

Trabajos Distinguidos



Obstetricia y Ginecología

Eficacia de la Combinación Etinilestradiol/Dienogest
para el Tratamiento del Acné. *Pág. 20*

VOLUMEN 21 - NUMERO 6 - JULIO 2009

Con el auspicio exclusivo de



División Salud Femenina

Obstetricia y Ginecología

Serie

Volumen 21, Número 6, Julio 2009

	Página
Indice, Conexiones Temáticas.....	1
Dirección.....	2
Contacto Directo.....	3

Artículos distinguidos

A - Sintomatología Premenstrual y Anticonceptivos Orales	
<i>Andrea L. Coffee, S LIC</i>	4

Informes seleccionados

Reseñas seleccionadas

1 - Ecografía del Primer vs. Segundo Trimestre: Efectos sobre el Cálculo de la Edad Gestacional y el Pronóstico Perinatal	
<i>Caughey A, Nicholson J, Washington A</i> <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 198(6):703-703, Jun 2008.....	8
2 - Aceptación de la Vacuna contra el HPV entre Padres de Recién Nacidos y de Niños hasta Diez Años	
<i>Gillespie L, Banas D, Rome E y col.</i> <i>Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology</i> 21(2):58-58, Abr 2008.....	9
3 - Evolución del Embarazo Después de Una Hemorragia Prenatal Primaria Entre las 16 y 24 Semanas de Gestación	
<i>Towers C, Burkhart A</i> <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> 198(6):684-684, Jun 2008.....	10
4 - Acción de los Inhibidores de la Aromatasa en el Tratamiento del Leiomioma Uterino en Pacientes Perimenopáusicas	
<i>Hilário S, Bozzini N, Borsari R, Baracat E</i> <i>Fertility and Sterility</i> 91(1):240-243, Ene 2009.....	11
5 - Inflamación Materna Versus Fetal y Síndrome de Distrés Respiratorio: Estudio de 10 Años en una Cohorte Hospitalaria	
<i>Lahra M, Beeby P, Jeffery H</i> <i>Archives of Disease in Childhood.</i> <i>Fetal and Neonatal Edition</i> 94(1):13-16, Ene 2009.....	12
6 - Infección por <i>Chlamydia trachomatis</i> en las Mujeres con Infertilidad Secundaria	
<i>Malik A, Jain S, Hakim S y col.</i> <i>Fertility and Sterility</i> 91(1):91-95, Ene 2009.....	14
7 - Revisión Sistemática de la Asociación entre la Lactancia y el Cáncer de Mama	
<i>Yang L, Jacobsen K</i> <i>Journal of Women's Health</i> 17(10):1635-1645, Dic 2008.....	15
8 - Traquelectomía Radical Abdominal Versus Vaginal en Cáncer Cervical Estadio IB1: Comparación de la Evolución Quirúrgica y Patológica	
<i>Einstein M, Park K, Abu-Rustum N</i> <i>Gynecologic Oncology</i> 112(1):73-77, Ene 2009.....	17

9 - Efectos de la Tibolona y de la Terapia de Reemplazo Hormonal Convencional sobre la Expresión de Receptores de Estrógenos y Progesterona en la Mama	
<i>Ma L, Hofling M, Sahlin L y col.</i> <i>Maturitas</i> 61(4):345-349, Dic 2008.....	18

Novedades seleccionadas

10 - Eficacia de la Combinación Etinilestradiol/Dienogest para el Tratamiento del Acné	
<i>Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Gräser T</i> <i>Contraception</i> 79(4):282-289, Abr 2009.....	20
11 - La Concentración Prequirúrgica del Ca-125 Predice la Posibilidad de Lograr la Citorreducción Óptima	
<i>Vorgias G, lavazzo C, Akrivos T y col.</i> <i>Gynecologic Oncology</i> 112(1):11-15, Ene 2009.....	22
12 - Importancia de la Concentración de Antirretrovirales en el Tracto Genital de las Pacientes Infectadas por el VIH	
<i>Kwara A, DeLong A, Cu-Uvin S y col.</i> <i>Clinical Infectious Diseases</i> 46(5):719-725, Mar 2008.....	23
Más Novedades Seleccionadas.....	24-29
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
Anatomía Patológica.....	4, 5, 11, 16
Atención Primaria.....	A, 1-4, 10, 14
Bioquímica.....	4, 6, 11, 12
Cardiología.....	15
Cirugía.....	8
Cuidados Intensivos.....	5
Dermatología.....	10
Diagnóstico por Imágenes.....	1, 4, 6, 11
Diagnóstico por Laboratorio.....	4, 6, 11-13
Endocrinología y Metabolismo.....	4, 9, 10, 14, 15
Epidemiología.....	1, 4-7, 11, 13, 16
Farmacología.....	A, 4, 9, 12
Genética Humana.....	13
Geriatría.....	16
Hematología.....	13
Infectología.....	2, 12
Inmunología.....	2, 6
Medicina Familiar.....	A, 2, 3, 7, 10, 13, 14, 16
Medicina Farmacéutica.....	A, 9, 12
Medicina Interna.....	10, 15
Medicina Reproductiva.....	6, 7
Neurología.....	15
Nutrición.....	14
Oncología.....	7, 8, 11, 16
Pediatría.....	A, 2, 3, 5
Salud Pública.....	1-4, 6, 7, 16



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, Elimar 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, Silvia 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, Silvana Witis, Marcelo Zugaib

Fuentes científicas (OyG)

Acta Ginecológica
Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica
Actualización Gineco Obstétrica
Agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC)
American Family Physician
American Journal of Clinical Nutrition
American Journal of Clinical Pathology
American Journal of Medicine
American Journal of Obstetrics and Gynecology
Annals of Internal Medicine
Annals of Pharmacotherapy
ANZJOG
Archives of Family Medicine
Archives of Internal Medicine
Archives of Medical Research
Archives of Pediatric & Adolescent Medicine
Arquivos da Maternidade Dr. Alfredo Costa
Artemis
Arthritis and Rheumatism
Arzneimittel Forschung (Drug Research)
Atherosclerosis
Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology
BMJ
Brazilian Journal of Infectious Diseases
British Medical Journal of Obstetrics and Gynaecology (ex-BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology)
Bulletin du Cancer
Bulletin of the World Health Organization
Calcified Tissue International
Canadian Medical Association Journal
Cancer
Cancer Causes and Control
Chinese Medical Journal
Climateric
Clinical Endocrinology
Clinical Infectious Diseases
Clinical Nutrition
Clinical Oncology
Clinical Therapeutics
Contemporary Obstetrics and Gynecology
Contraception
Critical Care Medicine
Current Obstetrics & Gynaecology
Current Therapeutic Research
Current Women's Health Reports
Diabetes Care
Drug Safety
Drugs
Endocrine Reviews
European Journal of Clinical Nutrition
European Journal of Contraception and Reproductive Health Care

European Journal of Endocrinology
European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology
European Urology
Fertility and Sterility
Geriatrics
Gynaecology Forum
Gynecologic and Obstetric Investigation
Gynecologic Oncology
Gynecological Endocrinology
Hormone Research
Hospital Practice
Human Reproduction
Hypertension
Hypertension in Pregnancy
Infectious Diseases in Clinical Practice
International Journal of Cancer
International Journal of Epidemiology
International Journal of Fertility
International Journal of Gynecological Cancer
International Journal of Gynecological Pathology
International Journal of Obstetric Anesthesia
International Journal of Urogynecology and Pelvic Floor Dysfunction
International Urogynecology Journal
JAMA
Journal of Bone and Mineral Research
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Journal of Clinical Oncology
Journal of Endocrinology
Journal of Family Planning and Reproductive Health Care
Journal of Formosan Medical Association
Journal of Human Hypertension
Journal of Infectious Diseases
Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
Journal of Medical Ultrasound
Journal of Nutrition
Journal of Obstetrics and Gynaecology
Journal of Obstetrics, Gynecology and Neonatal Nursing
Journal of Pediatric Nursing
Journal of Perinatal Medicine
Journal of Perinatology
Journal of Reproductive Medicine
Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists
Journal of the American Board of Family Practice
Journal of the Society for Gynecologic Investigation
Journal of Ultrasound in Medicine
Journal of Urology
Journal of Women's Health
Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine
Kaohsiung Journal of Medical Sciences

Lancet
Maturitas
Mayo Clinic Proceedings
Médecine et Hygiène
Medicina Clínica
Medicina-Buenos Aires
Menopausal Medicine
Menopause
New England Journal of Medicine
New Zealand Medical Journal
Nutrition
Obstetrical and Gynecological Survey
Obstetricia y Ginecología Latino-Americana
Obstetrics & Gynecology
Obstetrics and Gynecology Clinics of North America
Osteoporosis International
Pediatrics
Perspectives on Sexual and Reproductive Health
Pharmacotherapy
Placenta
Plastic and Reconstructive Surgery
Postgraduate Medicine
Prenatal Diagnosis
Public Health
QJM
Radiotherapy and Oncology
Reproduction
Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders
Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetricia
Revista Colombiana de Menopausia
Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología
Revista Cubana de Higiene y Epidemiología
Revista de Colposcopia
Revista de Obstetricia y Ginecología de Buenos Aires
Revista del Instituto Nacional de Cancerología
Revista Ginecología y Obstetricia de México
Revista Panamericana de Salud Pública
Salud(i)Ciencia
São Paulo Medical Journal
Scandinavian Journal of Infectious Diseases
Sexually Transmitted Diseases
Southern Medical Journal
Time of Implantation of the Conceptus and Loss of Pregnancy
Trabajos Distinguidos Cardiología
Trabajos Distinguidos Cirugía
Trabajos Distinguidos Clínica Médica
Trabajos Distinguidos Factores de Riesgo
Trabajos Distinguidos Pediatría
Toxicological Sciences
Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
West Indian Medical Journal



Sociedad Iberoamericana de Información Científica



Información adicional en www.sicisalud.com



Artículo completo en 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

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, julio de 2009. Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la Ley N° 11.723.

Artículos distinguidos

(<http://www.sicisalud.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- Sintomatología Premenstrual y Anticonceptivos Orales



Andrea L. Coffee, Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Pharmacist Clinical Specialist, Scott & White Memorial Hospital, Temple EE.UU.

Otro trabajo de su autoría: Sulak PJ, Kuehl TJ, Coffee A, Willis S. Prospective analysis of occurrence and management of breakthrough bleeding during an extended oral contraceptive regimen. American Journal of Obstetrics and Gynecology 195(195):935-941, 2006.

Página del autor: www.sicisalud.com/dato/dat053/09312035a.htm



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

Abstract

Menstrual-related symptoms are common in reproductive-aged women, even those on oral contraceptives. Although the diagnosis of premenstrual syndrome is based on women who have ovulatory symptoms, these symptoms, including mood symptoms, have been documented in women taking oral contraceptives in a 21/7 regimen. A research study of women using an extended oral contraceptive regimen (omitting the 7-day hormone-free interval) of drospirenone and ethinyl estradiol found improvement in menstrual-related symptoms, including mood symptoms. The biggest drawback to extended regimens is the nuisance problem of breakthrough bleeding and spotting. Taking a 3-day hormone-free interval for sustained bleeding problems has been shown to cause resolution of bleeding more often than continuing to take active tablets. An extended cycle regimen is an acceptable treatment plan for many women because it is a modification of a present medication or the resumption of a previously-used medication as opposed to adding a psychoactive medication.

Artículo completo en inglés: www.sicisalud.com/dato/dat053/09312035i.htm

Muchas mujeres en edad fértil presentan síndrome premenstrual y esto se encuentra ampliamente documentado en la bibliografía. Investigaciones más recientes demostraron que algunos de esos síntomas cíclicos se producen en mujeres que utilizan anticonceptivos orales (AO) en regímenes estándar 21/7.¹ Un régimen monofásico 21/7 contiene estrógenos (generalmente etinilestradiol) y un progestágeno en dosis constante en 21 comprimidos activos, continuados por 7 comprimidos de placebo. Mientras que el régimen estándar 21/7 se creó como una consecuencia lógica para semejar el ciclo menstrual natural, la literatura actual sugiere que este régimen 21/7 resulta perjudicial para muchas mujeres. La información publicada muestra un incremento en los síntomas relacionados con la menstruación durante los siete días de intervalo libre de hormonas (ILH) del régimen AO 21/7, que incluyen cefaleas, dolor pelviano, sensación de hinchazón y turgencia mamaria.¹ Bäckström y col.² observaron que los síntomas se incrementaban durante los 7 días de ILH en mujeres que recibían AO trifásicos y monofásicos.

A pesar de la muy alta eficacia en la prevención del embarazo, los AO monofásicos actuales en régimen 21/7 en

Resumen

Los síntomas relacionados con la menstruación son frecuentes en mujeres en edad fértil, incluso en aquellas que están tomando anticonceptivos orales. A pesar de que el diagnóstico de síndrome premenstrual se basa en mujeres que tienen síntomas durante la ovulación, estos síntomas, que incluyen los emocionales, han sido descritos en mujeres que toman anticonceptivos por vía oral en un régimen 21/7. En una investigación en mujeres que utilizan un régimen extendido de anticonceptivos orales (que omite los siete días de intervalo libre de hormonas) y contiene drospirenona y etinilestradiol se halló una mejoría en los síntomas relacionados con la menstruación, incluidos los afectivos. El mayor inconveniente de los regímenes extendidos es el molesto inconveniente del sangrado intermenstrual. Se ha demostrado que el intervalo de tres días libre de hormonas, en los casos de problemas de sangrado prolongado, resuelve más a menudo los casos de pérdidas que la toma continua de comprimidos activos. Un régimen extendido es un plan terapéutico aceptable para muchas mujeres porque es una modificación o una reanudación de un tratamiento previamente utilizado en oposición al agregado de medicación psicotrópica.

bajas dosis pueden producir una supresión incompleta del eje hipófisis-ovarios. Diversos estudios han confirmado este efecto, lo que da como resultado la producción endógena de hormonas y la posible formación de quistes foliculares y ovulación.³⁻⁷ Con 7 días de ILH, esa producción comienza a elevarse hacia el final de pico del intervalo en la primera mitad de las píldoras activas del siguiente envase, para luego decrecer durante la última semana de comprimidos activos.^{4,6} Esta declinación en las concentraciones de estradiol endógeno durante la última semana de comprimidos activos puede ser la causa de los síntomas premenstruales que comienzan antes del final de la toma de las píldoras activas y el empeoramiento subsiguiente durante los siete días del ILH. Ocasionalmente puede producirse un embarazo en las usuarias que siguen perfectamente la pauta 21/7 debido al escape en la ovulación que tiene lugar esporádicamente en este régimen. Los AO en bajas dosis han mostrado escasa o nula protección contra la aparición de quistes ováricos debido al ILH de siete días.⁸

Con el uso de AO cíclicos las mujeres también pueden presentar manifestaciones clínicas premenstruales muy similares al síndrome premenstrual. Dado que la ovulación es

un prerrequisito para el diagnóstico de síndrome premenstrual (SPM), las mujeres que utilizan AO no cumplen con este criterio. El SPM se caracteriza por molestos síntomas somáticos, afectivos o de ambos tipos.⁹ Cuando los síntomas adquieren un carácter muy intenso conforman el llamado síndrome disfórico premenstrual (SDPM) cuyo criterio diagnóstico fue definido por la *American Psychiatric Association*.¹⁰ Con frecuencia, la

simptomatología premenstrual lleva a una disminución de la calidad de vida y resulta una carga económica debido a la pérdida de productividad y los costos de tratamiento.^{11,12} A pesar de que las mujeres que utilizan AO no cumplen con los criterios de SPM o SDPM, los efectos negativos que ejerce la simptomatología sobre su vida cotidiana y en sus relaciones personales cercanas con frecuencia las llevan a buscar ayuda médica para su diagnóstico y tratamiento.

