDE se asoció con un CIR de 7 405 euros, en comparación con una TS de 3 ciclos de TEEU, mientras que se vinculó con niveles de CIR de 8 190 euros en relación con las TC de 1 ciclo de TEEU y 2 ciclos convencionales. Por otra parte, el CIR se estimó en 17 746 euros cuando se comparó a una TS de 3 ciclos de TDE con otras TS de 2 ciclos convencionales.

Por otra parte, mediante la aplicación de curvas de rentabilidad se determinó que la implementación de 3 ciclos de TEEU se asociaba con una mayor rentabilidad en un modelo con un costo máximo de 7 350 euros. Sin embargo, cuando se seleccionó un valor máximo comprendido entre 7 350 y 15 250 euros, la TS con 3 ciclos convencionales fue la modalidad de FIV más rentable. No obstante, la aplicación de 3 ciclos de TDE se convirtió en el modo de FIV asociado con mayor rentabilidad en un modelo donde el costo máximo se situó por sobre los 15 250 euros. Por el contrario, los expertos aseguran que los modelos de TC con estrategias combinadas resultaron menos rentables en comparación con los diversos procedimientos de TS.

## Discusión

Los autores describen que el modelo de Markov aplicado en este trabajo se asemejaba a la situación clínica cotidiana, dado que incluyó parejas con ciclos cancelados, diversa disponibilidad para la transferencia de embriones, TEC y abandonos del tratamiento. En este esquema de análisis se evaluaron 7 estrategias diferentes de FIV, tanto con una modalidad de TC como de TS.

En función de los resultados, los expertos interpretaron que las estrategias de TC, en las cuales se combinaron distintas formas de FIV, no resultaron rentables. De este modo, consideran que debe optarse por algunas de las modalidades de TS, si bien advierten que la rentabilidad de estas técnicas varía en función del costo máximo propuesto, el cual depende de la disponibilidad financiera de la sociedad. De este modo, para un costo máximo de 7 350 euros la TS con TEEU parece la opción de mayor rentabilidad, mientras que con valores que superan los 15 250 euros se prefiere la administración de 3 ciclos de TDE. En este contexto, afirman que no es posible comparar estas conclusiones con los resultados de otros estudios previos, debido a las diferencias metodológicas y a la falta de datos vinculados con la rentabilidad de distintas estrategias de FIV.

Si bien admiten que las modalidades de TS parecen constituir el tratamiento de FIV de elección en función de la rentabilidad, los investigadores añaden que existen dificultades para determinar el umbral de costo máximo, debido a la imposibilidad de comparar el criterio de valoración elegido con otros parámetros, como los años de vida ajustados por calidad (QALY). De todos modos, señalan que un costo máximo comprendido entre 20 000 y 50 000 euros por QALY se considera aceptable en términos de investigación de la economía de la salud. En este contexto, los autores afirman que cada nacido vivo se asocia con más de un QALY, por lo cual un valor máximo de 15 250 euros no resulta elevado. En consecuencia, sostienen que un umbral por encima de ese valor puede considerarse como razonable y, por lo tanto, la TDE constituye la estrategia de elección para la FIV en términos de rentabilidad.

No obstante, los expertos agregan que en un análisis de costos y QALY, deben incluirse los nuevos costos relacionados con el parto simple o gemelar, los cuales en general no forman parte de la evaluación de rentabilidad. De este modo, sugieren la realización de un análisis en el cual se incorporen estos parámetros para un estudio a largo plazo. Recuerdan que, en el presente protocolo, el nacimiento de gemelos se consideró en términos de análisis como un único nacido vivo, mientras que en la bibliografía de referencia el parto múltiple suele ser contemplado como una complicación de la FIV. Por otra parte, en la evaluación de los costos se presume que un nacimiento múltiple se asocia con un mayor incremento de los QALY en comparación con el parto de un único neonato. Además, se admite que, en un análisis de estas características, es apropiada la inclusión de los QALY de la pareja y de los miembros de la familia.

## Conclusiones

Los autores aseguran que la implementación de TC no representa una modalidad rentable de FIV, de acuerdo con los resultados de un modelo de Markov basado en datos empíricos de la práctica cotidiana. Si bien consideran que debe optarse por una TS como tratamiento electivo, la elección de cada estrategia depende de la disposición económica social para la decisión del costo máximo. De este modo, concluyen que la definición de la rentabilidad a largo plazo se efectuará en función de la investigación de los costos y del pronóstico de los partos únicos y múltiples obtenidos mediante la FIV.

## Novedades seleccionadas

### 10 - Efectos de la Combinación Etinilestradiol/Dienogest en los Trastornos de la Piel y el Cabello Asociados con los Andrógenos

Zimmermann T, Wisser K, Dietrich H

*International Journal of Clinical Practice* 54(2):85-91, Mar 2000

El anticonceptivo oral que combina 2.0 mg de dienogest y 0.03 mg de etinilestradiol (D-EE) se utiliza durante 21 días por cada 28 días del ciclo menstrual. El etinilestradiol, en dosis de 0.03 mg, se asocia con una incidencia muy inferior de eventos adversos cardiovasculares en comparación con los viejos preparados con 50 µg. Por este motivo, el perfil de toxicidad del componente progestacional de los preparados actuales merece mayor atención. Algunas progestinas, por ejemplo, la noretisterona y el levonorgestrel, estimulan los receptores androgénicos. Además de los efectos metabólicos, estos preparados progestacionales estimulan la secreción sebácea, un fenómeno que se relaciona con cambios importantes en la piel y en el cabello. Aunque estos efectos son sólo estéticos, pueden motivar la interrupción de la terapia anticonceptiva.

El dienogest es una nueva 19-norprogestina que se une selectivamente a los receptores de la progesterona e induce un estado secretorio en el endometrio; además, tiene propiedades antiandrogénicas moderadas, carece de acción estrogénica o antiestrogénica y no estimula los receptores de los glucocorticoides o de los mineralocorticoides. A su vez, ejerce efectos mínimos sobre las proteínas transportadoras de las hormonas sexuales, sobre los factores de la coagulación y el sistema enzimático citocromo P450 y tiene una débil afinidad por los receptores androgénicos. Sin embargo, debido a su escasa unión a las globulinas transportadoras de hormonas sexuales, sus niveles plasmáticos son elevados y compiten con los andrógenos por los receptores; de ahí, su efecto antiandrogénico.

La combinación D-EE inhibe la ovulación. Según diversos estudios clínicos, este preparado se asocia con un excelente perfil de seguridad y muy buena eficacia anticonceptiva (índice de Pearl ajustado de 0.21). Más aun, en un trabajo en 20 mujeres con trastornos androgénicos, el tratamiento con dienogest se asoció con cambios favorables en el cabello, el folículo piloso, el volumen de las glándulas sebáceas y los síntomas clínicos.

El preparado que combina D-EE se comercializa en Alemania desde 1995; actualmente se dispone de abundante información sobre su eficacia y seguridad. El programa de vigilancia posterior a la comercialización tiene por objetivos principales evaluar un número mayor de pacientes y confirmar, así, los resultados de los estudios clínicos de fase. En este trabajo, los autores analizaron en particular los efectos del D-EE sobre la piel y el cabello de las mujeres con trastornos dermatológicos asociados con los andrógenos o sin estas alteraciones.