La reducción de la frecuencia y la duración del ILH podría ser un método para reducir o evitar los síntomas premenstruales en las mujeres que utilizan la combinación hormonal como método anticonceptivo. Sulak y col. investigaron esta hipótesis. Utilizaron un AO monofásico que contenía 3 mg de drospirenona y 30 µg de etinilestradiol (DRSP/EE) en cada comprimido activo. Este producto también se puede encontrar en muchos países además de los Estados Unidos, como Argentina, Brasil, Chile, México y Venezuela. A pesar de que el producto es un régimen 21/7, las mujeres recibieron instrucciones para que tomen exclusivamente los comprimidos activos del envase. Aunque en el mercado hay muchas combinaciones de AO monofásicos disponibles que podrían haber sido seleccionadas para este estudio, se eligió DRSP/EE debido a su progestágeno exclusivo, la drospirenona. Esta es un derivado de la espironolactona y tiene actividad antiminerocorticoidea. Ha quedado demostrado que mejora significativamente los síntomas premenstruales y el SDPM.¹³⁻¹⁵ Otros progestágenos, en comparación, son derivados de la 19-nortestosterona.

El objetivo del estudio en nuestra institución era tratar a mujeres que habían tenido, de acuerdo con su criterio, síntomas relacionados con la menstruación mientras tomaban AO monofásicos de acuerdo la pauta 21/7. Para ingresar al estudio las participantes no debían presentar contraindicaciones para continuar con el uso de los AO. Las mujeres controlaban sus síntomas cotidianamente mientras utilizaban los AO de acuerdo con el esquema 21/7. Para ingresar en el estudio las mujeres debían identificar síntomas relacionados con la menstruación, como dolor pelviano, cefaleas o síntomas relacionados con el estado de ánimo.

Las mujeres que ingresaron y que tomaban el AO de la investigación mantuvieron dos ciclos la medicación mientras completaban el calendario del régimen, las mujeres que debían cambiar el AO completaron tres ciclos (uno con el AO que estaban utilizando y dos con el AO de la investigación).

Las participantes del estudio cuantificaron sus síntomas mediante dos instrumentos de uso diario: la *Scott & White Daily Diary* (que incluye un puntaje para el estado de ánimo) y el *Penn Daily Symptom Report* (DSR17). En la *Scott & White Daily Diary* las mujeres debían cuantificar cualquier sangrado de acuerdo con un puntaje de 0 a 4, cefaleas, dolor pelviano y

Tabla 1. Análisis del subgrupo* durante el ciclo 21/7.¹⁹

Característica	Total grupo	Ciclo bajo	Ciclo alto	Valor p [^]
	Media (DE) y rango	Media de la variabilidad	Media de la variabilidad	
Media diaria Puntaje S&W	1.3 (1.4) 0 a 8.6	1.5	1.2	0.70
Media puntajes primeras dos semanas S&W	0.98 (1.4) 0 a 8.8	1.6	0.4	0.0003
Media puntajes últimas dos semanas S&W	1.68 (1.6) 0 a 8.4	1.4	1.9	0.0004
Media diaria suma de DSR17	6.0 (6.3) 0 a 29.9	6.9	5.2	0.98
Media de los puntajes DSR17 primeras dos semanas	4.1 (6.0) 0 a 25.4	6.3	2.2	0.011
Media de los puntajes DSR17 últimas dos semanas	7.6 (7.8) 0 a 39.1	7.0	8.2	0.044

*Los subgrupos están definidos por un doble cambio en la Escala de Estado de Animo de Scott & White (S&W) entre las primeras dos semanas y las segundas dos semanas del último ciclo del 21/7 o en un promedio de incremento diario de más de 0.2 unidades en una escala diaria de 0 a 10 para sujetos con un puntaje 0.0 durante las primeras dos semanas.

[^]La comparación de los subgrupos se realizó por proporciones, mediante la prueba para proporciones de chi cuadrado de Pearsons; la Escala de Estado de Animo de S&W y la escala de 17-item DSR con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Tabla 2. Comparación de los valores en la gravedad del estado de ánimo en dos etapas del estudio, para intervalos de 28 días en 80 en mujeres que completaron 364 días del régimen de AO extendido.²⁰

Intervalo	Estado de ánimo (DE)
21/7 ciclo	34.6 (4.4)
1° intervalo de 28 días	28.3 (4.7)*
2° intervalo de 28 días	26.0 (5.2)**
3° intervalo de 28 días	23.9 (4.7)**
4° intervalo de 28 días	25.2 (5.0)**
5° intervalo de 28 días	21.3 (4.7)**
6° intervalo de 28 días	19.6 (4.5)**
7° intervalo de 28 días	22.3 (4.6)**
8° intervalo de 28 días	20.2 (4.5)**
9° intervalo de 28 días	21.0 (4.3)**
10° intervalo de 28 días	21.5 (4.4)**
11° intervalo de 28 días	23.4 (4.6)**
12° intervalo de 28 días	21.5 (4.4)**
13° intervalo de 28 días	20.9 (4.4)**
Media de los intervalos 2 a 7	19.2 (S.E. 3.2)
Media de los intervalos 8 a 13	18.2 (S.E. 3.0)
Valor de p ^a	0.51

Estado de ánimo de 0 a 280; diferencia entre valores (*p ≤ 0.05; ** p ≤ 0.01).

^a Análisis de varianza de la comparación de los intervalos iniciales con los intervalos finales mediante la prueba *post hoc* de Duncan.

estado de ánimo en una escala de 0-10, donde 0 es ausencia de síntomas y el puntaje aumenta a medida que se incrementan los síntomas.¹⁶ El DSR17 contiene 17 ítem para los síntomas tanto físicos como emocionales asociados al SPM.¹⁷ Los síntomas físicos incluidos en este instrumento son fatiga, coordinación escasa, cefaleas, dolor, sensación de hinchazón/aumento de peso, calambres y turgencia mamaria. Los diez síntomas emocionales son sensación de estar abrumada, sensación de desesperanza, ansiedad, irritabilidad, cambios de estado de ánimo, antojos alimenticios, reducción del interés en las actividades habituales, depresión, insomnio/somnolencia y dificultades en la concentración. Los efectos sobre el sangrado¹⁸ y sobre el estado de ánimo¹⁹ ya han sido publicados.

El estudio fue originalmente diseñado para recibir comprimidos activos durante 24 semanas consecutivas (más tres días adicionales ILH debido a sangrado intermenstrual, si estaba indicado en el protocolo). Durante la prolongación del estudio las participantes pudieron completar 28 semanas adicionales de AO continuos. La tasa de cumplimientos del estudio original fue alta: 114 mujeres ingresaron en la investigación, de las cuales 111 completaron la fase 21/7 y 102 completaron los requerimientos de la fase extendida.¹⁹ Para ingresar al estudio, las mujeres no debían presentar contraindicaciones para continuar con los AO. Las participantes habían tomado AO durante al menos dos ciclos, pero muchas por períodos más prolongados. La intención era que las participantes representaran el mundo real con edades

entre 18 y 48 años e índices de masa corporal entre 17.2 y 37.4 kg/m². Aunque las mujeres que tomaban AO derivados de la 19-nortestosterona (noretindrona, levonorgestrel, desogestrel, norgestimato) mostraron una reducción en los síntomas ($p < 0.0002$) cuando cambiaron a DRSP/EE, los puntajes de los 17 síntomas se mantuvieron muy elevados de acuerdo con el DSR17 durante los días 23-27 del ILH.

Para el análisis estadístico, las participantes fueron divididas en dos grupos sobre la base de la variación entre las primeras dos semanas y las dos semanas subsiguientes del último ciclo 21/7 de AO (días 1-14 *versus* días 22-28 y los 7 días del ILH).¹⁹ Las mujeres que habían presentado un 100% de aumento en el promedio del puntaje del estado de ánimo en las primeras dos semanas con respecto a las dos semanas restantes fueron clasificadas como de alta variabilidad cíclica (AVC), las mujeres restantes fueron incorporadas al grupo de baja variabilidad cíclica (BVC). No todas las mujeres habían percibido síntomas relacionados con el estado de ánimo al ingreso del estudio, por lo que no es sorprendente que se haya encontrado una diferencia en la variabilidad. Los puntajes medios de la DSR17 y de la *Scott & White Daily Diary* para todo el grupo y entre los grupos BVC y AVC se muestran en la Tabla 1. Esta información deriva de un trabajo publicado previamente.¹⁹

Durante la transición de los ciclos 21/7 con DRSP/EE al régimen extendido de 168 días con DRSP/EE aumentó el puntaje de los síntomas en la tercera semana en ambos grupos mientras se mantenía el esquema 21/7. Las mujeres del grupo AVC tuvieron un puntaje significativamente superior ($p = 0.016$) en los síntomas durante el ILH (10.4 ± 0.4 vs. 9.0 ± 0.4 , media \pm error estándar [EE]) que las del grupo BVC.¹⁹ Durante la fase de extensión, el grupo AVC tuvo un puntaje menor en los síntomas ($p < 0.0001$) en comparación con el grupo BVC (3.2 ± 0.1 vs. 4.9 ± 0.1). Ambos grupos mostraron un incremento similar en los síntomas durante la tercera semana del régimen extendido, con un pico de 6.4 ± 0.9 en el día 19 para el grupo AVC, en comparación con el pico de 7.0 ± 1.0 en el día 20 en el grupo BVC. Los dos grupos disminuyeron en igual medida ($p = 0.33$) durante la cuarta semana de AO continuos (en lugar del período normal de 7 días de ILH) a 4.6 ± 0.4 para el grupo AVC y 5.2 ± 0.3 para el BVC.

Se observó una diferencia entre el régimen 21/7 y el esquema continuo al comienzo del primer período de 28 días del régimen extendido.¹⁹ Al considerar el total de las participantes en el análisis ($n = 102$), la mediana del puntaje de estado de ánimo fue 0.93 en el grupo 21/7 y 0.46 para el primer intervalo, a los 28 días en el ciclo extendido. El DSR17 mostró similares características, en la misma comparación, con una mediana de 3.8 y de 2.2, respectivamente. Ambas comparaciones fueron estadísticamente significativas ($p < 0.00001$). La mejoría en los síntomas continuó durante todos los intervalos de 28 días, con el sexto intervalo que presenta una mediana en el puntaje de estado de ánimo de 0.17 y un puntaje de 1.2 en el DSR17. Tanto el quinto como el sexto intervalo presentaban diferencias significativas con respecto a los primeros ($p < 0.003$). Este análisis encontró que la eliminación del ILH de siete días mediante el cambio al régimen de 168 días con DRSP/EE produjo una reducción estadísticamente significativa en los síntomas de características premenstruales ($p < 0.001$). El grupo AVC mostró un mayor mejoría en los síntomas en comparación con el grupo BVC durante el régimen extendido de 168 días ($p < 0.0001$). Una explicación que brindaron los investigadores es que esto podría deberse a la existencia de diferentes subgrupos dentro

las mujeres con BVC, como variación cíclica pero menor que el 100% de incremento requerido, ausencia de variación cíclica y bajos puntajes a lo largo de todo el ciclo, o bien falta de variación cíclica pero altos puntajes durante todo el ciclo.

El DSR17 requiere la puntuación diaria de los 17 ítem, que incluyen los síntomas físicos además de los diversos síntomas relacionados con el estado de ánimo. El DSR17 fue utilizado durante la fase inicial del estudio, para la segunda fase fue desechado y se continuó exclusivamente con la *Scott & White Daily Diary*. La información sobre las 80 participantes que completaron la totalidad de las 52 semanas del estudio ya ha sido publicada.²⁰ Se observó una mejoría temprana en los puntajes de estado de ánimo en el primer intervalo del estudio, que se mantuvo durante la segunda fase de la investigación (Tabla 2). El puntaje promedio del estado de ánimo para los intervalos 2 a 7 fue 19.2 (3.2 EE) comparado con 18.2 (3.0 EE), pero no resultó significativo ($p = 0.51$).

Un régimen extendido es bien aceptado por muchas mujeres, y en este estudio 86 ingresaron para completar las 28 semanas restantes, 80 de ellas completaron esta fase.²⁰ No todas las mujeres resultaron elegibles para la segunda etapa debido a inconvenientes con el cumplimiento, el deseo de embarazo, la mudanza a otras zonas y los eventos adversos (tromboflebitis superficial en un brazo, aumento de peso y de la presión arterial en una mujer que había perdido algo más de 13,5 kg antes de ingresar al estudio). No se produjeron embarazos durante la investigación. La aceptación de los AO, luego de seis meses de la finalización del estudio se mantuvo alta, 66 (83% de las 80 que completaron el estudio) mujeres aún utilizaban AO y 60 (75%) continuaban usando el programa extendido.

Una de las principales razones para que las mujeres interrumpieran los AO extendidos fue la presencia de metrorragia intermenstrual o de oligometrorragia (MI/OM). Como parte del estudio las mujeres que tuvieran MI/OM durante siete días o más eran divididas al azar en dos grupos, uno continuaba el régimen extendido y el otro interrumpía el tratamiento con AO para luego recomenzar.¹⁸ Si las mujeres continuaban sangrando por lo menos durante siete días, podían interrumpir el tratamiento durante tres días. El sangrado fue analizado en seis intervalos de 28 días y en el último intervalo 21/7. Los días de MI/OM fueron 2.0 ± 0.3 (media \pm EE) para el primer intervalo. Aumentó a 4.3 ± 0.6 en el segundo intervalo. El cuarto intervalo fue de 5.5 ± 0.6 días para luego decrecer a 3.7 ± 0.6 y 3.3 ± 0.6 para el quinto y sexto intervalo, respectivamente. El puntaje promedio diario para el ciclo AO 21/7 fue de 0.39 ± 0.02 , más alto que el del sexto ciclo (0.16 ± 0.03). En la primera fase del estudio, interrumpir los AO durante tres días dio mejor resultado para resolver el sangrado que su continuación. El ILH abreviado condujo a una resolución más rápida del sangrado, a pesar de que éste, inicialmente, era más importante. El 57% (17 de 30) de las mujeres distribuidas aleatoriamente para continuar con los AO utilizaron el ILH de tres días.

Afortunadamente, a medida que avanzaba el estudio, los episodios de MI/OM decrecieron. En la evaluación del estudio a un año completo, de las 80 mujeres que completaron la segunda fase, 45 (56%) informaron 87 eventos de MI/OM.²⁰ La mayoría de las mujeres (20) sólo presentaron un episodio o dos (15 participantes) aleatoriamente. Las 10 mujeres restantes tuvieron entre 3 y 6 eventos durante la investigación. Se evaluaron 13 intervalos de 28 días para analizar el sangrado en el régimen de AO extendido, y se comparó el porcentaje de los

que no presentaron ningún MI/OM para cada uno de los intervalos en las 80 mujeres. Hubo una asociación directa significativa ($p = 0.029$) del porcentaje sin MI/OM y la duración del estudio. Durante la investigación de un año hubo cero fracasos (0%) en el grupo de ILH de 3 días y 15 (60%) en el grupo de continuación de 7 días. Como se esperaba, la MI/OM fue más frecuente durante el régimen extendido: el promedio para los 13 intervalos fue del 76.4% sin metrorragia, comparado con el 8.8% de mujeres con metrorragia durante el ciclo estándar 21/7.

Prescribir anticonceptivos orales en régimen extendido puede ser un tratamiento efectivo para mujeres que presentan sintomatología premenstrual, incluidos los cambios de estado de ánimo. Esto también podría ser útil para aquellas mujeres que toman AO con el esquema estándar 21/7, dado que la prescripción no agrega ninguna mediación. Si los síntomas predominantes están relacionados con el estado de ánimo, para muchas mujeres este esquema podría ser preferible antes que utilizar fármacos psicoactivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. La mayoría de las mujeres aprecia la eliminación del sangrado mensual. Si bien puede producirse MI/OM, de acuerdo con la experiencia clínica esta situación resulta aceptable para la mayoría de las mujeres. Algunas mujeres pueden haber estado usando AO, pero los interrumpieron debido a que no requerían más la anticoncepción. El uso de los AO se ha expandido a nivel clínico en la medida en que las mujeres los usan para el tratamiento de los problemas relacionados con la menstruación y el control del ciclo menstrual.

Mientras que en esta investigación se utilizó el régimen DRSP/EE debido a los beneficios sobre el estado de ánimo observados con la DRSP, también puede resultar efectivo usar otros AO disponibles comercialmente con progestágenos diferentes. Si bien no ha sido investigado, el no permitir a los ovarios los 7 días de ILH y la respuesta parcial subsiguiente a las hormonas foliculoestimulante y luteinizante pueden ser el factor más importante para la mejora en la sintomatología, incluso más que el progestágeno específico que se utilice.

Cuando se implementa este tratamiento en la práctica clínica, una de las preguntas más frecuentes de las mujeres es si el régimen extendido es seguro. Las investigaciones que han evaluado los regímenes extendidos que se encuentran en el mercado y que han analizado la seguridad para el endometrio no identificaron problemas.²¹ Las mujeres habitualmente no comprenden que el sangrado cíclico de los AO 21/7 es una hemorragia inducida artificialmente por la supresión hormonal.

Es muy importante brindar información antes del inicio del régimen extendido. De esa manera, comprenderán que la MI/OM es muy frecuente y no es riesgosa. Explicarles que la MI/OM mejora dentro de los primeros meses porque se reduce su duración y porque se incrementan los lapsos entre los episodios puede ayudar a las mujeres a superar ese período si fuera problemático. Las mujeres que no pueden extender sus comprimidos activos por lo menos durante varias semanas pueden tener algún problema subyacente, como pólipos o leiomiomas.

El hecho de que en los Estados Unidos las aprobaciones más recientes de drogas AO sean de regímenes extendidos, ILH abreviados y un régimen continuo puede ser de ayuda. El uso extendido de AO monofásicos ha comenzado a ser frecuente en la práctica clínica. Una investigación realizada en 2004 en EE.UU. entre profesionales de la salud que prescriben con frecuencia anticonceptivos encontró que el 84.7% pensaba que se debería ofrecer de manera rutinaria los AO de régimen extendido.²² En los cuatro años siguientes los AO de régimen extendido se convirtieron en una práctica clínica común. A pesar de que los AO de régimen extendido se encuentran disponibles en el mercado, tienen un costo que los transforma en prohibitivos para muchas mujeres que podrían beneficiarse con su uso. Con instrucciones sobre qué hacer con la MI/OM (saltar 3 o 4 días antes de recomenzar con los comprimidos activos) las mujeres pueden comenzar con los AO en envases para el régimen de 21/7, y omitir los 7 placebos. Las mujeres necesitan ser instruidas para que reetiqueten sus envases, luego de un ILH sin utilizar comprimidos. Esta investigación muestra beneficios en muchas mujeres con síntomas físicos y en el estado de ánimo relacionados con la menstruación. Este estudio también ha cambiado el rumbo de las actuales investigaciones en AO, alejándolas de los regímenes 21/7 tradicionales. Mientras que el diagnóstico de SPM y SDPM debería basarse en una evaluación prospectiva diaria de los síntomas, muchas mujeres piensan que padecen síntomas relacionados con la menstruación, sin una prueba prospectiva. Con la eliminación del ILH habitual de 7 días, muchas mujeres sienten que sus síntomas se alivian, o incluso son eliminados, y que su calidad de vida ha mejorado.

La autora no manifiesta "conflictos de interés".

Recepción: 16/6/2008 - Aprobación: 21/12/2008

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2009

Bibliografía

- Sulak PJ, Scow RD, Preece C, Riggs MW, Kuehl TJ. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol* 95:261-6, 2000.
- Bäckström T, Hansson-Malmström Y, Lindhe BA, Cavalli-Björkman B, Nordenström S. Oral contraceptives in premenstrual syndrome: a randomized comparison of triphasic and monophasic preparations. *Contraception* 46:253-68, 1992.
- Spona J, Elstein M, Feichtinger W, et al. Shorter pill-free interval in combined oral contraceptives decreases follicular development. *Contraception* 54:71-7, 1996.
- Sullivan H, Furniss H, Spona J, Elstein M. Effect of 21-day and 24-day oral contraceptive regimens containing gestodene (60 microg) and ethinyl estradiol (15 microg) on ovarian activity. *Fertil Steril* 72:115-20, 1999.
- Killick SR, Fitzgerald C, Davis A. Ovarian activity in women taking an oral contraceptive containing 20 microg ethinyl estradiol and 150 microg desogestrel: effects of low estrogen doses during the hormone-free interval. *Am J Obstet Gynecol* 179:518-24, 1998.
- Schlaff WD, Lynch AM, Huges HD, Cedars MI, Smith DL. Manipulation of the pill-free interval in oral contraceptive pill users: the effects on follicular suppression. *Am J Obstet Gynecol* 190:943-51, 2004.
- Willis SA, Kuehl TJ, Spiekerman AM, Sulak PJ. Greater inhibition of the pituitary—ovarian axis in oral contraceptive regimens with a shortened hormone-free interval. *Contraception* 74:100-3, 2006.
- Holt VL, Cushing-Haugen KL, Daling JR. Oral contraceptives, tubal sterilization, and functional ovarian cyst risk. *Obstet Gynecol* 102:252-8, 2003.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Clinical management guidelines for obstetricians-gynecologists: premenstrual syndrome. ACOG practice bulletin 15. Washington, DC, ACOG 2000.
- Premenstrual dysphoric disorder. In: American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition, Text Revision*. Washington DC. American Psychiatric Association pp. 771-4, 2000.
- Halbreich U, Borenstein J, Pearlstein T, Kahn LS. The prevalence, impairment, impact, and burden of premenstrual dysphoric disorder (PMS/PMDD). *Psychoneuroendocrinology* 28(Suppl.3):1-23, 2003.
- Sternfeld B, Swindle R, Chawla A, Long S, Kennedy S. Severity of premenstrual symptoms in a health maintenance organization population. *Obstet Gynecol* 99:1014-24, 2002.

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 - Ecografía del Primer vs. Segundo Trimestre: Efectos sobre el Cálculo de la Edad Gestacional y el Pronóstico Perinatal

Caughey A, Nicholson J, Washington A

University of California, San Francisco; University of Pennsylvania School of Medicine, Filadelfia, EE.UU.

[First- vs Second-Trimester Ultrasound: The Effect on Pregnancy Dating and Perinatal Outcomes

American Journal of Obstetrics and Gynecology 198(6):703-703, Jun 2008

La ecografía obstétrica precoz minimiza los errores en la determinación de la edad gestacional y revela la verdadera diferencia de pronósticos perinatales entre los embarazos a término y posttérmino.

La mayoría de las publicaciones concuerdan en que la duración de la gestación humana oscila entre 37 y 41 semanas completas a partir de la fecha de la última menstruación (FUM). El embarazo posttérmino (EP) es aquel cuya duración excede las 42 semanas cumplidas o 294 días. Se sabe que los embarazos que sobrepasan este período tienen tasas de morbilidad y de mortalidad superiores a las de los embarazos a término (ET), aunque algunos autores aseguran que el riesgo de complicaciones aumenta por encima de las 40-41 semanas.

La correcta determinación de la edad gestacional (EG) es importante para evitar errores de nomenclatura y, por consiguiente, conductas obstétricas inoportunas. Sin embargo, ciertos factores individuales, tales como una FUM incierta o trastornos del ritmo menstrual, dificultan notablemente el cálculo del tiempo real de gestación. Por lo tanto, la diferencia en el pronóstico perinatal entre el ET y el EP sería subestimada. Esto significa que los embarazos cuya EG real es menor que la estimada, cuando se prolongan, resultan ser inferiores a 41-42 semanas y conllevan el riesgo propio de un ET. Del mismo modo, en los embarazos cuya EG es mayor que la estimada se observa que, cuando culminan a las 37-39 semanas, en realidad corresponden a 40-42 semanas y conllevan el riesgo propio de un EP. En definitiva, ambas situaciones se traducen en una reducción en la diferencia de complicaciones perinatales.

En tal sentido, el advenimiento de la ecografía obstétrica (ECO) ha permitido alcanzar una precisión altamente satisfactoria en el cálculo del tiempo real de gestación y ha reducido en forma significativa el requerimiento de maniobras de inducción del parto en embarazos diagnosticados como prolongados.

Los autores plantearon la hipótesis de que la ECO efectuada en el primer trimestre minimiza los errores en la determinación de la EG y revela la verdadera diferencia de pronósticos perinatales entre el ET y el EP.

Materiales y métodos

Los autores diseñaron un estudio retrospectivo cuya muestra abarcó gestantes atendidas en una institución dependiente de

la Universidad de California en San Francisco (EE.UU.). Se revisaron las historias clínicas de mujeres que hubiesen tenido un parto entre el 1 de enero de 1992 y el 31 de diciembre de 2001. Se incluyeron en el estudio aquellas que habían presentado un embarazo único, no complicado y finalizado a una EG mayor o igual a 37 semanas, y que contaran con una ECO del primer o del segundo trimestre. El propósito de los autores fue comparar las mujeres a las que se les había efectuado el primer estudio ecográfico antes de las 12 semanas (ECO12) con aquellas a las que se le había efectuado a las 13-24 semanas (ECO13-24).

La EG fue calculada en relación con la fecha estimada de parto, definida como 280 días desde la FUM con una diferencia menor de 7 días con respecto a una ECO del primer trimestre, o con una diferencia menor de 14 días con respecto a una ECO del segundo trimestre. En caso de que se constataran diferencias superiores a las mencionadas se utilizó la fecha estimada de parto determinada por la ECO más precoz.

El criterio de valoración primario fue la progresión del embarazo. Los criterios de valoración secundarios fueron la presencia o ausencia de meconio, de hemorragia posparto (pérdida sanguínea estimada superior a 500 ml en un parto vaginal o superior a 1 000 ml en un parto por cesárea abdominal), de corioamnionitis, de macrosomía fetal (peso fetal igual o superior a 4 000 g) y de un puntaje en la escala de Apgar a los cinco minutos inferior a 7. Finalmente, los autores compararon la evolución de los embarazos de más de 41 semanas con aquellos menores de 41 semanas según el momento en que se había efectuado la ECO, a los fines de dilucidar si la realización de un estudio ecográfico en forma precoz tenía influencia sobre el pronóstico perinatal.

Las variables dependientes fueron analizadas inicialmente por medio de un modelo bivariado. Posteriormente, se utilizó un modelo de regresión logística multivariado para ajustar los resultados por potenciales factores de confusión, tales como edad materna, raza, estado civil, nivel socioeconómico, grado de alfabetización, número de partos, EG al momento del primer control prenatal y año del parto. Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

La muestra en estudio contó con 7 894 pacientes. Las mujeres que se habían efectuado una ECO12 eran, en su mayoría, de 35 años o más, de raza blanca, universitarias, casadas, con un nivel socioeconómico más favorable y menos propensas a tener embarazos prolongados. En mujeres con una ECO13-24, por su parte, se observó un aumento del porcentaje de embarazos prolongados que se mantuvo cuando se ajustó el análisis estadístico por los potenciales factores de confusión, con un *odds ratio* de 1.41 en embarazos de 41 semanas (intervalo de confianza [IC] 95% 1.22-1.61) y de 1.54 en embarazos de 42 semanas (IC 95% 1.12-2.11).

Los porcentajes de algunos criterios de valoración secundarios fueron inferiores en el grupo de mujeres con ECO12 respecto del grupo con ECO13-24; por ejemplo, la

presencia de meconio (21.7% versus 23.9%, $p = 0.040$). Por otra parte, el porcentaje de maniobras de inducción a las 42 semanas también fue inferior en ese grupo (1.8% versus 2.6%, $p = 0.017$). No se observaron diferencias en el resto de los criterios de valoración secundarios. Estos hallazgos persistieron cuando se efectuó el análisis multivariado.

El riesgo de complicaciones perinatales fue notablemente mayor en embarazos cuya duración excedió las 41 semanas. De hecho, la diferencia de complicaciones perinatales fue superior en el grupo con ECO12.

Discusión

De acuerdo con los hallazgos de los autores, las gestantes que cuentan con una ECO del primer trimestre tienen menor probabilidad de que se les diagnostique un embarazo prolongado. Además, son menos propensas a que se les realice una maniobra de inducción del parto. Por otro lado, la diferencia de complicaciones perinatales es superior en este grupo de mujeres.

Estos datos respaldan lo publicado por otros investigadores que sugieren que los embarazos que sobrepasan la fecha estimada de parto tienen un pronóstico perinatal desfavorable. Según el criterio de los autores, es necesario efectuar estudios de pronóstico perinatal con una correcta determinación de la EG y fomentar en los profesionales de la salud el hábito de solicitar una ECO precoz en forma rutinaria para establecer el tiempo real de gestación, sobre todo en mujeres con FUM incierta o con antecedente de irregularidades menstruales.

Al parecer, la inducción del parto a las 41 semanas, a diferencia de la conducta expectante más allá de este período, disminuye la tasa de cesáreas abdominales y la morbilidad perinatal, como lo afirman algunas publicaciones. Sin embargo, los autores manifiestan que todavía existen dudas con respecto a la conducta adecuada en embarazos menores de 41 semanas.

Los investigadores reconocen ciertas limitaciones en este trabajo. En primer lugar, se trata de un estudio no aleatorizado en el que se identificaron varios factores de confusión. A pesar de ello, los hallazgos persistieron a pesar de que estos factores fueron analizados por medio de un modelo multivariado. Por otra parte, es posible que algunas mujeres se hubiesen realizado una ECO en otra institución y que no estuviese registrada en la historia clínica, lo que generaría un sesgo de clasificación errónea en el grupo de gestantes con ECO del segundo trimestre. Sin embargo, este error resultaría en un sesgo hacia el efecto nulo, por lo que cualquier diferencia resultaría mayor que la estimada. Si bien no se identificaron variaciones en la aplicación de las maniobras de inducción del parto en el transcurso de los años, el año de parto se tomó como potencial factor de confusión y se analizó con el modelo multivariado.

Los autores consideran que la determinación de la EG por medio de la ECO del primer trimestre disminuye la cantidad de embarazos diagnosticados como prolongados. Además, pone de manifiesto el mayor riesgo de complicaciones perinatales en aquellos que superan las 41 semanas. Este tipo de ECO permite confirmar o corregir la EG, según corresponda.

Se recomienda que los profesionales de la salud tengan precaución en todo embarazo que exceda la fecha estimada de parto. No obstante, antes de indicar una maniobra de inducción del parto a las 39-40 semanas, se requiere la realización de estudios prospectivos y aleatorizados en grandes grupos poblacionales que avalen esta conducta.

2 - Aceptación de la Vacuna contra el HPV entre Padres de Recién Nacidos y de Niños hasta Diez Años

Gillespie L, Banas D, Rome E y colaboradores

Cleveland Clinic; MetroHealth Medical Center, Cleveland, EE.UU.

[Acceptability of the Hpv Vaccine among Parents of Newborn to Ten Year Old Children]

Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology 21(2):58-58, Abr 2008

Según este estudio, la aceptación de la vacuna contra papilomavirus humano es mayor en familias de bajos recursos económicos

La aparición de la vacuna contra el papilomavirus humano (HPV) para la prevención del cáncer de cuello uterino ha generado numerosas controversias con respecto a su aplicación en ciertos sectores de la población, fundamentalmente en niños y adolescentes. Uno de los motivos del rechazo es la creencia de que esta medida promueve el inicio temprano de la actividad sexual.

Del mismo modo en que la vacuna contra el virus de la hepatitis B comenzó a aplicarse en adolescentes hasta que se autorizó su administración en niños, se espera que la vacuna contra el HPV sea aprobada en este grupo poblacional lo cual, de acuerdo con el criterio de los autores, podría proporcionar protección eficaz antes del inicio de la actividad sexual.

Este estudio evaluó el conocimiento y la conducta de padres de niños menores de diez años con respecto a la vacunación contra el HPV antes y después de la lectura de un instructivo que contenía información acerca de esta medida de prevención primaria.

Materiales y métodos

Los autores convocaron a participar del estudio a padres y tutores de niños menores de diez años que habían acudido a un centro de atención pediátrica ambulatoria, para lo cual se les entregó un folleto con información acerca de la naturaleza del estudio.

Aquellos que accedieron a participar debieron completar una encuesta con preguntas referidas a sus características demográficas, su opinión con respecto a las inmunizaciones en general, su conocimiento acerca de la vacunación contra el HPV y su opinión con respecto a la aplicación de esta medida de prevención en niños.

A continuación, se les entregó un instructivo diseñado por los Centers for Disease Control (CDC) que contenía información sobre las características del HPV y se les solicitó que completaran una nueva encuesta. Se evaluaron factores como la relación entre la aceptación de la vacuna antes y después de la lectura del instructivo por parte de los participantes, su opinión con respecto a las inmunizaciones en general, su conocimiento acerca de la vacunación contra el HPV y las razones que los motivarían a recibir vacunas.