El estudio abarcó 1 418 especialistas en ginecología del ámbito asistencial privado de Alemania. Cada uno de ellos proporcionó información sobre el efecto del tratamiento anticonceptivo con D-EE en las mujeres que recibían por primera vez anticonceptivos orales (AO) o que no habían

recibido estos fármacos en los últimos 3 meses (grupo A) y en las pacientes que ya habían sido tratadas con otros AO (grupo B). La investigación tuvo un diseño no intervencionista, ya que el objetivo principal fue evaluar la eficacia y la seguridad del fármaco en el marco de la asistencia clínica habitual. Los profesionales indicaron la combinación de D-EE según su experiencia y juicio clínico; sólo se consideraron las contraindicaciones referidas por el fabricante de la medicación. Cada mujer ingirió un comprimido de D-EE entre los días 1 y 21 del ciclo menstrual y permaneció sin tratamiento durante los últimos 7 días del ciclo. Mediante un cuestionario se conocieron las características clínicas, la edad, el antecedente de tabaquismo y los efectos del tratamiento sobre la piel y el cabello en el transcurso de los primeros 6 meses de terapia.

El profesional y la paciente evaluaron la seborrea del cabello, la frecuencia de lavado de éste y la gravedad del trastorno al inicio y a los 3 y 6 meses. También refirieron la aparición de esas alteraciones durante los primeros 6 ciclos de tratamiento. Los trastornos cutáneos y capilares se clasificaron según la gravedad: ausentes a graves; las pacientes hicieron referencia a los cambios globales asociados con el tratamiento: muy buenos, buenos, satisfactorios o insatisfactorios. Los cuestionarios se analizaron con métodos estadísticos descriptivos.

El estudio abarcó 11 104 mujeres; 10 718 de ellas brindaron información completa para la investigación actual durante 63 474 ciclos menstruales: 4 883 mujeres/año de exposición al anticonceptivo con D-EE.

La edad promedio de las participantes fue de 23.6 años; alrededor de la tercera parte de las mujeres tenía entre 16 y 20 años, mientras que 40% tenía entre 20 y 30 años. Las dos terceras partes de las participantes no fumaban; el porcentaje de no fumadoras en los grupos A y B fue similar. Al inicio del estudio, alrededor del 70% de las participantes refirió tener cabello graso y 88% presentó problemas cutáneos asociados con la grasitud. En toda la cohorte, el número promedio de lavados de cabello por semana fue de 3.3, pero la cantidad dependió de la magnitud del trastorno: 2.7, 3.1, 3.5 y 4.4 en las pacientes sin el trastorno, con seborrea leve, moderada o extrema, respectivamente.

En total, 208 mujeres interrumpieron prematuramente el tratamiento por sangrado irregular (n = 63; 0.59%), por efectos adversos (n = 65; 0.61%), porque pasaron a otro esquema de anticoncepción (n = 18), por la decisión de quedar embarazadas (n = 13) o por quedar embarazadas sin desearlo (n = 3). En el resto de las mujeres no se conoció el motivo de la interrupción.

La grasitud del cabello disminuyó en la población en total. El cambio fue más notorio después de 3 ciclos de terapia; el porcentaje de mujeres con seborrea extrema cayó de un 11.3% al principio a 1.5%, mientras que la proporción de pacientes con grasitud moderada se redujo de 27.4% a 17%. En los 3 ciclos siguientes, el trastorno disminuyó en todas las participantes. Hacia el final del estudio, menos de 1% de las pacientes refirió seborrea intensa y 6% presentó un trastorno moderado, en tanto que el porcentaje de mujeres con cabello no graso aumentó un 26% en comparación con las cifras iniciales.

Las mujeres con cabello moderadamente graso antes del tratamiento presentaron un trastorno leve o cabello normal después de 6 ciclos de terapia; la mayoría de las que tenían un trastorno grave al inicio refirieron grasitud leve o moderada al final del estudio. Casi todas las pacientes que al



Información adicional en [www.siiisalud.com](http://www.siiisalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

principio tuvieron grasitud leve no presentaron seborrea al finalizar el estudio. Sólo una minoría de las participantes sin grasitud o con seborrea leve al inicio refirió aumento en relación con el tratamiento.

La reducción de la grasitud del cabello se reflejó en una disminución del número de lavados por semana; este efecto fue muy notorio en las pacientes que al inicio del estudio refirieron grasitud moderada o grave. En las primeras, la frecuencia de lavado cayó de 3.5 a 3 y a 2.7 veces por semana después de 3 y 6 ciclos de tratamiento, respectivamente. En las mujeres con cabello muy graso, la frecuencia cayó de 4.4 a 3.6 y a 3.1 por semana a los 3 y 6 meses, respectivamente. Después de 6 ciclos de terapia, 8 221 mujeres (76.7% de la cohorte evaluada) completaron la valoración subjetiva de la alteración; 5 737 (69.8%) refirieron engrasamiento menos rápido del cabello; 2 416 (29.4%) no notaron cambios y 68 (0.8%) observaron agravamiento del trastorno.

En los dos momentos de evaluación se constató una reducción muy importante de la cantidad de mujeres con piel moderadamente seborreica o muy grasa. Al comienzo del estudio, el 15.6% refirió síntomas graves. Este porcentaje cayó a un 2.5% después de 3 ciclos de terapia y a menos de un 1% luego de 6 ciclos. El 39.2% de las participantes refirió síntomas basales moderados en comparación con un 22.4% después de 3 ciclos y con un 7.6% luego de 6 ciclos. También aumentó la cantidad de pacientes que dejaron de referir el problema.

La mejoría más importante se observó en las pacientes que, al principio, tuvieron síntomas moderados o graves. Al final del sexto ciclo de tratamiento, la mayoría presentó síntomas leves; la piel se "curó" en un porcentaje significativo de casos. Sólo algunas pacientes sin síntomas o con síntomas leves al inicio refirieron agravamiento después del tratamiento.

En total, 7 985 mujeres (74.5%) completaron la valoración subjetiva luego de 6 ciclos de terapia; 6 502 (81.4%) refirieron menos síntomas; 1 379 (17.3%) no notaron cambios y sólo 104 (1.3%) presentaron un agravamiento de la sintomatología.

Al final de los 6 ciclos de tratamiento, 10 534 mujeres (98.3% de la población) completaron la valoración subjetiva de los cambios en la piel y el cabello. El 36.8% consideró que el tratamiento fue muy bueno, el 50.7% lo consideró bueno y el 9.5% lo consideró satisfactorio. Sólo 3% refirió estar insatisfecha con la terapia.

En este estudio de vigilancia se evaluaron los efectos del tratamiento con D-EE sobre los trastornos androgénicos de la piel y del cabello en pacientes asistidas en el ámbito ginecológico habitual. Aunque en este tipo de investigaciones la población estudiada debe ser representativa de la comunidad en su conjunto, en este caso se analizaron específicamente los subgrupos de pacientes con trastornos de la piel y del cabello asociados con los andrógenos, de modo que estas pacientes predominaron en la muestra de análisis. Por el contrario, la distribución por edad y el porcentaje de pacientes fumadoras y no fumadoras fueron semejantes a los de todas las mujeres que utilizan AO en Alemania.

Los resultados del estudio confirmaron que el tratamiento con D-EE, además de la eficacia anticonceptiva, se asocia con beneficios importantes sobre las manifestaciones androgénicas. La grasitud del cabello se redujo de manera considerable en las pacientes con cabello moderadamente graso o muy graso, un efecto que se reflejó en una disminución sustancial del número de lavados semanales. Si bien la piel grasa mejoró en casi todos los casos, la mejoría fue más importante en las que refirieron síntomas más

graves antes del tratamiento. En sólo una minoría, los trastornos se agravaron. Globalmente, el 70% refirió mejoría en la grasitud del cabello y el 81%, una mejoría sustancial en los síntomas cutáneos. El 87.5% de las mujeres consideró que el tratamiento fue bueno o muy bueno.

Los autores recuerdan que los andrógenos dilatan las unidades pilosebáceas de la piel y aumentan la secreción sebácea, cambios que incrementan el riesgo de infección por *Propionibacterium acnes* y de acné. En las mujeres, los ovarios y las glándulas suprarrenales producen andrógenos; además, los estrógenos pueden convertirse en andrógenos por acción de la aromatasa y los andrógenos pueden transformarse en hormonas más potentes en los tejidos extraglandulares, entre ellos, la piel, los folículos del cabello y las glándulas sebáceas. Las pacientes que presentan alteraciones subyacentes en el metabolismo de los andrógenos también pueden sufrir irregularidades menstruales e hirsutismo. Los AO pueden ser útiles en estos casos, ya que el componente estrogénico y el progestacional suprimen la producción ovárica y suprarrenal de andrógenos y sus precursores, al reducir la secreción de gonadotropinas.

El incremento de las globulinas de unión a las hormonas sexuales, asociado con los estrógenos, se acompaña de una mayor unión de la testosterona libre. Los progestágenos más nuevos—desogestrel, gestodeno y norgestimato— se unen débilmente a los receptores de andrógenos; se los utiliza en dosis muy bajas para obtener un efecto progestacional en ausencia de manifestaciones androgénicas. Los preparados con propiedades antiandrogénicas son muy útiles en las mujeres con trastornos androgénicos, ya que compiten con las hormonas endógenas por los receptores de la piel. La ciproterona y la clormadinona reducen el acné en más del 60% de las pacientes. Por ende, la mejoría observada en esta investigación—en el 81% de los casos— confirma su eficacia.

Debido a que la seborrea es un requisito fundamental para la aparición del acné, la reducción de la secreción sebácea asociada con los AO es importante en cuanto a la profilaxis y el tratamiento de este trastorno.

Además de la excelente eficacia anticonceptiva, el D-EE ejerce beneficios importantes sobre la piel y el cabello, y mejora las alteraciones asociadas con los andrógenos, entre ellas, la grasitud capilar.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104803](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/104803)

## 11 - Los Problemas Sexuales son muy Frecuentes después del Parto

Khajehei M, Ziyadlou S, Kashefi F y colaboradores

Indian Journal of Community Medicine (IJCM)  
34(2):126-130, Abr 2009

El período posparto clásicamente comienza una hora después de la expulsión de la placenta y se extiende durante 6 semanas; momento en el cual el útero recupera el tamaño que presentaba antes del embarazo. La actividad sexual habitualmente se retoma cuando desaparecen las molestias perineales y cuando disminuye el sangrado. La recuperación del deseo sexual, sin embargo, varía considerablemente de una mujer a otra en función de las lesiones vaginales, de la atrofia vaginal secundaria a la lactancia y de la recuperación de la libido.

Se estima que el intervalo promedio que transcurre entre el parto y el reinicio de las relaciones sexuales es de 6 a 7 semanas. No obstante, alrededor de la mitad de las mujeres refieren dispareunia que en ocasiones dura un año o más. Diversos estudios sugirieron que la morbilidad perinatal y los problemas sexuales posteriores al parto, entre otros, están relacionados con el método del parto. De hecho, las molestias son mayores en el parto vaginal (PV) con procedimientos instrumentales y con episiotomía respecto del parto por cesárea (PC).

La dispareunia, añaden los autores, también es frecuente en las mujeres que amamantan a sus hijos, tal vez por la ausencia de estrógenos en la vagina. Un hecho que llama notablemente la atención, sin embargo, es la falta de comunicación de los problemas sexuales, luego del parto, a pesar de su frecuencia elevada. Diversos estudios sugirieron que alrededor del 25% de las mujeres con problemas sexuales posparto no consultan a un profesional. El objetivo de este estudio fue comparar la disfunción sexual posterior al PV y al PC.

Fueron invitadas a participar en la investigación 50 mujeres primíparas de 17 a 40 años que concurrieron a los servicios de atención posnatal en 2007. Las participantes debían haber dado a luz entre 6 meses y un año antes por PV con episiotomía o por PC, no debían haber sido sometidas a procedimientos instrumentales ni presentar vaginitis. Las mujeres completaron un cuestionario de 2 partes; la primera estuvo destinada a obtener información sobre las variables demográficas y socioeconómicas, sobre los antecedentes obstétricos y sobre el estado ginecológico (presencia de vaginitis y lactancia). La segunda parte, de 10 secciones, estuvo específicamente diseñada para conocer el funcionamiento sexual antes y después del parto. Las respuestas de las preguntas 1 a 9 se valoraron en una escala de 4 puntos (ausencia, leve, moderado o grave). Un puntaje general de 18 puntos o menos reflejó ausencia de problemas sexuales mientras que en presencia de 19 a 27 puntos se estableció el diagnóstico de disfunción sexual.

La muestra de análisis estuvo formada por 40 mujeres de 17 a 30 años; 20 de ellas habían dado a luz por PV con episiotomía mediolateral y 20, por PC. El 74.4% de las participantes amamantaba a sus hijos y el 46.8% refirió dispareunia durante la lactancia, entre las semanas 10 a 15 luego del parto. En los dos grupos, la edad de las parejas osciló entre los 20 y los 35 años.

El 55% de las mujeres con PV restauró la actividad sexual alrededor de 40 días después del parto (entre 10 y 90 días); en cambio, el 30% de aquellas con PC retomó la actividad sexual a los 10 días del parto (entre 10 y 60 días). El problema más común referido por las participantes del grupo PV fue la disminución de la libido (80% en comparación con el 15% antes del embarazo). Otros trastornos consistieron en la insatisfacción sexual (65%), la vestibulitis vulvar (60%), la falta de rigidez vaginal (55%), la sequedad vaginal (45%), el dolor con el orgasmo (40%), la dispareunia (40%) y el vaginismo (40%). Con excepción de la falta de rigidez vaginal, las restantes manifestaciones habían estado presentes antes del embarazo pero con mucha menor intensidad.

El 60% de las mujeres con PC refirió insatisfacción sexual, en comparación con el 15% de ellas, antes del parto. Otros

problemas en este grupo incluyeron la disminución de la libido (35%); la sequedad vaginal (15%), la vestibulitis vulvar (10%), la dispareunia y el dolor con el orgasmo (5%). La vestibulitis vulvar y el vaginismo fueron menos frecuentes después del PC (10% luego del parto respecto del 25% antes de la gestación en el primer caso y 0% en comparación con 15% antes del embarazo para el vaginismo).

La investigación actual revela que la mayoría de las mujeres tiene algún trastorno sexual después del parto. Todas las participantes con PV habían sido sometidas a episiotomía mediolateral y la mayoría de ellas presentaron trastornos sexuales más importantes en comparación con aquellas con PC. Estas últimas retomaron más rápido la actividad sexual. Se ha sugerido que la episiotomía afecta considerablemente la vida sexual de las mujeres, especialmente durante el año que sigue al parto. El dolor, la insatisfacción sexual y la disminución de la libido son problemas comúnmente informados. En este contexto, la integridad del perineo parece ser más importante que el modo de parto. En otros estudios, la aplicación de fórceps fue un elemento que influyó sobre la aparición de dispareunia. Un trabajo mostró que no sólo el dolor sino también otros aspectos de la función sexual (excitación, lubricación, orgasmo y satisfacción) comprometen la funcionalidad sexual normal, en asociación con la episiotomía mediolateral. Numerosos estudios sugirieron una relación entre las episiotomías y la dispareunia. Por el contrario, en el *International Randomized Term Breech Trial*, una amplia investigación que abarcó 1 596 mujeres, si bien las participantes que habían tenido un PC referían con menor frecuencia dolor perineal respecto de aquellas con PV, no se observaron diferencias sustanciales en el índice de dispareunia.