Los análisis estadísticos fueron efectuados por medio de las pruebas de chi cuadrado, de Fisher, de Mantel-Haenszel y de McNemar.

Resultados

En el estudio participaron 61 individuos. Antes de la lectura del instructivo diseñado por los CDC, 25 estaban decididos a que sus hijos recibieran la vacuna contra el HPV, 6 habían resuelto que no la recibieran y 30 se hallaban indecisos. Aquellos que estaban decididos por una u otra conducta no cambiaron de opinión después de que se les entregó el

instructivo. Entre los indecisos, 12 se mostraron a favor de la vacunación, 15 se mostraron en contra de ésta y 3 se mantuvieron indecisos después de recibir la información disponible.

La lectura del instructivo favoreció la aceptación de la vacuna contra el HPV (41% *versus* 61%, $p < 0.001$). Antes de la lectura, el menor estrato socioeconómico ($p = 0.002$) y el menor nivel educativo de los padres ($p = 0.046$) se asociaron con una mayor aceptación de la vacuna. Después de su lectura, la creencia en la efectividad ($p = 0.027$) y en la seguridad de la vacuna ($p = 0.009$) se asoció con la efectividad de ésta. De 37 padres, 29 manifestaron que preferían que la vacuna fuese aplicada en niños en lugar de adolescentes.

Discusión

Los autores comprobaron que las familias de menores recursos económicos suelen tener una mayor aceptación de la vacuna contra el HPV, a diferencia de lo que sucede con familias que se encuentran en un estrato socioeconómico más alto, las cuales acostumbran pedir consejo a su médico antes de implementar cualquier medida de prevención en sus hijos. Por este motivo, según los investigadores, los médicos deben adaptarse a los requerimientos de cada paciente.

Por último, los autores afirman que la vacunación contra el HPV en niños, una vez que sea aprobada, debe ser tenida en cuenta para favorecer la aceptación de los padres. De este modo, una mayor cantidad de pacientes quedarían protegidos frente a los efectos nocivos del virus.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99489

3 - Evolución del Embarazo Después de Una Hemorragia Prenatal Primaria Entre las 16 y 24 Semanas de Gestación

Towers C, Burkhart A

Long Beach Memorial Women's Hospital, Long Beach, EE.UU.

[*Pregnancy Outcome after a Primary Antenatal Hemorrhage between 16 and 24 Weeks' Gestation*]

American Journal of Obstetrics and Gynecology 198(6):684-684, Jun 2008

Cuando el episodio de hemorragia ocurre por primera vez entre las 16 y 24 semanas de embarazo, el pronóstico perinatal puede ser desfavorable, sobre todo en hemorragias graves con placenta no previa.

Las hemorragias durante el embarazo son un motivo frecuente de consulta obstétrica pues generan gran incertidumbre en las gestantes, sobre todo cuando ocurren después del segundo trimestre. El origen de las hemorragias en esta etapa habitualmente es una placenta previa (PP), o bien una placenta no previa (PNP) con desprendimiento marginal o de otro tipo. Debido a que el feto no es viable antes de las 24 semanas, no se cuenta con un tratamiento específico.

En algunas publicaciones se ha analizado la asociación entre las hemorragias que ocurren antes de la viabilidad fetal y el pronóstico neonatal desfavorable. La mayoría de ellas se enfocan en la evolución de los embarazos luego de una hemorragia del primer trimestre y han informado cifras de

pérdidas en el período perinatal que oscilan entre el 5% y el 30%. Esta diferencia depende de varios factores, tales como la detección de la viabilidad fetal antes del primer episodio hemorrágico, la intensidad de este episodio, el aumento de los valores de alfa-fetoproteína en el suero materno o la detección de hematomas subcoriónicos.

Los autores manifiestan no haber hallado estudios publicados que evalúen el pronóstico perinatal en hemorragias del segundo trimestre del embarazo, específicamente aquellas que ocurren entre las semanas 16 y 24. Por lo tanto, la información que pueden aportar sobre la evolución de los embarazos es incierta cuando se presentan estas hemorragias.

El objetivo del estudio fue analizar la evolución del embarazo en gestantes cuyo primer episodio de hemorragia ocurre entre las semanas 16 y 24.

Materiales y métodos

Los autores revisaron las historias clínicas de pacientes que hubiesen sido atendidas por un primer episodio de hemorragia entre las 16 y 24 semanas de embarazo en una institución situada en la ciudad de Long Beach, California (EE.UU.) desde enero de 1991 hasta diciembre de 2002. Los criterios de exclusión fueron: antecedente de hemorragia antes de las 16 semanas de embarazo; hemorragia de origen no uterino; hallazgos compatibles con incompetencia cervical; ruptura prematura de membranas o parto pretérmino previos a la aparición de la hemorragia; anomalías incompatibles con la vida; alteraciones cromosómicas.

La edad gestacional (EG) fue definida a partir de la fecha de última menstruación y expresada en semanas completas de embarazo, con confirmación o corrección del valor obtenido por medio de un estudio ecográfico en todos los casos. Se consideró viable toda gestación que superara las 24 semanas. Una pérdida del embarazo se definió como el parto ocurrido antes de las 24 semanas o el fallecimiento del neonato antes del egreso hospitalario. El parto ocurrido entre las 24 y 37 semanas fue catalogado como parto pretérmino. Se consideró una evolución normal a todo embarazo que culminara con el parto de un neonato vivo al momento del egreso hospitalario y sin ninguna enfermedad grave.

A los fines de dilucidar si la intensidad de la hemorragia tenía alguna influencia sobre el pronóstico, las pacientes seleccionadas fueron divididas en dos grupos: uno con hemorragia grave y otro con hemorragia leve. El primero se caracterizó por presentar un sangrado cuya intensidad era igual o superior al de una menstruación, o un sangrado "activo" o "profuso" al examen inicial. El segundo, por su parte, se caracterizó por presentar un sangrado cuya intensidad era inferior al de una menstruación, o un sangrado "escaso" o "mínimo" al examen inicial. Las pacientes también se evaluaron en virtud del tipo de placenta detectada por el estudio ecográfico.

Se reunieron datos sobre las características demográficas de las pacientes, de la EG al momento del primer episodio de hemorragia, de la EG al momento del parto y la evolución del recién nacido. Las enfermedades neonatales catalogadas como graves fueron: síndrome de distrés respiratorio causado por la enfermedad de la membrana hialina, hemorragia intraventricular grado 3 o 4, enterocolitis necrotizante con requerimiento de cirugía intestinal, o retinopatía del prematuro en estadio IV o V.

En aquellos casos en que la placenta fue enviada para su examen anatomopatológico luego del parto, se puso énfasis en la búsqueda de trastornos placentarios. Los análisis estadísticos se efectuaron por medio de las pruebas de chi cuadrado, Fisher y t de Student. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado significativo.

Resultados

La muestra en estudio contó con 128 pacientes. Se constataron 13 casos de hemorragia leve con PP y 17 de hemorragia leve con PNP. Debido a que estos dos grupos no mostraron diferencias estadísticas con respecto a la evolución del embarazo, los autores decidieron analizarlos en forma combinada. Asimismo, se constataron 36 casos de hemorragia grave con PP y 62 de hemorragia grave con PNP. La única diferencia estadísticamente significativa entre las pacientes con PP y aquellas con PNP fue que el primer grupo abarcó mujeres de mayor edad, con un mayor porcentaje de multíparas.

La probabilidad de tener una evolución normal fue de 87% en las hemorragias leves (intervalo de confianza [IC] del 95%, 70%-96%), 67% en las hemorragias graves con PP (IC 95%, 53%-81%) y 35% en las hemorragias graves con PNP (IC 95%, 23%-47%).

La tasa de mortalidad perinatal (TMP) fue definida como el número de muertes prenatales + el número de muertes neonatales por cada mil neonatos vivos. En el estudio, los autores constataron 38 casos de muertes perinatales, correspondientes a una TMP global de 297 por mil. Al analizarla según la intensidad de la hemorragia y el tipo de placenta, la TMP fue de 33 por mil en los casos leves, de 167 por mil en los casos graves con PP y de 500 por mil en los casos graves con PNP.

Se halló un hematoma subcoriónico en cinco pacientes, de las cuales dos tuvieron un parto antes de las 24 semanas, una presentó un parto pretérmino con feto vivo y dos tuvieron un parto a término. Con excepción de dos casos, se administraron corticoides en cada parto ocurrido entre las 24 y 34 semanas.

Cuando se dividió el período estudiado en intervalos de dos semanas, no se observaron diferencias con respecto a la evolución en ninguno de los tres grupos de pacientes. Cuando se lo dividió en intervalos de cuatro semanas, tampoco se detectaron diferencias. En el grupo con hemorragia grave y PNP, 29 mujeres habían sufrido el primer episodio entre las 16 y 20 semanas y 15 de ellas tuvieron su parto antes de las 24 semanas; las 33 restantes habían presentado el primer episodio entre las 20 y 24 semanas y 11 de ellas tuvieron su parto antes de las 24 semanas, pero este hallazgo no fue estadísticamente significativo ($p = 0.2$).

De las 49 pacientes con diagnóstico de PP, 44 tuvieron su parto después de las 24 semanas. De estas últimas, 23 tenían PP oclusiva total cuando ocurrió el primer episodio de hemorragia y 3 se habían resuelto al momento del parto, en comparación con las 21 restantes que tenían PP oclusiva parcial o PP marginal cuando ocurrió el primer episodio de hemorragia, de los cuales 10 se habían resuelto al momento del parto ($p = 0.01$).

El examen anatomopatológico de la placenta fue efectuado en 57 de los 79 casos de PNP y, en cada muestra, se descubrieron depósitos de fibrina compatibles con sangrados de larga evolución. Solamente 21 de los 49 casos de PP fueron examinados y se encontraron signos de sangrado de larga evolución en 4 muestras.

En las pacientes con PP se recurrió a los antecedentes clínicos para evaluar factores de riesgo de desprendimiento placentario, pero éstos sólo se detectaron en dos mujeres, una con hipertensión arterial controlada y otra con un examen toxicológico compatible con el consumo de anfetaminas. Sin embargo, los autores reconocen que no fue posible realizar una evaluación más precisa debido a que los exámenes toxicológicos y hematológicos habían sido efectuados en un escaso número de pacientes.

Discusión

Cuando el episodio de hemorragia ocurre por primera vez entre las 16 y 24 semanas de embarazo, el pronóstico

perinatal puede ser desfavorable, sobre todo en hemorragias graves con PNP. Las pacientes con PP parecen tener un mejor pronóstico porque algunos de estos episodios se resuelven antes del parto, especialmente en los casos de PP oclusiva parcial y PP marginal, y porque la hemorragia depende de la localización de la placenta y no necesariamente de su adherencia a la pared uterina.

La mayor TMP registrada en este estudio, comparada con otros que incluyeron gestantes con hemorragias durante el primer y segundo trimestre, parece sugerir que debe distinguirse entre el episodio que se inicia en el segundo trimestre y aquel que comienza en el primer trimestre y se mantiene a lo largo del segundo.

A diferencia de otros estudios, los autores tuvieron en cuenta la evolución neonatal hasta el egreso hospitalario ya que, según su criterio, la morbilidad a largo plazo aporta valiosa información aparte de las muertes neonatales.

Para evitar inconvenientes en la estimación de la intensidad de la hemorragia, los investigadores tomaron en cuenta la propia percepción de las pacientes a partir de su menstruación normal. Esta forma de medición es factible en la práctica clínica y puede ser utilizada por otros estudios con fines comparativos.

No se pudo determinar la influencia de la hemorragia subcoriónica en la evolución del embarazo, ya que no se contó con una cantidad suficiente de casos. Por otra parte, se desconoce si existe diferencia entre la cantidad de episodios de sangrado con respecto a la evolución del embarazo, y el motivo por el cual hubo pocos casos de hemorragia leve.

Aunque los autores no notaron diferencias al analizar los datos por intervalos, parece lógico afirmar que, cuanto más cerca del comienzo de la viabilidad fetal se produzca la hemorragia, mayores serán las probabilidades de que el embarazo evolucione favorablemente. No obstante, consideran que se requieren estudios de mayor tamaño que involucren a varias instituciones para responder este interrogante.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/99551

4 - Acción de los Inhibidores de la Aromatasa en el Tratamiento del Leiomioma Uterino en Pacientes Perimenopáusicas

Hilário S, Bozzini N, Borsari R, Baracat E

University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brasil

[Action of Aromatase Inhibitor for Treatment of Uterine Leiomyoma in Perimenopausal Patients]

Fertility and Sterility 91(1):240-243, Ene 2009

En las mujeres perimenopáusicas, el anastrozol se asocia con una reducción importante del volumen de los leiomiomas uterinos. Además, controla los síntomas asociados.

El leiomioma uterino (LU), el tumor más frecuente del tracto genital femenino, es consecuencia de la expansión clonal de las células del miometrio. El tratamiento incluye el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH) con el objetivo de controlar los síntomas menstruales y reducir el volumen del tumor. Sin embargo, la medicación induce rápidamente hipogonadismo hipogonadotrófico con

amenorrea, disminución del tamaño del útero y manifestaciones clínicas atribuibles al hipoestrogenismo.

Los LU presentan niveles altos de estrógenos, similares a los que se observan en los tejidos estimulados con hormonas esteroideas. De hecho, las células del tejido miomatoso producen estrógenos de manera tal que su crecimiento está, en parte, regulado por el propio tumor. La actividad elevada de la aromatasa es responsable de la producción de estrógenos por el tejido tumoral. El anastrozol es un inhibidor de la aromatasa de tercera generación y altamente selectivo ya que no afecta la síntesis de cortisol o de aldosterona. Tampoco se asocia con síntomas androgénicos, progestacionales ni estrogénicos, por ejemplo, aumento del peso, acné, hipertricosis o dislipidemia. El inhibidor de la aromatasa ofrece varias ventajas en comparación con los análogos de la GnRH. Por ejemplo, en el LU se suprime por completo la síntesis de estrógenos mientras que en el ovario la supresión es parcial, de manera tal que los efectos sistémicos asociados con la privación estrogénica son menores. En este estudio, los autores analizaron la posibilidad de tratamiento de los LU con un inhibidor de la aromatasa en mujeres premenopáusicas.

Materiales y métodos

Se reclutaron 20 enfermas asistidas en la *University of Sao Paulo Medical School*. Las pacientes tenían entre 35 y 45 años, no deseaban quedar embarazadas en el futuro inmediato y presentaban un LU de más de 300 cm³. La concentración de FSH debía ser inferior a 15 mUI/l entre los días 1 y 3 del ciclo menstrual. Las enfermas debían referir síntomas específicos: hipermenorrea, dismenorrea o menorragia.

Las mujeres tenían 37.3 años en promedio y presentaban un índice de masa corporal de 26.7 kg/m² en promedio. Las pacientes recibieron 1 mg de anastrozol, que debían ingerir una vez por día, en la segunda fase del ciclo menstrual. Las enfermas fueron controladas cada 15 días para comprobar el uso correcto de la medicación y para registrar posibles efectos adversos asociados. También se controlaron los síntomas del LU.

Las pacientes fueron sometidas a ecografía pelviana al inicio del tratamiento (T1), a los 30 días (T2) y a los 90 días (T3). Todos los estudios se efectuaron con el mismo equipo. Se determinaron los niveles de estradiol, FSH, androstenediona y testosterona en T1, T2 y T3, en el primero, segundo y tercer día del ciclo menstrual. Los síntomas –volumen menstrual, duración de la menstruación y dismenorrea– se evaluaron en una escala de 3 puntos (1 = ausente; 3 = muy importante). En el análisis estadístico se aplicó la prueba no paramétrica de Friedman.