Los hallazgos de este estudio confirman la elevada frecuencia de los problemas sexuales luego del parto; también se encontraron diferencias considerables para algunos trastornos en particular, antes y después del nacimiento. Los factores educativos y culturales podrían influir en la sensación de dolor y en la insatisfacción sexual. Cuanto más elevado es el nivel educativo, mayor es la información relacionada con la funcionalidad sexual y más alta la probabilidad de hacer frente a los trastornos y buscar ayuda.

En este estudio también se observó que las mujeres que amamantan tienen menos "deseo" de retomar la actividad sexual. Algunos cambios fisiológicos que ocurren luego del parto (por ejemplo, la disminución de ciertas hormonas sexuales, entre ellas, estrógenos y andrógenos) afectan la respuesta sexual. Después del parto, la concentración de estrógenos disminuye; como consecuencia puede aparecer sequedad vaginal y dispareunia. Por su parte, añaden los expertos, el descenso de los andrógenos afecta el deseo sexual.

La disfunción sexual es un problema relativamente frecuente en las mujeres. El trastorno compromete la calidad de vida. Los resultados de esta investigación ponen de manifiesto la importancia del asesoramiento profesional en este sentido. Las mujeres deben ser alentadas a referir sus problemas, ya que la mayoría considera que los trastornos sexuales son inherentes al hecho de haber tenido un hijo. Este aspecto reviste una importancia particular en las mujeres de ciertos países, en los cuales las creencias religiosas son muy fuertes y comprometen la satisfacción y el bienestar sexual.

La información necesaria puede ser brindada antes del parto y después de ocurrido. Según la Organización



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com): otros autores, especialidades en que se clasifican, conflictos de interés, etc.

Mundial de la Salud, algunos momentos son particularmente importantes para brindar una asistencia global (6 horas, 6 días, 6 semanas y 6 meses). La recomendación hace hincapié en la necesidad de un seguimiento sostenido. Es esencial proteger lo más posible la región perineal durante el trabajo de parto y evitar las cesáreas innecesarias. La utilización de lubricantes vaginales puede ser de gran ayuda en los primeros meses que siguen al parto. Asimismo, en las mujeres que amamantan, la aplicación de cremas con estrógenos puede ser muy útil para aliviar la dispareunia. El bienestar materno sin duda se refleja en un bienestar para toda la familia. Todos los profesionales que asisten a las embarazadas deberían recibir la educación necesaria como para implementar las estrategias apropiadas destinadas a mejorar la función sexual de las mujeres.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108324](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108324)

## 12 - Comparan la Resonancia Magnética con otros Métodos por Imágenes para el Diagnóstico del Cáncer de Mama

Vassiou K, Kanavou T, Fezoulidis I y colaboradores

*European Journal of Radiology* 70(1):69-76, Abr 2009

La detección y el diagnóstico del cáncer de mama (CM) requieren métodos sensibles y específicos. La mamografía (Mx) se considera la técnica de elección para la pesquisa. Si bien su utilización se asocia con una reducción del 23% en la mortalidad de la población estudiada, la Mx se vincula con distintas limitaciones metodológicas. Además, su baja especificidad relativa puede conducir a la realización de numerosas biopsias innecesarias.

Por otra parte, la ecografía constituye un método adecuado para distinguir lesiones con contenido líquido y para clasificar las masas sólidas. Los transductores de alta frecuencia permiten una mejor resolución espacial pero, de todos modos, las tasas de resultados falsos negativos son elevadas en algunas casuísticas.

En este contexto, la resonancia magnética nuclear (RMN) representa un método de interés, debido a la elevada resolución obtenida en los tejidos blandos, la posibilidad de lograr múltiples planos y la ausencia de radiación ionizante. No obstante, en los primeros estudios, la RMN no resultó una técnica eficaz para la evaluación mamaria debido a las dificultades para diferenciar entre las neoplasias y las lesiones benignas en los tiempos de relajación T1 y T2. Sin embargo, la utilización de gadolinio intravenoso y de los *coils* de superficie han aumentado la capacidad de la RMN para el diagnóstico de las enfermedades mamarias.

Los autores se propusieron comparar la mamografía por RMN (MRMN) con las técnicas convencionales (ecografía y Mx) para la evaluación del CM en las mujeres con alteraciones mamarias.

Se realizó un estudio comparativo y prospectivo en el cual se incluyeron 69 mujeres, con una media de edad de 53 años y sospecha clínica de CM. Participaron 62 pacientes con lesiones únicas, 5 enfermas con 2 lesiones y otras 2 con 3 lesiones, por lo cual el número total de imágenes sospechosas ascendía a 78.

Se consideró como criterio de inclusión a la presencia de una masa palpable o a la detección de una imagen anormal

en la Mx. En todas las mujeres se llevó a cabo una biopsia de las lesiones con fines diagnósticos. Del mismo modo, en todas las participantes se realizó Mx con al menos 2 incidencias por cada glándula mamaria, las cuales fueron clasificadas de acuerdo con la escala del *Breast Imaging Reporting and Data System* (BI-RADS).

Por otra parte, se efectuó en todas las enfermas una ecografía mamaria con un transductor de 7 a 12 MHz en los planos transversal y sagital. Asimismo, se obtuvieron imágenes por RMN con el uso de un *coil* mamario y y la aplicación de contraste intravenoso con gadolinio. Mediante esta técnica se llevó a cabo el análisis cinético por cada región de interés, en base a los cambios en la intensidad de la señal relacionados con la sustancia de contraste (SC). De este modo, se definieron diferentes modalidades de curvas, denominadas de tipo I (incremento del refuerzo con SC > 10%), tipo II (refuerzo con SC comprendido entre 10% y -10%) y tipo III (lavado de la SC > 10%). Se analizaron las imágenes por medio de estas curvas y se estableció un sistema de puntuación en base a las características morfológicas y al refuerzo con la SC. Se consideraron para esta escala la forma de la lesión, la definición de sus bordes, la imagen obtenida con la SC y el refuerzo relacionado con el gadolinio de manera inicial y después de 5 minutos de su administración. Con este sistema de puntuación se clasificaron las lesiones en una escala de 0 a 8, en orden creciente de sospecha de la presencia de CM.

Todos los datos reunidos se procesaron con pruebas estadísticas específicas y se definió como significativo un valor de  $p < 0.05$ .

Las 78 lesiones evaluadas correspondían a 53 neoplasias y a 25 masas sólidas benignas. Se definió como enfermedad multicéntrica a la presencia de CM en múltiples cuadrantes, mientras que se consideró como enfermedad multifocal a la existencia de múltiples tumores en un único cuadrante.

La mayor parte de los CM detectados eran carcinomas ductales invasivos ( $n = 46$ ). Las lesiones benignas consistían en fibroadenomas ( $n = 13$ ) y cambios fibroquísticos ( $n = 4$ ), entre otros. En relación con el tamaño, el promedio de las lesiones en general, de los CM y de las masas benignas fue de 2.16 cm, 2.43 cm y 1.56 cm, respectivamente.

En otro orden, los expertos afirman que mediante la Mx se detectaron 69 de las 78 lesiones, de las cuales 59 fueron interpretadas como CM, otras 10 se consideraron como masas benignas y las 9 restantes no fueron advertidas con este método. Se confirmó el diagnóstico de CM en 44 de las 59 lesiones sospechosas, mientras que en todas las imágenes interpretadas como benignas se descartó la presencia de neoplasia en el examen histológico. Sin embargo, entre las 9 lesiones no advertidas con la Mx se detectó la presencia de 4 casos de CM. Por lo tanto, la certeza, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de esta técnica resultaron 69%, 83%, 40%, 74.6% y 52.6%, respectivamente.

Por otra parte, por medio de la ecografía fue posible detectar 50 lesiones interpretadas como malignas y otras 28 imágenes que se consideraron como benignas. De acuerdo con los investigadores, se identificaron 44 casos falsos positivos, 19 imágenes con resultados verdaderos negativos, otras 6 que fueron falsas positivas y 9 procesos definidos como falsos negativos. En consecuencia, la certeza, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de este método diagnóstico resultaron 81%, 83%, 76%, 88% y 67.9%, en dicho orden. De este modo, la ecografía se asoció con una mejoría estadísticamente significativa en la interpretación de las

lesiones mamarias en comparación con el uso de la Mx como única técnica ( $p < 0.05$ ).

Los expertos aseguran que la MRMN permitió la identificación de 66 lesiones que se interpretaron como malignas y de otras 12 que se consideraron como masas benignas. Se destaca que ninguna lesión fue inadvertida. Se confirmaron 52 diagnósticos verdaderos positivos, 11 verdaderos negativos, 1 falso negativo y 14 falsos positivos. En la comparación con la clasificación BI-RADS, se observó que la RMN no detectó la presencia de CM en las mujeres con lesiones BI-RADS 1 (0%), mientras que identificó un caso en el grupo BI-RADS 2 (20%), ningún caso en el grupo BI-RADS 3 (0%), 23 casos en el grupo 4 (67.6%) y 29 formas de CM en el grupo BI-RADS 5 (90.6%). Por lo tanto, la certeza, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de la MRMN fueron 81%, 98.1%, 44%, 78.8% y 91.7%, respectivamente. De esta manera, la aplicación de esta técnica se asoció con un incremento significativo en la capacidad de interpretar las lesiones mamarias en comparación con el uso de la Mx como método único ( $p < 0.05$ ).

La utilización combinada de la Mx y la ecografía se vinculó con un aumento significativo de la posibilidad de detección de lesiones malignas en relación con el uso de la Mx como técnica única ( $p < 0.05$ ). Mediante esta combinación de métodos se verificó una certeza del 74%, una sensibilidad del 88.6%, una especificidad del 44%, un valor predictivo positivo del 77% y un valor predictivo negativo del 64.7%.

En relación con los modelos de análisis con curvas, los investigadores destacan que la interpretación de estos gráficos se realizó en combinación con las características morfológicas. La mayor parte de los fibroadenomas fueron considerados en las imágenes de la MRMN como CM, debido a la falta de homogeneidad del refuerzo con la SC, por lo cual se incrementaba el valor de la puntuación total de la escala de malignidad.

La detección del CM constituye el objetivo más importante del diagnóstico por imágenes de las enfermedades mamarias. La Mx es una herramienta valiosa y representa el método principal para la pesquisa, ya que permite la identificación precoz de formas ocultas de CM.

Por otra parte, se ha sugerido que la densidad radiológica de la glándula mamaria puede incidir en el riesgo de aparición de la enfermedad. De este modo, en las mamas de mayor densidad la sensibilidad de la Mx disminuye. Asimismo, con este método se tiende a subestimar el tamaño de las lesiones, la presencia de múltiples focos y la capacidad de detección de procesos cercanos a la pared torácica o axilar. Además, los autores recuerdan que la presencia de implantes mamarios se asocia con un menor valor diagnóstico de la Mx.

En otro orden, la ecografía resulta útil tanto para diferenciar lesiones sólidas de aquellas de contenido líquido como para el examen de las lesiones identificadas por palpación. Sin embargo, esta técnica tiene un valor limitado en presencia de procesos multifocales y en caso de diseminación intraductal. Como contrapartida, la MRMN ha surgido como un método alternativo y promisorio, en el contexto de recientes avances que permiten su uso en la caracterización de masas mamarias, en la estadificación del

CM y en la realización de biopsias guiadas. Asimismo, las técnicas vinculadas con el refuerzo con SC constituyen una modalidad complementaria asociada con un incremento de la sensibilidad. Si bien la especificidad de la RMN para la detección del cáncer es moderada, la angiogénesis vinculada con el CM puede demostrarse mediante el refuerzo con SC. A diferencia de las otras técnicas por imágenes, por medio de este método cuantitativo resulta posible establecer de modo indirecto la vascularización del tumor para diferenciar los procesos malignos de las lesiones benignas.

Se ha postulado que tanto la falta de capacidad para identificar todas las neoplasias como el costo elevado representan impedimentos que superan las ventajas de la MRMN. Los autores consideran que, de acuerdo con los resultados de este ensayo, el valor predictivo negativo elevado de la RMN permite excluir la presencia de malignidad en lesiones sospechosas, con lo cual se minimiza la probabilidad de efectuar biopsias innecesarias. Asimismo, recuerdan que en este protocolo se utilizó un sistema de evaluación multimodal que se fundamentó en las categorías BI-RADS propuestas para la RMN en las normativas vigentes. Este sistema multimodal se asocia con una mayor precisión diagnóstica, en especial para las lesiones correspondientes a la curva de tipo II de la categoría BI-RADS 3. En la actualidad, se propone que una lesión mamaria definida como BI-RADS 3 que no es identificada en una ecografía debe controlarse a corto plazo con una nueva Mx. Los expertos consideran que este grupo poblacional podría beneficiarse con las técnicas de MRMN, en especial las mujeres jóvenes o con alto riesgo de CM.

Asimismo, señalan que la clasificación mediante la escala de puntuación obtenida por RMN permite una estrategia unificada para el diagnóstico y el tratamiento de las lesiones mamarias. Así las lesiones de los grupos I (0 a 1 punto) y II (2 puntos) no requieren seguimiento, mientras que las correspondientes a los grupos IV (4 a 5 puntos) y V (6 a 8 puntos) necesitan una confirmación histológica. No obstante, no se dispone de una recomendación establecida para las lesiones del grupo III (3 puntos).

Por otra parte, en coincidencia con publicaciones anteriores, los autores hacen mención que la MRMN se asoció con una mejor detección de tumores más pequeños en comparación con la Mx y la ecografía, como consecuencia de la combinación de técnicas morfológicas y dinámicas.

Los expertos aseguran que la combinación de la Mx con la MRMN constituye la mejor asociación de métodos no invasivos para caracterizar las lesiones mamarias malignas. La contribución de la ecografía es significativa, pero de menor importancia que la de MRMN. La interpretación combinada del aspecto morfológico y de las curvas dinámicas permite una mejor definición de la naturaleza benigna o neoplásica de las enfermedades mamarias.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resic.php/108291](http://www.siicsalud.com/dato/resic.php/108291)

### 13 - La Aspirina en Dosis Bajas Sería Particularmente Util para Mejorar la Perfusión Uterina en las Mujeres con Abortos Recurrentes

Lazzarin N, Vaquero E, Arduini D y colaboradores

**Fertility and Sterility** 92(1):296-300, Jul 2009

La perfusión uterina se considera uno de los aspectos principales para la evolución exitosa de la gestación. En este contexto, los trastornos de la perfusión podrían ser un factor etiológico de los abortos recurrentes (AR), que afectan al 5% de las mujeres en edad reproductiva.

Los estudios con Doppler intravaginal revelaron un aumento de la resistencia al flujo arterial uterino en las mujeres con AR. Un trabajo previo de los autores sugirió que la perfusión uterina anormal podría afectar desfavorablemente la función reproductiva, independientemente de la presencia de otros factores etiológicos.

Se ha postulado que las anomalías del flujo podrían estar asociadas con una vasculopatía subclínica subyacente –en las pacientes con AR y con perfusión uterina anormal se ha detectado un aumento de las sustancias que se producen en respuesta al daño vascular. En este contexto, se ha sugerido que ciertas sustancias vasoactivas que incrementan la perfusión uterina podrían mejorar la posibilidad de una gestación exitosa. Diversos estudios han evaluado la eficacia de los dadores de óxido nítrico (NO), del sildenafil y de la aspirina en dosis bajas (ADB) para mejorar la evolución obstétrica de estas enfermas.