Resultados

Al mes (T2) y al final del tratamiento (T3), el volumen del LU fue significativamente menor que el registrado al inicio (T1) ($p = 0.017$ y $p = 0.002$, respectivamente). Sin embargo, no se registraron diferencias significativas en este parámetro entre T2 y T3. Entre T1 y T2, el LU se redujo en un 4.55% mientras que entre T1 y T3, la reducción promedio fue de 9.32%. En 5 pacientes, la reducción superó el 20% (llegó hasta un 31%). Los niveles de la FSH no se modificaron sustancialmente durante el tratamiento; en todas las pacientes se registraron valores correspondientes a los de la premenopausia. La concentración sérica de estradiol luego lo nombra al dosaje no difirió significativamente entre T1 y T3. Se comprobó una disminución significativa en el puntaje sintomático entre los 3 periodos analizados ($p = 0.001$). No se observaron cambios importantes en los niveles de la androstenediona y de la testosterona, entre T1 y T3.

Discusión

En este estudio, el tratamiento con anastrozol (1 mg por día durante 12 semanas) se acompañó de una reducción

promedio del 9.3% en el volumen del LU. La terapia no indujo cambios importantes en los niveles séricos de estradiol o de FSH pero se asoció con una mejoría sintomática marcada. La principal ventaja de este tratamiento en comparación con los análogos de la GnRH tiene que ver con la ausencia de hipoestrogenismo sistémico, tal vez en asociación con la dosis muy baja utilizada, insuficiente para inhibir la producción de estradiol en el ovario, el principal sitio de acción de la aromatasa. Debido a que los inhibidores de la aromatasa no ocasionan hipoestrogenismo sistémico, no aparecen los efectos adversos característicos asociados con la privación de estrógenos. El control de los síntomas menstruales ocurrió muy rápidamente, antes de que se registrara una disminución en el tamaño del tumor; este fenómeno sugiere que el inhibidor de la aromatasa actúa en el endometrio. Este efecto también se observó en pacientes con endometriosis o con cáncer de endometrio. El tratamiento comenzó en la segunda fase del ciclo menstrual para evitar la hiperestimulación ovárica. De hecho, algunos trabajos recientes sugirieron que los inhibidores de la aromatasa administrados entre el tercer y el séptimo día del ciclo menstrual pueden inducir un crecimiento folicular excesivo. Por su parte, el uso durante más de 14 días se acompaña de anovulación. Los expertos señalan que la dosis que se utilizó en la investigación actual es semejante a la que se emplea para el tratamiento del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Es posible que dosis más altas se asocien con un efecto mayor aun. Un grupo demostró la seguridad de la terapia con dosis 10 veces superiores a las utilizadas en esta ocasión. En conclusión, el anastrozol se asocia con una reducción importante del volumen del LU en mujeres premenopáusicas. Además, controla los síntomas asociados con la patología sin que se produzcan modificaciones en los niveles séricos de estradiol, de FSH, de androstenediona o de testosterona. Futuros estudios serán de gran ayuda para corroborar los resultados observados, afirman por último los expertos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/103560

5 - Inflamación Materna Versus Fetal y Síndrome de Distrés Respiratorio: Estudio de 10 Años en una Cohorte Hospitalaria

Lahra M, Beeby P, Jeffery H

Royal Prince Alfred Hospital, Camperdown, Australia

[*Maternal Versus Fetal Inflammation and Respiratory Distress Syndrome: A 10-Year Hospital Cohort Study*]

Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition 94(1):13-16, Ene 2009

La inflamación del corion y del amnios y la vasculitis umbilical reducen significativamente el riesgo de síndrome de distrés respiratorio neonatal.

La respuesta inflamatoria materna y fetal que surge durante una infección intrauterina se asocia con consecuencias favorables y desfavorables. Estas últimas incluyen la muerte intrauterina, el nacimiento pretérmino, el daño fetal neurológico y la sepsis neonatal. Por el contrario, la inflamación intrauterina podría disminuir el riesgo de aparición del síndrome de distrés respiratorio neonatal (SDRN)

que afecta principalmente a los recién nacidos con menos de 32 semanas de gestación.

La inflamación intrauterina suele ser clínicamente asintomática; se la diagnostica por el examen histológico posnatal de la placenta, de las membranas y del cordón umbilical. La reacción inflamatoria suele ser consecuencia de una infección ascendente del tracto genital inferior. En un estudio previo en 3 928 recién nacidos prematuros, los autores mostraron una relación inversa entre la incidencia de inflamación y la edad de gestación: 66% en los recién nacidos entre las semanas 20 y 24 y 16% en los que nacieron en la semana 34. La incidencia global de inflamación del corion y del amnios (ICA) fue del 31%, un valor que indica que la complicación es frecuente en los recién nacidos pretérmino. El mismo estudio reveló que en los niños nacidos entre las semanas 20 y 34, entre 1991 y 1999, la presencia de vasculitis umbilical se asoció con la supervivencia precoz (hasta los 28 días de vida) después de completadas las 25 semanas de gestación. En opinión de los autores, este efecto favorable obedecería a las modificaciones fetales que se han descrito en asociación con la inflamación intrauterina. Asimismo, es posible que la vasculitis umbilical (como marcador de inflamación fetal) se asocie con un riesgo más bajo de SDRN en comparación con la inflamación aislada del corion y del amnios (como marcador de inflamación materna). En este estudio, los autores analizaron esta hipótesis en un grupo de recién nacidos antes de la semana 30 de gestación.

Métodos

El estudio se llevó a cabo en el *Royal Prince Alfred Hospital* (RPAH) de Australia. Los autores recuerdan que el RPAH es un centro de derivación de alta complejidad y el hospital escuela de la Universidad de Sydney. La investigación abarcó todos los recién nacidos antes de la semana 30, internados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) entre 1992 y 2001. Este grupo de recién nacidos representa una población con un riesgo particularmente elevado de presentar SDRN, añaden los expertos.

La base electrónica *Obstetric Information Service* (OIS) aportó datos demográficos y clínicos. En ella se incluye la información relacionada con todos los nacimientos desde 1990. La edad gestacional se conoció por ecografía o se calculó a partir de la fecha de la última menstruación. El SDRN se diagnosticó en presencia de los siguientes parámetros: aumento del distrés respiratorio, mayor demanda de oxígeno o necesidad de asistencia ventilatoria mecánica desde las primeras 6 horas de vida en combinación con hallazgos radiológicos sugestivos.

El estudio de la placenta se realizó con el método semicuantitativo descrito por Benirshke que incluye la evaluación de la placenta, de las membranas extraplacentarias y del cordón umbilical. Los autores recuerdan que en su institución, el estudio histológico se realiza rutinariamente en todos los nacimientos pretérmino (antes de la semana 37 de gestación) y en los recién nacidos muertos. Los recién nacidos se consideraron pequeños para la edad gestacional (PEG) cuando el peso en el momento del nacimiento estuvo por debajo del percentilo 10.

En el análisis estadístico se aplicaron la prueba de la *t*, de chi cuadrado o de Fisher. Se efectuó un análisis multivariado para determinar el efecto de la histología placentaria sobre la incidencia del SDRN después de considerar diversos factores perinatales. Las variables incluidas fueron la edad gestacional, el sexo, el peso al nacer, los nacimientos múltiples, un puntaje APGAR de menos de 4 al minuto, la presencia de hipertensión inducida por la gestación y el tratamiento materno con esteroides, entre otras.

Resultados

Durante el período analizado se registraron 48 992 nacimientos; el índice de nacimientos pretérmino en dicho período fue del 11%. Un total de 766 niños nacieron antes de la semana 30 y fueron internados en la UCIN; en 724 de ellos (94.5%) se dispuso de estudio placentario: 552 nacimientos únicos y 172 nacimientos múltiples. La edad gestacional promedio de la cohorte fue de 27.1 semanas. El 93.6% de las madres habían recibido corticoides antes del parto.

El 19.1% (138 de 724) de los recién nacidos tuvo indicios de infección materna (ICA aislada) y el 30.2% (n: 219) presentó infección materna e inflamación fetal. La incidencia de ICA –con vasculitis umbilical o sin ella– fue del 49.3% (357 de 724). La frecuencia de ICA se relacionó inversamente con la edad gestacional; osciló entre el 75% en los recién nacidos en la semana 23 de la gestación y el 33.3% en los que nacieron con 29 semanas. No se registró ningún caso de vasculitis umbilical en ausencia de ICA.

El 14.1% (102 de 724) de las madres presentó hipertensión inducida por la gestación; el 4.8% de ellas tuvo indicios de ICA con vasculitis umbilical o sin ella; una cifra estadísticamente distinta de la observada en el resto de la cohorte (56.6%). El 63.9% de las mujeres tuvo trabajo de parto; el 62% presentó ICA con o sin vasculitis umbilical en comparación con el 26.8% en las mujeres sin trabajo de parto.

Se comprobó una correlación significativa entre la presencia de SDRN y la ausencia de ICA con vasculitis umbilical o sin ella ($p < 0.001$). Asimismo, se observó una diferencia significativa en la proporción de hallazgos placentarios en niños PEG o en las gestaciones múltiples. En cambio, no se encontró asociación con la dosis prenatal de esteroides, con el sexo o con el puntaje APGAR en el minuto 1.

Se diagnosticó SDRN en el 62.8% de los recién nacidos (455 de 724). En el modelo univariado se consideraron los siguientes factores: la hipertensión inducida por la gestación, la edad gestacional (en semanas), el puntaje APGAR inferior a 4 puntos al minuto de vida, la ICA y la vasculitis umbilical. Los *odds ratios* (OR) ajustados por la ICA (OR de 0.49) y la ICA con vasculitis umbilical (OR de 0.23) confirman la teoría de que ambas situaciones se relacionan inversamente con el riesgo de SDRN.

Por el contrario, la hipertensión inducida por la gestación, el embarazo múltiple y el puntaje APGAR por debajo de 4 al minuto elevaron considerablemente el riesgo de SDRN (OR de 2.37, 1.83 y 1.59, respectivamente).

Discusión

Este es el primer estudio que analiza la relación entre la inflamación materna y fetal y el riesgo de SDRN en una población de recién nacidos con riesgo elevado. El modelo multivariado reveló que la ICA y la ICA con vasculitis umbilical se asocian con una reducción marcada del riesgo de SDRN; la ICA con vasculitis umbilical confirió más protección que la ICA aislada.

El riesgo elevado de SDRN en las mujeres con hipertensión inducida por la gestación también se observó en trabajos anteriores; los mecanismos que intervienen todavía no se comprenden por completo. En el estudio actual, se registró un índice muy bajo de inflamación intrauterina en las pacientes con hipertensión, en comparación con las mujeres sin hipertensión inducida por la gestación (4.8% y 56.6%, respectivamente). Por su parte, el aumento del riesgo de SDRN en los embarazos de mellizos o trillizos coincide con observaciones previas.

Este estudio se realizó en una única institución, un hecho que representa una limitación importante; sin embargo, añaden los expertos, incluyó un amplio grupo de nacimientos con un porcentaje muy elevado de estudios histológicos

completos. La ICA y la vasculitis umbilical son entidades esencialmente subclínicas; por lo general no se diagnostican hasta después del nacimiento. Los resultados de esta investigación confirman el papel de la ICA y de la vasculitis umbilical en la evolución de los neonatos, en términos del riesgo de aparición del síndrome de distrés respiratorio. Además, ponen de manifiesto la importancia de la respuesta inflamatoria como un factor predictivo de evolución y del estudio histológico de la placenta en los recién nacidos pretérmino, señalan finalmente los autores.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103565

6 - Infección por *Chlamydia trachomatis* en las Mujeres con Infertilidad Secundaria

Malik A, Jain S, Hakim S y colaboradores

Aligarh Muslim University, Aligarh, India

[*Chlamydia Trachomatis Infection in Women with Secondary Infertility*]

Fertility and Sterility 91(1):91-95, Ene 2009

El enzimoimmunoensayo para la detección de IgG contra la bacteria y del antígeno bacteriano sería una alternativa útil a la histerosalpingografía.

La infección por *Chlamydia trachomatis*, la infección más frecuente de transmisión sexual, es causa de uretritis, enfermedad inflamatoria pelviana (EIP), embarazo ectópico e infertilidad tubaria. El aumento de la incidencia de la EIP en las últimas décadas se correlaciona con el incremento de la infertilidad tubaria en los años más recientes. Por su parte, añaden los autores, la EIP asociada con la infección por *C. trachomatis* es la causa de infertilidad y de complicaciones obstétricas que mejor se puede evitar. En este estudio se determinó la prevalencia de infección por *C. trachomatis* entre las mujeres con infertilidad secundaria en el norte de la India. La infección pasada se estableció en presencia de anticuerpos IgG (mediante enzimoimmunoensayo [ELISA]) mientras que la infección actual se identificó con cultivo y con la detección del antígeno por ELISA. En el trabajo se evaluó el papel de la infección pasada y actual en la infertilidad.

Materiales y métodos

Las 40 participantes eran asistidas por infertilidad secundaria en el *Jawaharlal Nehru Medical College*, Aligarh, India. Las pruebas ovulatorias eran normales y la biopsia de endometrio no revelaba hallazgos específicos. Los estudios del esperma de las parejas también eran normales. Se excluyó la tuberculosis como causa de la infertilidad porque dicha infección es endémica en la región, señalan los expertos.

El grupo control estuvo integrado por 30 mujeres embarazadas de la misma edad y sin síntomas ni manifestaciones ginecológicas. El estudio se llevó a cabo entre 2003 y 2004. La infertilidad secundaria se definió como la incapacidad de concebir después de un año o dos de mantener relaciones sexuales sin protección; además, uno o

los dos progenitores habían tenido hijos con anterioridad. Todas las pacientes fueron sometidas a histerosalpingografía (HSG); las mujeres con síntomas compatibles con EIP, con secreción mucopurulenta o con dolor en la región ovárica recibieron tratamiento con antibióticos. La HSG se realizó cuando los síntomas desaparecieron. Se estableció infertilidad tubaria en las pacientes con oclusión de ambas trompas en la HSG.

Durante el período del estudio se evaluaron 96 mujeres con infertilidad secundaria, 40 de ellas formaron la muestra de análisis. Treinta presentaban síntomas sugestivos de infección del tracto urogenital mientras que las 10 restantes no tenían manifestaciones clínicas. Se consideraron positivas las muestras de suero con IgG anti *C. trachomatis* en un título superior a 1:320. Se tomaron muestras endocervicales para el cultivo y para la detección antigénica, con especial cuidado para no tocar la mucosa vaginal. La técnica del cultivo en la línea celular McCoy siguió las pautas del *National Centre for Cell Culture and Science*, Pune, India. Los cultivos se mantuvieron a 37°C durante 48 a 72 horas. Los cuerpos de inclusión se visualizaron después de la coloración con Giemsa; se calcularon las unidades formadoras de inclusiones.

Resultados

La edad promedio de las 40 pacientes evaluadas fue de 26.4 años mientras que la de las mujeres del grupo control fue de 25.4 años. El 40% (n: 16) de las primeras tenía entre 26 y 30 años, el 25% (n: 10) tenía entre 31 y 35 años. Siete pacientes tenían entre 36 y 40 años, una estaba en la categoría de 18 a 20 años y 6 tenían entre 21 y 25 años.

El 72.5% tenía un hijo vivo el 17.5% tenía dos hijos y el 10% no tenía hijos vivos. El 45% de ellas presentaba antecedente de "complicaciones obstétricas" –parto de un niño muerto, abortos habituales, abortos recurrentes espontáneos y pérdida de embarazos. Se detectó IgG contra *C. trachomatis* (infección pasada) en 22 mujeres (55% de la muestra) con infertilidad secundaria en comparación con 2 participantes (6.7%) del grupo control ($p < 0.001$). En el 72.7% (16 de 22) hubo indicios de obstrucción tubaria en la HSG. Si se tiene en cuenta que este hallazgo es un buen parámetro predictivo de infertilidad, la serología positiva tuvo una sensibilidad del 72.7% y una especificidad del 77.7% en el diagnóstico de infertilidad.

Diez pacientes (45.4%) de las 22 con serología positiva también presentaron indicios de infección activa. Si se considera que el cultivo positivo para *C. trachomatis* es la prueba estándar en este sentido, la detección del antígeno por ELISA se asoció con una sensibilidad y una especificidad del 80% y del 90%, respectivamente, con un valor predictivo positivo del 72.7% y un valor predictivo negativo del 93.1%.

La infección pasada por *C. trachomatis* fue más frecuente en el grupo de mujeres de 26 a 35 años. En el 72.7% de los casos, la infertilidad llevaba entre 4 y 6 años.