El tratamiento con dadores de NO mejora el flujo sanguíneo arterial uterino; sin embargo, los efectos adversos maternos complican su utilización. El sildenafil –un fármaco que se utiliza en la disfunción eréctil– podría asociarse con los mismos beneficios sobre el útero aunque con menos efectos adversos. Un estudio en un número limitado de mujeres reveló que el sildenafil mejora el flujo sanguíneo en las pacientes en programas de reproducción asistida (PRA). No obstante todavía se requiere más investigación para conocer con precisión la seguridad de este medicamento en las mujeres que desean quedar embarazadas. En las pacientes sometidas a PRA, la ADB mejoró la perfusión del útero y la evolución de la gestación.

Los ácidos grasos omega 3 (AGO<sub>3</sub>) integran las membranas celulares y son precursores de los eicosanoides que tienen un papel esencial y complejo en la reproducción de los seres humanos, por diversos mecanismos. El aporte de AGO<sub>3</sub> podría asociarse con un efecto vasodilatador al modular la secreción de las prostaglandinas. Además, los AGO<sub>3</sub> mejoran el cociente entre la prostaciclina y el tromboxano mediante la reducción de la producción del tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) en las plaquetas. Los suplementos de AGO<sub>3</sub> podrían, en este contexto, representar una forma sencilla de mejorar la evolución de la gestación. Diversos estudios revelaron que el aporte de AGO<sub>3</sub> reduce el riesgo de hipertensión inducida por la gestación, de parto pretérmino y de restricción del crecimiento intrauterino. Sin embargo, se conoce poco acerca del efecto de los AGO<sub>3</sub> en las pacientes con AR. En la investigación actual se analiza el efecto de la ADB y de los AGO<sub>3</sub> en estas mujeres.

La investigación abarcó 60 mujeres con AR sin una etiología conocida, con aumento de la resistencia al flujo sanguíneo arterial uterino, según el estudio Doppler transvaginal realizado en la parte media de la fase lútea del ciclo. Las pacientes referían dos o más abortos en el primer trimestre de la gestación; ninguna de ellas presentaba otras

causas posibles de AR. Las mujeres no habían recibido tratamiento hormonal en los 3 meses previos al estudio. La resistencia al flujo uterino se expresó como el índice de pulsatilidad (IP) –un IP de más de 2.5 se consideró anormal.

Las participantes fueron aleatoriamente asignadas al tratamiento con 100 mg diarios de aspirina (n: 20), a 4 g de AGO<sub>3</sub> (n: 20) o a la terapia combinada con ambos agentes (n: 20). Los autores señalan que los AGO<sub>3</sub> que se utilizaron aportaron 795 mg de ácido docosahexaenoico y 1 190 mg de ácido eicosapentaenoico (EPA). Todos los tratamientos comenzaron cuando se diagnosticó el trastorno de la perfusión uterina y se mantuvo durante 2 meses. No se registraron efectos adversos en ninguno de los grupos de terapia; más aun, ninguna paciente presentó aumento del sangrado menstrual ni otros trastornos ginecológicos. Las mujeres de los 3 grupos fueron semejantes en términos de la edad, del número previo de abortos, del momento en que ocurrieron, de tabaquismo y de niveles de la progesterona.

El estudio Doppler transvaginal se realizó en la fase media lútea de un ciclo menstrual sin tratamiento (entre el quinto y el octavo días posteriores a la ovulación). Después de 2 meses de terapia se repitió el procedimiento.

La ovulación se diagnosticó por el espesor del endometrio, por la ecogenicidad y por la presencia del cuerpo lúteo. El diagnóstico se confirmó mediante los niveles de la progesterona. El Doppler se realizó en la rama ascendente de las arterias uterinas derecha e izquierda. Se calculó el IP de ambas arterias. No se registraron diferencias importantes entre los IP de la arteria uterina derecha e izquierda, en ningún caso.

En la población en conjunto, el IP promedio antes del tratamiento fue de 3.05, sin diferencias importantes entre los grupos. Todas las formas de terapia se asociaron con un aumento del flujo uterino: valores de IP significativamente más bajos que los registrados antes del tratamiento. El IP disminuyó de 3.05 en promedio a 2.25 (p < 0.001; reducción del 26%).

El descenso más importante se constató entre las mujeres que recibieron ADB (3.05 a 2.16 después de 2 meses de tratamiento; p < 0.0001; reducción del 27%). Algo similar ocurrió en las pacientes que recibieron la terapia combinada (IP de 3.02 a 2.15; p < 0.0001, reducción del 28%). En cambio, el tratamiento aislado con AGO<sub>3</sub> se asoció con una reducción muy inferior, aunque todavía significativa del IP (3.09 a 2.47; p < 0.01; reducción del 16%).

Los resultados de la investigación actual indican que el tratamiento con ADB y con AGO<sub>3</sub> podría mejorar el flujo arterial uterino en las pacientes con historia de AR, atribuible al compromiso de la perfusión. El IP promedio en las arterias uterinas se redujo significativamente en respuesta a la administración de ADB y de AGO<sub>3</sub>, aisladamente o en combinación.

Cada vez existen más indicios de que los trastornos en la perfusión del útero tendrían un papel esencial en el éxito del embarazo. Por su parte, algunos estudios realizados en los PRA sugieren que el índice de resistencia arterial es un buen indicador de la evolución gestacional. Las mujeres con IP más bajos tienen la mayor probabilidad de quedar embarazadas; por el contrario, la implantación no ocurre cuando el IP es superior a 3.

La ADB se asocia con un efecto vasodilatador al inducir la síntesis de la prostaglandina (PG) I<sub>2</sub> y al inhibir la producción del TXA<sub>2</sub>. Este último se produce fundamentalmente en las plaquetas e induce agregación plaquetaria y vasoconstricción. En cambio, la PGI<sub>2</sub> producida en las células endoteliales vasculares inhibe la agregación plaquetaria e induce vasodilatación. La administración de aspirina reduce

la producción de  $\text{TXA}_2$  sin afectar la secreción de la  $\text{PGI}_2$ ; la acción vasodilatadora de ésta mejoraría la perfusión uterina y la evolución reproductiva. Los hallazgos del trabajo actual sugieren que la ADB y que los  $\text{AGO}_3$  podrían considerarse moduladores de la perfusión arterial uterina. El tratamiento con ADB, aisladamente o en combinación con  $\text{AGO}_3$ , se asoció con la mejoría más importante del IP. Debido a que no se registraron diferencias sustanciales entre los grupos asignados a los tratamientos individuales, el agregado de  $\text{AGO}_3$  no parece acompañarse de una mejoría adicional. No obstante, añaden los autores, la dosis y el tiempo de administración de los  $\text{AGO}_3$  podrían ser factores importantes en este sentido. En conclusión, los resultados de la investigación actual indican que el tratamiento con ADB y con  $\text{AGO}_3$  puede reducir la impedancia en el flujo arterial uterino en las mujeres con AR atribuibles a trastornos de la perfusión uterina. El beneficio máximo se observó con la ADB, sin diferencias cuando se agregaron  $\text{AGO}_3$ . Sin embargo, concluyen los expertos, aunque estos últimos se asociaron con beneficios menos marcados, esta modalidad de terapia podría ser eficaz y, especialmente, muy segura.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/resiic.php/107974](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/107974)

## 14 - Vinculan la Administración Prenatal de Sulfato de Magnesio con un Menor Riesgo de Parálisis Cerebral

Conde-Agudelo A, Romero R

*American Journal of Obstetrics and Gynecology*  
 200(6):595-609, Jun 2009

Se denomina parálisis cerebral (PC) a un conjunto de enfermedades con compromiso de la motilidad y el tono postural, asociadas con una limitación de las actividades. La PC es la discapacidad motora crónica de mayor prevalencia en la niñez y se vincula con 1.5 a 3.6 casos por cada 1 000 nacidos vivos. De acuerdo con los datos disponibles, la prevalencia de la PC en los niños de muy bajo peso al nacer se ha incrementado, probablemente como consecuencia de la mayor supervivencia en este grupo poblacional. Así, el nacimiento prematuro es un factor de riesgo de PC, dado que el riesgo se incrementa en función de la menor edad gestacional. Asimismo, el embarazo múltiple se asocia con esta afección debido, al menos en parte, a la mayor prevalencia de prematuridad.