La mayoría de las mujeres tuvo síntomas; el 77.2% de las pacientes con infección pasada presentó IgG elevada, un fenómeno que sugiere una cierta correlación entre el aumento de la IgG y las manifestaciones clínicas. La EIP y la secreción mucopurulenta fueron los hallazgos clínicos más frecuentes ($p < 0.001$). El 94.1% de las enfermas tenía antecedente de complicaciones obstétricas; el 43.7% tenía abortos recurrentes en el primer trimestre; el 37.5% tenía historia de 2 abortos en el segundo trimestre y el 18.75% refería muerte intrauterina. Tres de las 18 pacientes sin IgG presentaron infección activa. En 4 de estas 18 enfermas, la HSG fue positiva.

Discusión

El mayor índice de infección por *C. trachomatis* se correlaciona significativamente con el incremento de la

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

frecuencia de infertilidad secundaria en muchos países. El 55% de las mujeres de este estudio tenía infección pasada y el 45.4%, infección actual. El 72.7% de las enfermas con anticuerpos IgG presentaba infertilidad tubaria. Este hallazgo, añaden los expertos, sugiere que en los países con escasos recursos sanitarios, la serología podría reemplazar a la HSG en la identificación de la obstrucción tubaria. Un estudio previo reveló que la incidencia de infección por *C. trachomatis* es más común en las mujeres con infertilidad secundaria, en comparación con las pacientes con infertilidad primaria. Tal vez, añaden los expertos, esta diferencia esté relacionada con un período más prolongado de actividad sexual en las pacientes con infertilidad secundaria, una situación que eleva el riesgo de exposición al germen. La prevalencia de infección actual en un número sustancial de pacientes con indicios de infección pasada sugiere que la infección recurrente es un hecho habitual. Las infecciones repetidas – y no los episodios aislados – ocasionarían salpingitis, obstrucción tubaria e infertilidad secundaria, una asociación que ha sido demostrada en una investigación anterior.

Los hallazgos del estudio actual sugieren que en las mujeres con infertilidad secundaria debe evaluarse la infección actual y pasada por *C. trachomatis* ya que el riesgo de infertilidad se elevaría con las recurrencias.

Según los expertos, la detección de IgG por ELISA es un procedimiento eficaz, rápido y no invasivo que permite identificar indirectamente la presencia de obstrucción tubaria. Además, sería más fácil de hacer en los países con bajos recursos económicos en los cuales a menudo no es posible efectuar HSG. Por su parte, la búsqueda del antígeno por ELISA sería útil para identificar infección actual, con un rendimiento similar al que se obtiene con el cultivo y con el estudio de fluorescencia directa. La infección por *C. trachomatis* debería investigarse en todas las mujeres con antecedentes de complicaciones obstétricas ya que el tratamiento adecuado puede mejorar la evolución. En opinión de los especialistas, la conducta más apropiada consistiría en la detección de IgG y del antígeno y no el tratamiento de todas las enfermas con infertilidad secundaria o con IgG positiva contra la bacteria, especialmente si se tiene en cuenta la importancia del uso racional de los antibióticos. Sin embargo, en los países de bajos recursos también parece razonable indicar el tratamiento en todas las mujeres con serología positiva, a pesar de no disponer de los resultados antigénicos. Cuando existen complicaciones tácticas para realizar un estudio completo, el tratamiento de todas las enfermas con infertilidad secundaria podría representar una opción válida a seguir. En cambio, cuando es posible, las pacientes con IgG positiva pero sin antígeno deberían ser derivadas a centros especializados mientras que todas las enfermas con antígeno positivo deberían recibir tratamiento con antibióticos, independientemente de la serología. Seis meses después debería intentarse la concepción. Debido a que el estudio serológico se asocia con un rendimiento similar al de la HSG, el primero sería de elección porque no es invasivo y porque ocasiona pocos inconvenientes a la enferma. En conclusión, el ELISA para la detección de antígeno y anticuerpo es un abordaje rentable y eficaz para la identificación de la infección por *C. trachomatis* y para iniciar rápidamente el tratamiento. No obstante, la utilidad de estos procedimientos tiene mucho que ver con la prevalencia de la infección en cada región en particular. Los estudios a mayor escala serían de gran valor clínico y epidemiológico, concluyen los autores.

Los hallazgos del estudio actual sugieren que en las mujeres con infertilidad secundaria debe evaluarse la infección actual y pasada por *C. trachomatis* ya que el riesgo de infertilidad se elevaría con las recurrencias.

7 - Revisión Sistemática de la Asociación entre la Lactancia y el Cáncer de Mama

Yang L, Jacobsen K

George Mason University, Fairfax, EE.UU.

[A Systematic Review of the Association Between Breastfeeding and Breast Cancer]

Journal of Women's Health 17(10):1635-1645, Dic 2008

En base a los trabajos publicados hasta el momento no hay pruebas concluyentes acerca de un efecto protector de la lactancia contra el cáncer de mama.

Se ha postulado que la lactancia reduciría el riesgo de cáncer de mama (CM) al facilitar la diferenciación de las células mamarias y reducir la cantidad de ciclos ovulatorios.

Se considera que tanto el embarazo como la lactancia contribuyen a la diferenciación del tejido mamario y este ocurre principalmente durante el primer embarazo a término, en especial si la primípara es una adulta joven. En el caso de las núlparas, la mayoría del tejido lobular ductal terminal está indiferenciado y presenta mayor riesgo de malignización. La etapa temprana del embarazo se caracteriza por el crecimiento, la ramificación y elongación de los ductos, así como por la formación de nuevos. Más tarde aparece la secreción láctea y el amamantamiento prolonga la duración de este período secretor.

La reducción en la cantidad de ciclos ovulatorios disminuye la exposición tisular a los estrógenos y la progesterona y, así, a los cambios que ocurren en el tejido mamario durante la fase lútea del ciclo menstrual. Esto conllevaría un descenso en el riesgo de CM. Otras hormonas también pueden influir sobre este riesgo, como la prolactina, al estimular el desarrollo de la glándula mamaria.

Los estudios epidemiológicos realizados hasta el momento no coinciden en demostrar un efecto protector de la lactancia frente al CM; la revisión más completa según los autores incluyó 36 trabajos disponibles en Medline publicados entre 1966 y 1988, cuyos hallazgos resultaron contradictorios; en su mayoría se trató de estudios de casos y controles. En algunos de estos trabajos se señaló una relación inversa entre la lactancia y el riesgo de CM.

Los autores de este artículo realizaron una revisión sistemática de los estudios publicados entre 1999 y 2007 para investigar la existencia de nuevos datos acerca de esta relación.

Material y métodos

Los términos usados para la búsqueda fueron "amamantamiento" o "lactancia" y "neoplasias mamarias". Se revisaron los estudios realizados en seres humanos y publicados entre el 1 de enero de 1999 y el 31 de diciembre de 2007, ingresados a PubMed hasta el 15 de marzo de 2008. No se incluyeron editoriales, cartas al editor, informes de casos, normativas, comentarios, revisiones o metanálisis. De los 123 trabajos encontrados se excluyeron 65 por referirse a la lactancia y al CM en relación con otras variables pero no entre sí; 4 porque la detección del CM tuvo lugar durante la lactancia, 10 que versaban sobre carcinoma ductal *in situ* y relativos a poblaciones especiales como mujeres con factores genéticos de riesgo para CM, y 13 por basarse en muestras con menos de 20 participantes, con lo que quedaron 31 estudios para su análisis.

Resultados

Esta revisión sistemática detectó 30 estudios de casos y controles y 1 de cohortes que cumplieron con los criterios de

búsqueda de los autores, aunque este último informó *rate ratios* en lugar de *odds ratios* (OR) como los demás. Los países donde se desarrollaron los estudios analizados fueron Brasil, China, Colombia, Egipto, Alemania, Islandia, Indonesia, Israel, Italia, Malasia, México, Nigeria, Pakistán, Sudáfrica, Corea del Sur, Suecia, Turquía y EE.UU.

En 26 de los 31 estudios se informó acerca de la prevalencia de la lactancia; en los países de mayores ingresos (Alemania, Italia, Islandia, Israel, Corea del Sur, Suecia y los EE.UU.) hubo menor frecuencia de lactancia; en las mujeres con partos previos, el promedio fue del 66.1% en estos países y del 85.6% en los de bajos y medianos ingresos. Al considerar tanto a las mujeres multiparas como a las nulíparas, los porcentajes fueron de 60.7% y 79.1% respectivamente. Lo esperable hubiese sido encontrar una menor tasa de CM en los países con mayor frecuencia de lactancia, pero no se detectó ninguna tendencia que relacionara el amamantamiento con las estimaciones puntuales de los OR para presencia o ausencia de lactancia y CM. Sin embargo, los autores señalan que no pudo analizarse la relación entre tasas de lactancia y de incidencia de CM ya que los estudios de casos y controles no calculaban la incidencia de enfermedad.

En 27 de los 31 estudios se calcularon los OR para la presencia o ausencia de lactancia y CM; sólo en 11 se detectó una asociación protectora significativa. En los 24 trabajos en los que se informaron por separado los OR de mujeres multiparas, sólo 10 encontraron una asociación significativa entre lactancia y CM. Ocho estudios de casos y controles presentaron los OR en base a todas las participantes, multiparas o nulíparas, lo que implica que las nulíparas se agruparon con mujeres multiparas que no habían amamantado. Esto podría aumentar involuntariamente el efecto aparentemente protector de la lactancia al asociar sus efectos con los propios del embarazo, respecto del CM; aun así, sólo 4 de los 8 hallaron una asociación significativa entre lactancia y CM.

En 24 de los 31 trabajos analizados se evaluó la relación entre la duración de la lactancia y el riesgo de CM; en 13 de ellos se señaló un efecto protector en relación con la duración, pero como ésta no fue categorizada resulta difícil comparar los resultados entre sí, o saber si una mayor duración de la lactancia provee algún grado adicional de protección contra el CM.

En 8 trabajos se analizó el efecto protector de la lactancia en las mujeres posmenopáusicas. Cuatro de ellos no encontraron una asociación significativa entre el antecedente de amamantamiento y el riesgo de CM, ni en mujeres posmenopáusicas ni premenopáusicas; dos señalaron la lactancia como protectora en ambos grupos (en 1 de éstos, sólo con > 5 años de lactancia); uno detectó esta protección únicamente en las posmenopáusicas y otro, sólo en las premenopáusicas. Evidentemente no hay suficientes datos que sugieran una influencia de la menopausia sobre la relación entre lactancia y CM.

Discusión

Los trabajos incluidos en esta revisión sistemática no alcanzaron a demostrar una asociación significativa entre la ausencia o presencia de lactancia y el riesgo de CM. Si bien otras revisiones y metanálisis hallaron un modesto efecto protector, en ninguno de ellos se alcanzaron niveles estadísticamente significativos. De hecho, en la revisión mencionada en la introducción, la mayoría de los estudios incluidos hallaron un efecto protector muy débil o nulo.

Alrededor de la mitad de los trabajos incluidos en esta revisión mostraron que cierta duración acumulada de tiempo de lactancia proveía algún efecto protector contra el CM.

Generalmente, los trabajos que sugieren una asociación entre lactancia y reducción del riesgo de CM, se enfocan más en la extensión del período de amamantamiento que en su sola presencia. Se señala como ejemplo un metanálisis de 47 estudios realizados en 30 países que estimaron que el riesgo de CM se reducía en un 4.3% por cada 12 meses de lactancia. Esto, sin embargo, no se confirma en otros trabajos, como es el caso de la revisión mencionada en la introducción de este artículo.

Una de las dificultades de comparar estudios acerca de la relación entre la duración acumulada de la lactancia y su efecto real sobre el riesgo de CM es la falta concordancia en los períodos utilizados, que pueden variar de 6 meses a 3 años. Esto entorpece la interpretación de los posibles mecanismos biológicos que mediarían esa protección.

Otra dificultad al tratar de analizar la relación entre la lactancia y el riesgo de CM es, por ejemplo, la consideración del período posmenopáusico; algunos estudios previos han postulado que la protección brindada por la lactancia sólo se observa en las mujeres premenopáusicas. En esta revisión sistemática los autores no encontraron pruebas suficientes de que las participantes premenopáusicas se beneficiaran en mayor medida de la protección asociada a la lactancia en comparación con las posmenopáusicas que habían amamantado, pero no pueden extraerse conclusiones definitivas a este respecto dado el número reducido de trabajos que analizaron en forma separada estas dos poblaciones.

En los estudios epidemiológicos deben evaluarse los posibles mecanismos fisiológicos por los que la lactancia protegería contra el CM. Estos trabajos deberían considerar 3 tipos de poblaciones: mujeres nulíparas, multiparas que no amamantaron y las que sí lo hicieron; este último grupo podría subdividirse de acuerdo con los meses acumulados de lactancia. Además, deben tenerse en cuenta otros factores que pueden influir en el riesgo de CM, como la cantidad de embarazos y la edad de la primera gestación a término. Estos y otros datos facilitarían las comparaciones y metanálisis futuros.

También deberán analizarse los factores que participan en la disminución de la exposición hormonal del tejido mamario y del número de ovulaciones. En este sentido contribuyen la lactancia y otros potenciales factores de confusión de la relación lactancia-anovulación, como el uso de anticonceptivos orales, un índice de masa corporal muy elevado o muy reducido, edad de la menarca y de la menopausia, enfermedades reproductivas, trastornos endocrinológicos.

Cualquier estudio que se proponga analizar el efecto independiente de la lactancia sobre el CM deberá tener en cuenta estas y otras causas de anovulación. Los autores señalan que algunos de los trabajos incluidos en esta revisión no consideraron estas variables.

Conclusiones

Los autores concluyen que esta revisión de trabajos epidemiológicos publicados entre 1999 y 2007 no logró establecer fehacientemente una relación entre la lactancia o la ausencia de ella o su duración acumulada y el riesgo de CM. Resaltan que para facilitar la comparación de los diversos estudios es importante que se realicen los ajustes estadísticos por los potenciales factores de confusión y que se utilicen períodos similares de lactancia acumulados. La inclusión de otros posibles factores de confusión podrá aportar información sobre los mecanismos de protección contra el CM que dependen sólo de la lactancia.

8 - Traquelectomía Radical Abdominal Versus Vaginal en Cáncer Cervical Estadio IB1: Comparación de la Evolución Quirúrgica y Patológica

Einstein M, Park K, Abu-Rustum N

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

[Radical Vaginal Versus Abdominal Trachelectomy for Stage IB1 Cervical Cancer: A Comparison of Surgical and Pathologic Outcomes]

Gynecologic Oncology 112(1):73-77, Ene 2009

Ambos abordajes tienen resultados quirúrgicos y patológicos similares, pero la traquelectomía abdominal permite una resección parametrial más amplia.

Se estima que el 28% de los casos de cáncer cervical diagnosticados en los EE.UU. entre 1988 y 2004 se presentaron en mujeres de 20 a 39 años. Asimismo, la proporción de mujeres que tuvieron hijos luego de los 35 años se duplicó desde 1980 hasta la actualidad. El tratamiento clásico de las pacientes con cáncer cervical en estadio IB1 es la histerectomía radical, es decir, la extirpación en bloque del útero y los parametrios. Estos últimos son un posible lugar de propagación del tumor. En cambio, la diseminación del cáncer cervical hasta el fondo uterino es infrecuente.

La demanda de cirugías que conserven la fertilidad es frecuente entre las mujeres con cáncer cervical que retrasaron su maternidad. La extirpación del cuello uterino y los tejidos adyacentes es conocida como traquelectomía radical y fue desarrollada en 1987. Constituye un tratamiento efectivo para las pacientes que cursan estadios tempranos de cáncer cervical y se asocia con una frecuencia aceptable de embarazos exitosos. Dicha cirugía puede realizarse por vía vaginal o abdominal y es combinada con la disección laparoscópica o abierta de los ganglios linfáticos pelvianos. El objetivo del presente estudio fue comparar la evolución de las pacientes con cáncer cervical en estadio IB1 sometidas a traquelectomía por vía vaginal frente a las que recibieron dicha intervención por vía abdominal con el objetivo de conservar la fertilidad.