En diversos estudios de observación se ha descrito que la administración prenatal de sulfato de magnesio a mujeres en trabajo de parto o con preeclampsia se asoció con un menor riesgo de PC en niños prematuros o con muy bajo peso al nacer. Sin embargo, esta asociación no fue confirmada en otros ensayos similares.

En este contexto, los autores se propusieron la realización de una revisión sistemática con metanálisis de los estudios de adecuada calidad metodológica para determinar la eficacia y la seguridad de esta indicación en relación con la prevención de la PC.

Se llevó a cabo una revisión sistemática y el metanálisis de trabajos controlados y aleatorizados. A tal fin, se efectuó una búsqueda en las principales bases de datos de bibliografía científica con el uso de palabras clave y sin restricciones idiomáticas.

Se incluyeron aquellas publicaciones en las cuales se comparó con placebo la administración de sulfato de

magnesio a mujeres con riesgo de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación, cuya meta principal fue la prevención de la PC y de otras alteraciones neurológicas. Los artículos seleccionados se dividieron en 2 grupos: aquellos relacionados con la «neuroprotección fetal» o bien con «otros objetivos». Se definió como criterio principal de valoración la PC y la mortalidad infantil total (MIT), entendida como la suma de las muertes fetales y de los fallecimientos de todos los nacidos vivos dentro de los 2 primeros años de edad corregida. Entre los criterios secundarios se incluyeron la PC leve, todas las formas de hemorragia intraventricular, la leucomalacia periventricular, la PC moderada a grave, las convulsiones neonatales, la necesidad de oxígeno o ventilación mecánica asistida, la enterocolitis necrotizante, el síndrome de distrés respiratorio, una puntuación de Apgar < 7 en los primeros 5 minutos de vida, la discapacidad neurológica en general y las formas graves en particular, la puntuación en el índice de desarrollo psicomotor de Bayley, la ceguera y la anacusia.

Se eligieron a su vez criterios secundarios de valoración maternos, como la mortalidad, el paro cardíaco o respiratorio, las manifestaciones cardiovasculares y los efectos adversos (EA), entre otros.

Se determinó la calidad metodológica de los ensayos seleccionados por medio del sistema de puntuación de Jadad. Las variables reunidas se procesaron con pruebas estadísticas según un protocolo por intención de tratar, con el cálculo de los riesgos relativos (RR) y del nivel de heterogeneidad. En presencia de valores de  $I^2 > 50\%$ , se aplicaron modelos de efectos aleatorios.

Del mismo modo, se estimó el número necesario a tratar (NNT) para observar beneficios adicionales. Por otra parte, se calculó el incremento del costo relacionado con la prevención de cada caso de PC mediante el tratamiento prenatal con sulfato de magnesio antes de la semana 34 de gestación.

Se seleccionaron 5 estudios que incluían 6 protocolos, ya que uno de los ensayos tenía 2 grupos de tratamiento (el sulfato de magnesio se había administrado como relajante uterino o como neuroprotector). Se excluyeron otros 87 trabajos preseleccionados debido a la falta de datos relacionados con la MIT y la PC.

En total, se dispuso de información acerca de 4 796 mujeres y 5 357 neonatos. Todos los ensayos incluyeron casos de embarazos múltiples. La procedencia de las pacientes, la edad gestacional, la prevalencia de preeclampsia y la dilatación cervical variaban según el diseño de cada trabajo. Las principales causas del parto prematuro fueron la ruptura prematura de membranas, la hemorragia preparto y la corioamnionitis.

En relación con la administración de sulfato de magnesio, en todos los ensayos se indicó una dosis de carga intravenosa de 4 g, con la excepción de uno de los protocolos en el cual se aplicaron 6 g. En 2 de las investigaciones no se administró una dosis de mantenimiento, mientras que en los ensayos restantes se mantuvo una infusión en dosis variables que se interrumpió en el momento del nacimiento o bien a las 24 h del parto. La calidad metodológica de los estudios fue en general apropiada.

Según el análisis de los 6 protocolos seleccionados, el riesgo de PC fue significativamente menor en el grupo de mujeres que recibieron sulfato de magnesio (RR = 0.69). Mediante un modelo de gráficos de embudo se descartó la presencia de sesgos de publicación. Los autores estimaron un NNT = 52 para la prevención de 1 caso de PC, tanto

mediante un modelo de efectos aleatorios como para un protocolo de análisis de efectos fijos.

En coincidencia, en un subanálisis limitado a los 4 artículos con mayor calidad metodológica (puntuación de Jadad > 4), también se observó un efecto beneficioso de la administración de sulfato de magnesio sobre el riesgo de PC (RR = 0.69,  $I^2$  = 0.0%). Asimismo, la utilidad del compuesto se comprobó en los 3 ensayos en los cuales se completó el seguimiento de los fetos (RR = 0.69), así como en los 4 protocolos cuyo objetivo fue la neuroprotección (RR = 0.71) o en los 2 artículos cuya meta fue la relajación uterina o la prevención de la eclampsia (RR = 0.37). Se destaca que la reducción en el riesgo de PC se demostró en los 3 protocolos (n = 3 981) que incluyeron mujeres con una edad gestacional menor de 32 semanas y en los 4 ensayos en los que se empleó una mediana de dosis de sulfato de magnesio > 4 g. No obstante, no se verificaron diferencias de significación estadística en el análisis de los 2 trabajos en los que se utilizó una carga de la sal  $\geq$  4 g ni en la evaluación de los ensayos en los que participaron embarazadas con una edad gestacional menor de 30 semanas.

El riesgo de PC moderada a grave disminuyó significativamente en relación con la administración de sulfato de magnesio (RR = 0.64, NNT = 74). Además, se observó una tendencia no significativa a un menor riesgo de PC leve (RR = 0.74). En relación con la MIT, no se verificaron diferencias entre los niños expuestos al compuesto y aquellos que no lo recibieron (RR = 1.01). Esta falta de efectos se mantuvo en el análisis de los distintos subgrupos. De este modo, el criterio de valoración combinado de mortalidad y PC fue levemente menor entre los sujetos tratados con sulfato de magnesio, si bien la diferencia no alcanzó niveles de significación estadística.

No fue posible observar diferencias significativas vinculadas con los criterios secundarios de valoración neonatales entre ambos grupos, si bien se describe una tendencia al incremento del riesgo de enterocolitis necrotizante entre los niños expuestos al sulfato de magnesio (RR = 1.23,  $I^2$  = 0.0%). No obstante, los autores señalan que el riesgo de discapacidad motriz gruesa fue significativamente menor entre los neonatos cuyas madres fueron tratadas con la sal (RR = 0.60, NNT = 53).

En cuanto a los criterios maternos, no se comprobó una asociación entre el sulfato de magnesio y el riesgo de mortalidad, paro cardíaco o respiratorio, edema pulmonar o hemorragia grave en el período posparto. Sin embargo, la administración de la sal se relacionó con un mayor riesgo de hipotensión (RR = 1.51), taquicardia (RR = 1.53) y diversos EA.

Sobre la base de los datos reunidos, los investigadores afirman que la administración de sulfato de magnesio a todas las embarazadas cuyo parto ocurre antes de la semana 34 de gestación puede asociarse con la prevención de 620 casos anuales de PC en los EE.UU. Se estima que deben tratarse 52 mujeres en esta condición para prevenir un episodio de la enfermedad. Sumando los costos del sulfato de magnesio y del diagnóstico y tratamiento de sus EA, se calcula que el costo de la prevención de cada caso de PC se aproxima a los 10 291 dólares.

Según los resultados de esta revisión sistemática, la administración prenatal de sulfato de magnesio en las embarazadas con alto riesgo de parto prematuro antes de la semana 34 de gestación se asoció con un menor riesgo de PC en los neonatos. Asimismo, este tratamiento se vinculó con una disminución del riesgo de formas moderadas a graves de la enfermedad, así como con una

menor probabilidad de disfunción de la motricidad gruesa, y no se observaron efectos significativos sobre la MIT. En general, el tratamiento no se asoció con un mayor riesgo de complicaciones maternas y neonatales graves. La prevalencia de EA maternos leves se estimó en el 70%. Los expertos recuerdan que estas observaciones se fundamentan en un análisis estadístico riguroso, con criterios estrictos y homogeneidad en los resultados. Por otra parte, reconocen que no resultó posible demostrar una mayor efectividad del sulfato de magnesio sobre el riesgo de PC en los embarazos simples en comparación con los embarazos múltiples.

No se conocen con exactitud los mecanismos moleculares por los cuales el sulfato de magnesio parece disminuir el riesgo de PC. Esta enfermedad se asocia con la lesión de la sustancia blanca periventricular, como consecuencia de la mayor vulnerabilidad de los preoligodendrocitos al estrés oxidativo secundario a la estimulación de los receptores de glutamato. Los antagonistas del receptor NMDA parecen vincularse con efectos neuroprotectores en modelos de experimentación con animales. El sulfato de magnesio se vincula con una inhibición de estos receptores y actúa como un antagonista del calcio al impedir el ingreso de este ion a las células. Su administración parece una intervención rentable en las embarazadas con riesgo de parto prematuro antes de las 34 semanas de gestación.

De todos modos, los expertos advierten que los resultados de este metanálisis deben interpretarse con cautela, debido a limitaciones asociadas con los diferentes criterios de inclusión de cada trabajo analizado y a las dificultades para establecer el diagnóstico definitivo de PC en niños menores de 24 meses.

Si bien reconocen que la afección es el resultado de la interacción de múltiples variables, los autores concluyen que la administración prenatal de sulfato de magnesio puede resultar de utilidad para la prevención primaria de la PC en los neonatos prematuros con menos de 34 semanas de edad gestacional.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108295](http://www.siicsalud.com/dato/resiic.php/108295)



Información adicional en [www.siicsalud.com](http://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°	Enunciados	Seleccione su opción
1	¿Cuál es el período más sensible para que se produzca retraso de crecimiento, microcefalia y retraso mental grave en el embrión por la exposición intraútero a radiación ionizante?	A) Entre las 8 y 15 semanas. B) Entre la tercera y cuarta semana de gestación. C) A partir de las 15 semanas. D) Entre las 4 y 8 semanas de gestación.
2	¿Cuál puede considerarse un factor predictivo de la posibilidad de lograr una citorreducción primaria óptima en el caso del cáncer de ovario avanzado?	A) El subtipo histológico. B) Los resultados de la tomografía computarizada para estadificación. C) Los niveles prequirúrgicos de CA-125. D) No se ha determinado un factor de predicción a tal fin.
3	¿Qué variables ayudarían a reducir el número de pruebas de tolerancia a la glucosa en la pesquisa de la diabetes gestacional?	A) La edad y el índice de masa corporal. B) El antecedente familiar de diabetes. C) El antecedente de dos o más abortos. D) Todos ellos.
4	Señale la opción correcta sobre la administración de progesterona para el sostén hormonal durante la fase lútea:	A) Las formulaciones intravaginales son menos útiles que las intramusculares. B) Las formulaciones intramusculares son menos útiles que las intravaginales. C) Las formulaciones intravaginales no resultan útiles. D) Las formulaciones intravaginales son equivalentes a las intramusculares.
5	¿Cuál es la efectividad aproximada de la anticoncepción de emergencia con levonorgestrel?	A) 90%. B) 75%. C) 85%. D) 95%.
6	¿Qué característica de la primera gestación confiere protección contra la aparición de preeclampsia en un segundo embarazo?	A) El antecedente de preeclampsia. B) El antecedente de hipertensión gestacional. C) El parto una vez completada la semana 37. D) Todas ellas.
7	¿Qué parámetros metabólicos en las mujeres con diabetes gestacional predicen la aparición posterior de diabetes tipo 2?	A) La hiperglucemia en ayunas. B) La glucemia a las 2 horas de la prueba de sobrecarga oral. C) Los valores del área bajo la curva de la glucosa en la prueba de sobrecarga. D) Todos ellos.
8	¿Qué trastornos se asocian con las anomalías en el flujo de la arteria uterina, en las mujeres con preeclampsia?	A) Mayor riesgo de trombocitopenia y de hemólisis. B) Mayor riesgo de restricción del crecimiento intrauterino. C) Mayor riesgo de muerte perinatal. D) Todos ellos.
9	¿En qué se basa la aplicación de un modelo de Markov para el análisis de la rentabilidad en economía de la salud?	A) En la selección de estados de salud y el análisis de su transición. B) En modelos informáticos binarios. C) En modelos informáticos hexadecimales. D) Ninguna es correcta.

AVISO  
SIIC *Data Bases*

## Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Entre las 8 y 15 semanas.	Entre las 8 y 15 semanas de gestación se encuentra el período más sensible para el retraso de crecimiento irreversible, microcefalia y retraso mental grave.	A
2	Los niveles prequirúrgicos de CA-125.	Dado que los niveles de CA-125 se correlacionan con la carga tumoral, sus valores pueden predecir la necesidad de técnicas quirúrgicas más invasivas, como aquellas que comprenden el abdomen superior, para la citorreducción óptima.	C
3	Todos ellos.	Estas variables integran un nuevo modelo que permitiría identificar las pacientes con más riesgo de presentar diabetes gestacional y que deberían, sin duda, ser sometidas a la prueba de tolerancia a la glucosa.	D
4	Las formulaciones intravaginales son equivalentes a las intramusculares.	El empleo de formulaciones intravaginales de progesterona para la terapia de sostén hormonal durante la fase lútea en mujeres que requieren reproducción asistida resulta equivalente a la administración de la droga por vía intramuscular.	D
5	85%.	La efectividad del levonorgestrel como anticonceptivo de emergencia ingerido dentro de las 72 horas de mantener relaciones sexuales sin protección es de alrededor del 85%, menor que la anticoncepción tradicional (anticonceptivos orales, dispositivos intrauterinos, etc.).	C
6	El parto una vez completada la semana 37.	Sólo los partos una vez completada la semana 37, independientemente de la evolución, confieren protección contra la aparición de preeclampsia en el segundo embarazo.	C
7	Todos ellos.	Los trastornos en estos tres parámetros predicen fuertemente la aparición de diabetes tipo 2 en las pacientes con diabetes gestacional.	D
8	Todos ellos.	En las mujeres con preeclampsia, las anomalías en el flujo de la arteria uterina se asocian con una evolución materna y fetal desfavorable.	D
9	En la selección de estados de salud y el análisis de su transición.	Los modelos de Markov se basan en la interpretación de que cada paciente se encuentra en un «estado de salud» definido entre diferentes posibilidades, donde cada evento es una transición entre cada uno de esos estados.	A