Pacientes y métodos

El estudio fue prospectivo. Participaron pacientes de 18 años en adelante que padecían un cáncer cervical en estadio IB1 e iban a ser sometidas a tratamiento quirúrgico con preservación de su fertilidad. Se evaluaron las características demográficas y los antecedentes clínicos y terapéuticos de las participantes. También se incluyeron las mujeres que requirieron histerectomía luego de la traquelectomía debido a la presencia de márgenes endocervicales positivos. Aquellas mujeres con histología adenoescamosa fueron incluidas en el grupo de pacientes con adenocarcinomas. Además se analizaron las características del tejido extirpado.

El tipo de cirugía a fue elegido según el criterio del profesional tratante. En general se escoge el abordaje vaginal cuando las lesiones se encuentran en los estadios IA1-IB1 y tienen un diámetro menor de 2 cm. Además, la paciente debe tener una anatomía vaginal adecuada y es candidata a una linfadenectomía laparoscópica. Dicha intervención incluye la extirpación de los ganglios linfáticos parametriales. La traquelectomía abdominal se ofrece en caso de tumores en estadio IB1 y distorsión vaginal grave debido al antecedente de conización que podría impedir el abordaje vaginal. También se prefiere el abordaje abdominal cuando las lesiones tienen un diámetro de 2 a 4 cm.

Resultados

Se incluyeron 43 pacientes con cáncer cervical en estadio IB1. El abordaje quirúrgico fue vaginal en el 65% de los casos y abdominal en el 35% restante. La media de edad de las mujeres de ambos grupos fue de 30 y 34 años, respectivamente. Algunas pacientes requirieron histerectomía radical debido a los hallazgos intraoperatorios. La longitud media de los parametrios de las participantes sometidas a traquelectomía vaginal o abdominal fue de 1.45 cm y 3.97 cm, respectivamente. La longitud histológica de los parametrios se correspondió con la medición de los bordes adyacentes al cuello uterino y su valor medio fue de 1.07 cm y 1.51 cm, respectivamente.

No se observaron ganglios linfáticos parametriales en los tejidos extraídos de las pacientes sometidas a traquelectomía vaginal. En cambio, el 57.3% de los tejidos extraídos por vía abdominal presentó al menos un ganglio parametrial asociado. No se hallaron diferencias significativas en términos de subtipo histológico, invasión linfática o cantidad de ganglios linfáticos extraídos entre las mujeres sometidas a traquelectomía abdominal y aquellas que recibieron un abordaje vaginal. La duración media de la traquelectomía vaginal o abdominal fue de 369 y 319 minutos, respectivamente. La duración media del posoperatorio fue de 2 y 3 días, en el mismo orden.

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos respecto de la aparición de complicaciones posquirúrgicas. En algunos casos se registró más de una complicación. Entre las complicaciones observadas en caso de traquelectomía vaginal se incluyó el edema vulvar o de miembros inferiores, las infecciones del tracto urinario, el aumento del nivel de creatinina, la hidronefrosis transitoria leve, la hemorragia vaginal y el hematoma de pared abdominal. Una paciente requirió histerectomía debido a la aparición tardía de una hemorragia. Las complicaciones observadas entre las enfermas sometidas a traquelectomía abdominal fueron las náuseas y la aparición de linfocelos o abscesos con necesidad de drenaje. Esta última complicación también se verificó al efectuar traquelectomía vaginal.

Un total de 5 y 7 pacientes tratadas mediante traquelectomía vaginal o abdominal requirieron terapia radiante o quimiorradiación, respectivamente. Dicha terapia fue adyuvante excepto en una participante sometida a traquelectomía vaginal que recibió quimiorradiación debido a una recurrencia. Las pacientes que no recibieron histerectomía o radiación adyuvante posquirúrgica presentaron ciclos menstruales normales transcurridos 8 semanas desde la traquelectomía. Por último, algunas mujeres presentaron estenosis cervical tardía que en general se solucionó de manera ambulatoria.

Discusión

De acuerdo con los resultados, el empleo de técnicas de traquelectomía abdominal se asocia con la obtención de muestras con un tamaño parametrial mayor del 50% en comparación con lo registrado tras la traquelectomía vaginal. En el primer caso, las arterias uterinas son ligadas en su punto de origen al igual que en caso de histerectomía radical clase III. La traquelectomía vaginal efectuada en el presente estudio se asemejó a la histerectomía vaginal radical de Schauta-Stoekel. Es decir, sólo se ligó la rama cervicovaginal de la arteria uterina. Como resultado se obtuvieron muestras de tejido similares a las del caso de histerectomía abdominal radical clase II. De acuerdo con lo informado en diferentes estudios, la traquelectomía vaginal radical es segura y efectiva en pacientes con lesiones de menos de 2 cm de diámetro.

La resección de los parametrios en pacientes que cursan los primeros estadios de cáncer cervical es importante para descartar la propagación de la enfermedad, prevenir recurrencias locales y obtener un margen claro del tumor. En coincidencia con lo informado en la literatura, el 9% de las participantes presentó compromiso parametrial. La invasión parametrial se relaciona con el estado de los ganglios linfáticos, el tamaño, estadio e histología tumoral y la presencia de residuos tumorales en el tejido extraído, entre otros factores. En caso de propagación cervical resulta necesario aplicar una terapia quimiorradiante adyuvante. Esto impide la preservación de la fertilidad y tuvo lugar en el 28% de las participantes. Desafortunadamente no existen indicios claros y de fácil determinación prequirúrgica del requerimiento posterior de terapia adyuvante.

La traquelectomía abdominal radical puede ser de utilidad para preservar la fertilidad de las pacientes con tumores de gran magnitud. Si la enferma requiere quimiorradiación posterior, el riesgo de complicaciones posquirúrgicas puede ser elevado. En presencia de tumores de 2 a 4 cm de diámetro que no invadieron los parametrios o los ganglios linfáticos, la extracción de una muestra de parametrio de mayor magnitud puede ser de utilidad diagnóstica y terapéutica. El riesgo de metástasis ganglionar en pacientes con tumores grandes es elevado. En estos casos, el abordaje abdominal permite disecar los ganglios linfáticos de un modo más completo.

Conclusión

Existe una diferencia significativa respecto del tamaño de los parametrios extraídos mediante traquelectomía radical abdominal o vaginal. A propósito, la traquelectomía abdominal radical tiene resultados quirúrgicos y patológicos similares a los observados en caso de traquelectomía vaginal. No obstante, permite una resección parametrial más amplia.

Son necesarios estudios adicionales para determinar si dicha diferencia tiene consecuencias clínicas. Concretamente, sería útil evaluar si el abordaje quirúrgico abdominal permite conservar la fertilidad en pacientes con tumores de más de 2 cm de diámetro.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103578

9 - Efectos de la Tibolona y de la Terapia de Reemplazo Hormonal Convencional sobre la Expresión de Receptores de Estrógenos y Progesterona en la Mama

Ma L, Hofling M, Sahlin L y colaboradores

Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia

[Effects of Tibolone and Conventional HRT on the Expression of Estrogen and Progesterone Receptors in the Breast]

Maturitas 61(4):345-349, Dic 2008

La administración de tibolona no afecta la expresión de receptores estrogénicos en el tejido mamario pero se asocia con un aumento de la expresión de receptores de progesterona.

La tibolona es un esteroide sintético con especificidad tisular que se emplea como alternativa de la terapia de

reemplazo hormonal (TRH) clásica. Esta droga tiene un menor efecto sobre el tejido mamario en comparación con la TRH estrogénica. A propósito, se informó una asociación entre el riesgo de cáncer de mama y la administración de TRH a largo plazo. Dicho riesgo sería mayor si se emplean estrógenos combinados con progestágenos en comparación con la utilización exclusiva de estrógenos. En coincidencia, la administración de progestágenos estimula la proliferación de la glándula mamaria y aumenta la densidad mamográfica.

Los esteroides sexuales, las hormonas de crecimiento y las hormonas peptídicas intervienen en la regulación del epitelio mamario en condiciones normales o patológicas. Los estrógenos son considerados agentes mitógenos que se unen a los receptores estrogénicos alfa (ERA) y beta (ERB) codificados por genes diferentes. La activación de dichos receptores tiene efectos diferentes. El desequilibrio de la señalización asociada con la activación de ambos receptores influiría sobre el efecto proliferativo del estradiol.

A diferencia de los estrógenos, los progestágenos tienen una acción más compleja. Se propuso que el efecto mitogénico depende del tipo de progestágeno administrado y de la dosis y vía de administración utilizadas. Asimismo, el entorno estrogénico también influye sobre la acción mitogénica de los progestágenos ya que tiene efectos sobre la expresión de receptores y la proliferación celular. Existen dos isoformas de receptores de progesterona, PRA y PRB, que provienen de la acción de dos promotores diferentes sobre un mismo gen. Se postula que los receptores PRA tienen un efecto inhibitorio sobre la acción de los receptores PRB y que la TRH estrogénica aumenta la expresión de PRB en modelos con animales de experimentación.

El primate no humano macaco cangrejero presenta similitudes con los humanos en términos de fisiología y anatomía reproductiva, desarrollo de la glándula mamaria y metabolismo hormonal. Según lo informado en estudios anteriores, la administración de estrógenos y progestágenos aumenta la proliferación celular de la glándula mamaria de los macacos. En cambio, la administración de tibolona a mujeres posmenopáusicas o a primates no humanos no estimula la proliferación celular.

En el presente estudio se evaluó la expresión de receptores para estrógenos y progesterona en el tejido mamario de macacos hembra posmenopáusicas luego de 2 años de terapia de reemplazo con estrógenos, estrógenos y progesterona, tibolona o placebo. El objetivo fue evaluar los efectos de la tibolona sobre la expresión de receptores y comparar dichos resultados con lo observado al administrar TRH convencional.

Materiales y métodos

Se incluyeron 60 macacos cangrejeros hembra adultos, que tenían de 6 a 8 años de edad al inicio del estudio. Los animales fueron sometidos a ovariectomía bilateral 3 meses antes de iniciar la terapia hormonal. Luego, los animales fueron distribuidos aleatoriamente para recibir tibolona, estrógenos, estrógenos y progestágenos o placebo durante 2 años. Luego, los animales fueron sacrificados y se obtuvo el tejido mamario para su evaluación mediante técnicas de inmunohistoquímica.

Resultados

La expresión de receptores ERA, ERB, PRA y PRB se detectó en el tejido mamario de los animales tratados con hormonas y del grupo control. La administración combinada de estrógenos y progestágenos se asoció con una disminución de los receptores ERA en comparación con el grupo control y el grupo tratado con tibolona. No se observaron diferencias significativas al respecto entre los grupos que recibieron

tibolona, placebo y estrógenos. Tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos al evaluar el nivel de receptores ERB.

La cantidad de células positivas para PRA fue superior en comparación con la cantidad de células positivas para PRB. Esto se observó en todos los grupos pero fue especialmente notorio al administrar tibolona. Más aun, la inmunomarcación de los receptores PRA aumentó significativamente al administrar tibolona en comparación con lo observado en el caso de estrógenos combinados con progestágenos o placebo. No se observaron diferencias entre el grupo control, el grupo tratado con estrógenos y el grupo que recibió estrógenos y progestágenos en cuanto al nivel de receptores PRA. En cambio, el nivel de receptores PRB de los animales tratados con estrógenos y tibolona fue mayor en comparación con el observado en el grupo control y en los animales que recibieron terapia combinada con estrógenos y progestágenos.

Discusión

La información respecto del riesgo de cáncer de mama en mujeres tratadas con tibolona es insuficiente. Según los datos, dicho riesgo es inferior en comparación con el observado al administrar estrógenos y progestágenos. No obstante, el riesgo resultó superior en comparación con lo registrado al emplear estrógenos solamente. En cambio, en otro estudio se informó que la administración de tibolona no se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama. También se sugirió que la tibolona estimula menos la glándula mamaria en comparación con la administración combinada de estrógenos y progestágenos y que su efecto se asemeja al observado al administrar estrógenos en forma aislada.

Los resultados del presente estudio permiten sugerir que la administración de tibolona se asocia con un aumento del nivel de receptores PRA y PRB, similar al registrado al administrar monoterapia estrogénica. Sin embargo, dicho aumento resultó diferente en comparación con lo observado al administrar estrógenos combinados con progestágenos. Además, no se detectaron diferencias entre los grupos tratados con tibolona o estrógenos y progestágenos respecto de la relación PRA/PRB. Aunque dichos grupos difirieron al respecto frente al grupo tratado solamente con estrógenos.

Luego de 2 años de TRH con estrógenos y progestágenos, la expresión de los receptores ERA disminuyó significativamente en comparación con lo observado en el grupo control. En cambio, la administración de estrógenos solos o combinados con progestágenos no influyó sobre el nivel de receptores ERB. La tibolona tampoco tuvo un efecto significativo sobre la expresión de receptores estrogénicos en comparación con el placebo. Estos hallazgos coinciden con lo informado en estudios anteriores.

De acuerdo con la información disponible, los estrógenos estimulan la expresión de receptores para progestágenos. Esto resulta principalmente en el aumento de la expresión de las diferentes isoformas de los receptores PRB. En coincidencia, en el presente estudio la administración de estrógenos resultó en un incremento del nivel de receptores PRB pero no afectó la expresión de los receptores PRA. En cambio, la administración de tibolona aumentó la expresión de ambos tipos de receptores. La administración de tibolona resulta en la generación de metabolitos con actividad estrogénica que brindan alivio sintomático y favorecen el metabolismo óseo. Asimismo, la droga tiene metabolitos que se unen a los receptores de progestágenos y andrógenos. Esta actividad de tipo progestágeno suprime la necesidad de administrar progestágenos para proteger al útero. Por último, se informó que la administración de tibolona se

asocia con una menor probabilidad de aumentar la densidad mamaria en comparación con la TRH convencional.

Conclusión

El tratamiento con tibolona no afectó la expresión de receptores estrogénicos en el tejido mamario. No obstante, se asoció con un aumento de la expresión de receptores de progestágenos. Por lo tanto, el efecto de la tibolona sobre el tejido mamario estaría mediado por vías de señalización de tipo progestágeno. No obstante, también es posible que los metabolitos de la tibolona hayan tenido un efecto leve de tipo progestágeno en el tejido mamario. En consecuencia, el aumento de la densidad de receptores para progestágenos podría haberse relacionado con un efecto selectivo estrogénico sobre el tejido mamario. Es decir, el efecto de la tibolona sobre el tejido mamario sería diferente del observado al administrar TRH convencional. Son necesario estudios adicionales para obtener conclusiones definitivas.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/105247



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

Novedades seleccionadas

10 - Eficacia de la Combinación Etinilestradiol/Dienogest para el Tratamiento del Acné

Palombo-Kinne E, Schellschmidt I, Schumacher U, Gräser T

Contraception 79(4):282-289, Abr 2009

El acné papulopustuloso es una enfermedad cutánea de frecuente diagnóstico, que suele resolverse durante la vida adulta temprana aunque, en algunos casos, puede persistir más allá de la cuarta década. La patogenia del acné involucra diversos factores tales como la queratinización anormal de los conductos pilosebáceos, la colonización de las unidades pilosebáceas por *Propionibacterium acnes* y la respuesta inmune de hipersensibilidad. Es sabido que los andrógenos cumplen una importante función en la patogenia del acné, ya que actúan sobre las glándulas sebáceas. Los andrógenos asociados con la patogenia del acné son la dihidrotestosterona (DHT), androstenediona, testosterona y sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S).

Los anticonceptivos orales mixtos (AOM) actúan de manera directa sobre la fisiología de los andrógenos por lo que pueden resultar eficaces en el tratamiento del acné. Al parecer, el componente estrogénico de los AOM contribuye con la reducción de los niveles circulantes de testosterona libre por medio de ciertos mecanismos tales como la disminución de la producción de DHEA-S, testosterona y androstenediona; la inhibición de la 5-alfa-reductasa, lo cual conduce a la reducción de la DHT, y la estimulación de globulinas transportadoras de hormonas sexuales (SHBG). Por el contrario, los progestágenos presentan una variable androgénica, por lo que sus efectos sobre el acné suelen ser desfavorables.

El dienogest (DNG) es un progestágeno derivado de la nortestosterona y tiene una importante actividad antiandrogénica. Presenta un efecto antiandrogénico directo a nivel de los receptores de andrógeno y, a su vez, carece de actividad antiestrogénica o androgénica parcial. El DNG no compite con la testosterona libre debido a que no tiene afinidad por las SHBG.

Los autores de este estudio tuvieron como objetivo demostrar la eficacia del etinilestradiol (EE)/DNG contra el acné, por medio de la evaluación de su superioridad con respecto al placebo y su no inferioridad con respecto a un AOM compuesto por 0.035 mg de EE/2 mg de acetato de ciproterona (ACP). El EE/ACP es un tratamiento hormonal estándar para el acné moderado a grave.

Los criterios principales de valoración fueron la reducción en el tiempo (desde el inicio hasta el ciclo 6) de las lesiones inflamatorias faciales del acné (pápulas, pústulas y nódulos), la reducción de la totalidad de las lesiones del acné (pápulas, pústulas y nódulos) y el porcentaje de sujetos que presentaron mejoría del acné según la escala *Investigator Global Assessment* (IGA).

Entre marzo de 2004 y mayo de 2005 se llevó a cabo este estudio multinacional, multicéntrico, de tres ramas de tratamiento, a doble ciego y aleatorizado, para demostrar la superioridad de EE/DNG (producto a prueba) sobre placebo y su no inferioridad con respecto a EE/ACP (control), en mujeres con acné papulopustuloso facial moderado a grave. Se utilizó un enfoque de doble simulación para mantener el cegado, debido a que los comprimidos de estos fármacos eran diferentes en apariencia. Por lo tanto, las pacientes tomaban 2 comprimidos diarios de la siguiente manera: el grupo EE/DNG recibía un comprimido del producto a prueba y uno de

placebo cuya apariencia era idéntica a la del producto control; a las del grupo EE/ACP se les administró un comprimido del producto control y uno de placebo idéntico en apariencia al producto en evaluación; finalmente, el grupo placebo recibió un comprimido idéntico en apariencia al producto control y otro igual al fármaco en evaluación. Este tratamiento se llevó a cabo durante 6 ciclos de 28 días cada uno (21 días de terapia activa y 7 días de pausa hormonal).

Luego de obtener el consentimiento informado de todas las participantes, fueron asignadas al azar a uno de los 3 grupos con un esquema 2:2:1 (EE/DNG:EE/ACP:placebo). Durante el estudio, se realizaron 6 consultas programadas con un dermatólogo, 2 de las cuales incluyeron una evaluación ginecológica.

Se incluyeron mujeres de 16 a 45 años con acné papulopustuloso leve a moderado y sin contraindicaciones para recibir AOM. Los investigadores definieron el acné papulopustuloso como la presencia de 10 a 50 comedones (lesiones no inflamatorias), 10 a 50 pápulas y pústulas (lesiones inflamatorias) y no más de 3 nódulos pequeños (lesiones inflamatorias), al momento de la aleatorización. Para participar en este estudio, las pacientes debían presentar una prueba de Papanicolaou normal dentro de los últimos 6 meses, utilizar un método anticonceptivo no hormonal debido a la presencia de un grupo placebo y evitar el uso de tratamientos tópicos o sistémicos para el acné. Antes de la evaluación dermatológica, las participantes debían cumplir con los siguientes períodos de reposo farmacológico: 3 ciclos para los anticonceptivos orales o implantes de progesterona o sistemas intrauterinos de levonorgestrel; 6 meses para la isotretinoína o anticonceptivos inyectables; 8 semanas para otros agentes antiacné; 4 semanas para los retinoides tópicos y 2 semanas para otros agentes tópicos.

Se contaron los diferentes tipos de lesiones del acné (comedones abiertos y cerrados, pápulas, pústulas y nódulos) en toda la superficie facial, que se definió como el área delimitada por las orejas, el margen inferior de la mandíbula y el nacimiento del pelo.

La medición de la producción de sebo se llevó a cabo en un subgrupo de 60 pacientes. Se recolectó el sebo de la frente (áreas derecha, central e izquierda) de todas ellas. Por medio de fotometría, se midió la alteración de la transmisión de la luz debida a la absorción de lípidos. Estas mediciones se obtuvieron en 2 oportunidades, en reposo (luego de aplicar una loción para limpiar el exceso de sebo) y después de 2 horas \pm 15 minutos de exposición. La diferencia entre ambos momentos y el promedio de las 3 áreas de la frente representaron los niveles de producción de sebo de cada paciente.

Los investigadores seleccionaron 3 variables de eficacia primaria: el porcentaje de variaciones en el recuento de lesiones inflamatorias (suma del número de pápulas, pústulas y nódulos), el porcentaje de cambios en el recuento de la totalidad de lesiones (suma del número de comedones, pápulas, pústulas y nódulos) y el porcentaje de participantes con mejoría del acné facial según la escala IGA. Esta última consta de 6 puntos (1 = limpio, 2 = excelente mejoría, 3 = buena mejoría, 4 = moderada mejoría, 5 = sin mejoría, 6 = empeoramiento). Los criterios secundarios de valoración fueron: la escala IGA en cada consulta, los cambios absolutos en el recuento de las lesiones faciales a lo largo del tiempo, la autoevaluación de la paciente al final del tratamiento y la producción de sebo en un subgrupo de voluntarias. Las variables de seguridad estuvieron representadas por los eventos adversos y la medicación concomitante, la exploración

física y ginecológica, los signos vitales y el peso. Se evaluó también el patrón de sangrado vaginal.

Todas las variables del estudio se evaluaron sobre la base del análisis completo de grupo. Con respecto a las variables principales, se calculó el porcentaje de los cambios relativos por medio de la siguiente fórmula: $\text{Cambio} = 100 * (\text{lesiones}_{\text{finales}} - \text{lesiones}_{\text{iniciales}}) / \text{lesiones}_{\text{iniciales}}$. Para ambos análisis (superioridad y no inferioridad), los intervalos bilaterales de confianza del 95% se calcularon bajo la suposición de que las varianzas eran normales y homogéneas. Se consideraron clínicamente significativos los valores de $p < 0.05$.

Se aleatorizaron 1 338 mujeres de las cuales 12 no iniciaron el tratamiento, por lo que participaron, en total, 1 326 pacientes ($n = 525$ para EE/DNG; $n = 537$ para EE/ACP y $n = 246$ para placebo). Los índices de finalización del estudio fueron de 94.7%, 95.3% y 92.0% en los grupos EE/DNG, EE/ACP y placebo, respectivamente. El mayor índice de abandono del estudio se observó en el grupo placebo.

Las características demográficas e iniciales fueron similares en todos los grupos. Todas las pacientes eran de raza blanca excepto una que era asiática. La mayoría de las participantes utilizaban preservativos como método anticonceptivo. Con respecto a los tratamientos previos para el acné, no se observaron diferencias significativas entre los tres grupos. Los antecedentes clínicos y ginecológicos fueron similares entre los grupos. El número inicial de lesiones por acné fue similar en todas las participantes.

De acuerdo con el análisis conjunto de grupo, tanto el EE/DNG como el EE/ACP redujeron el porcentaje de lesiones inflamatorias en un 65% desde el inicio del estudio hasta el ciclo 6. En el grupo placebo se observó una reducción de aproximadamente el 50%. Con respecto a esta variable, se encontró que las diferencias entre placebo y EE/DNG fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$). La no inferioridad de EE/DNG al compararse con EE/ACP también resultó ser significativa ($p < 0.05$).

Según el análisis conjunto de grupo, tanto el EE/DNG como el EE/ACP redujeron el recuento de la totalidad de las lesiones en un 55% desde el inicio del estudio hasta el ciclo 6. En el grupo placebo se observó una reducción de aproximadamente el 40%. Con respecto a este parámetro, las diferencias entre placebo y EE/DNG fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$). La no inferioridad del EE/DNG al compararse con el EE/ACP también fue significativa ($p < 0.05$).

En el análisis conjunto de grupo se observó que los porcentajes de pacientes que presentaron mejoría del acné de acuerdo al IGA en el ciclo 6 fueron del 92% y 90% en los grupos EE/DNG y EE/ACP, respectivamente. El placebo alcanzó una mejoría en aproximadamente el 76% de las mujeres. Respecto de esta variable, se encontró que las diferencias entre placebo y EE/DNG fueron estadísticamente significativas ($p < 0.05$). La no inferioridad de EE/DNG al compararse con EE/ACP también resultó significativa ($p < 0.05$).

De esta forma, quedaron demostradas la superioridad de EE/DNG sobre el placebo y su no inferioridad con respecto a EE/ACP en el tratamiento del acné leve a moderado.

La escala IGA demostró los efectos beneficiosos del EE/DNG desde el inicio del estudio hasta el ciclo 6, ya que se observó que el 30% de las pacientes presentó clara mejoría del acné, resultado similar al observado en el grupo EE/ACP (aproximadamente 29%). Estos porcentajes fueron mucho más altos que los obtenidos con placebo (20%).

Según la autoevaluación de las participantes al final del tratamiento, presentaron mejoría el 89.2%, 88.9% y 75.5% de los grupos EE/DNG EE/ACP y placebo, respectivamente.

Además, se observó una reducción de la producción de sebo en los tres grupos. Con respecto a este parámetro, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las ramas

de tratamiento activo y placebo, probablemente debido al tamaño pequeño de la muestra evaluada y a la variabilidad interindividual.

No se comunicaron defunciones durante el estudio. Los porcentajes de pacientes que presentaron eventos adversos en los grupos EE/DNG, EE/ACP y placebo fueron del 32.4%, 35% y 32.6%, respectivamente. Los eventos no deseados más comunes en las tres ramas de tratamiento fueron cefaleas y náuseas, mientras que las pacientes que recibieron AOM manifestaron con mayor frecuencia metrorragia, mastalgia y sensibilidad mamaria. El grupo EE/ACP presentó el mayor recuento absoluto de eventos adversos. En general, la intensidad de estos efectos fue leve a moderada.

Las participantes del grupo EE/ACP fueron las que presentaron el mayor número de eventos adversos considerados como relacionados con el tratamiento. Los que se informaron con mayor frecuencia fueron náuseas, cefaleas, sensibilidad mamaria y vómitos. Por el contrario, dentro del grupo EE/DNG, la metrorragia y la mastalgia fueron los eventos que se presentaron más comúnmente. Los porcentajes de abandono prematuro de la terapia debido a efectos no deseados en los grupos EE/DNG, EE/ACP y placebo fueron del 1.3%, 0.9% y 1.5%, respectivamente.

En total, se informaron 6 eventos adversos graves, 3 en el grupo EE/DNG (accidente cerebrovascular, litiasis vesical y salpingitis), 1 en el grupo EE/ACP (displasia cervical) y 2 en el grupo placebo (parapsoriasis y aborto espontáneo).

El uso de medicación concomitante prohibida fue limitado en los tres grupos, aunque fue mayor entre las pacientes que recibieron placebo.

No se observaron diferencias significativas con respecto a los signos vitales, índice de masa corporal, examen físico y ginecológico entre los tres grupos. Se informaron 5 embarazos, todos en el grupo placebo.

El 95% de las mujeres presentó hemorragia por interrupción a través de los ciclos. Los episodios de hemorragia intracíclica fueron poco comunes. Se observó una reducción de la frecuencia de hemorragias tanto ligeras como abundantes como consecuencia de los efectos de los AOM.

El presente estudio demostró que la eficacia del EE/DNG es superior a la del placebo y similar a la del EE/ACP para el tratamiento del acné leve o moderado en las mujeres de 16 a 45 años.

La no inferioridad del EE/DNG con respecto al EE/ACP representa un importante hallazgo al momento de elegir la terapia hormonal más apropiada para el acné, debido a que el EE/ACP es el tratamiento hormonal de referencia.

Dado que la producción de sebo depende de la acción de los andrógenos, su reducción sugirió que tanto el EE/DNG como el EE/ACP ejercen un efecto antiandrogénico directo. El DNG es un progestágeno con actividad antiandrogénica que, a diferencia del ACP, carece de actividad antiestrogénica parcial, lo cual aumenta aún más sus efectos contra los andrógenos. Se ha comprobado que el EE/DNG puede disminuir los niveles circulantes de andrógenos casi tan eficazmente como el EE/ACP.

El EE/DNG fue muy bien tolerado, aunque se asoció con índices de mastalgia y de hemorragia ligeramente más altos que los observados con EE/ACP.

Los autores concluyen que el EE/DNG tiene eficacia significativa en el tratamiento del acné leve a moderado por lo que representa una buena opción terapéutica para las mujeres que presentan este problema y que, a su vez, requieren anticoncepción oral.

11 - La Concentración Prequirúrgica del Ca-125 Predice la Posibilidad de Lograr la Citorreducción Óptima

Vorgias G, Iavazzo C, Akrivos T y colaboradores

Gynecologic Oncology 112(1):11-15, Ene 2009

El tratamiento del carcinoma avanzado de ovario incluye la reducción quirúrgica y la quimioterapia con platino y taxanos. La evolución quirúrgica "óptima" sería un factor predictivo de la supervivencia. Sin embargo, señalan los autores, a lo largo del tiempo, la definición de evolución "óptima" se ha modificado considerablemente. Cuando el objetivo no se logra es necesario disponer de marcadores que permitan identificar a las pacientes con mayor posibilidad de beneficiarse al máximo a partir de la quimioterapia neoadyuvante y de una segunda cirugía. En este contexto, las variables clínicas y bioquímicas suelen considerarse en combinación. Por ejemplo, la palpación de una masa sólida en el abdomen o la presencia de ascitis, entre otros factores, reflejan un tumor más avanzado. Por su parte, cuando se considera la cirugía se debe tener en cuenta el estado general de la enferma y las patologías concomitantes. La tomografía computarizada es útil para identificar la infiltración del epiplón, el engrosamiento del peritoneo, la presencia de metástasis hepáticas o esplénicas, la ascitis, las adenopatías y las características del tumor, entre otros hallazgos. Sin embargo, todavía no se dispone de criterios precisos para predecir la posibilidad de resección del tumor.

Desde su introducción en 1983, la determinación de la concentración de Ca-125 por radioinmunoensayo se utiliza en la evaluación inicial y en el seguimiento de las enfermas con cáncer de ovario. Un estudio previo de los autores sugirió que un nivel de 500 UI/ml era un umbral adecuado para identificar a las pacientes con mayor posibilidad de alcanzar la citorreducción quirúrgica óptima. Sin embargo, otros grupos sugieren que el método no es suficientemente preciso. En esta ocasión, los autores vuelven a analizar la aplicabilidad de esta determinación en la predicción de la citorreducción óptima en una muestra más amplia de enfermas.

Entre 1998 y 2004 se evaluaron 426 pacientes sometidas a cirugía de citorreducción por cáncer de ovario en estadio III-IV. En todas las participantes se determinaron los niveles del Ca-125 antes de la operación; se dispuso de una amplia información acerca de los hallazgos quirúrgicos y sobre la enfermedad residual. El estudio histológico confirmó carcinoma epitelial ovárico avanzado. Las enfermas con tumores marginales fueron excluidas de la investigación; lo mismo ocurrió con las mujeres que habían recibido quimioterapia neoadyuvante.

La citorreducción óptima se definió cuando el nódulo residual más grande fue de 1 cm o menos. Se realizó la intervención estándar con omentectomía; se extirparon los ovarios y todos los nódulos peritoneales metastásicos; cuando fue necesario se efectuaron resecciones superficiales del hígado o esplenectomía. Sólo se realizó extirpación ganglionar en las mujeres sin enfermedad residual intraperitoneal y con ganglios linfáticos sospechosos. Mediante fórmulas matemáticas se calculó la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de varios niveles de corte del Ca-125. El umbral óptimo en términos de utilidad clínica se obtuvo con *likelihood ratios* (LR). El rendimiento predictivo de cada valor individual del Ca-125 se determinó con la fórmula de sensibilidad (positivos verdaderos) *versus* 1-especificidad (falsos positivos; curva ROC). Cuanto mayor es el área bajo la curva, mayor es la utilidad clínica del método.

La mediana de edad de las 426 pacientes estudiadas fue de 62 años (26 a 81 años). La mayoría de las enfermas (68.3%) presentaba un tumor seroso o seroso-papilar, el 57% tenía tumores G3 y el 67.4% presentaba enfermedad en estadio IIIc. El 73.9% de las pacientes tenía ascitis de diversa magnitud en el momento de la cirugía. En el 41.5% de las enfermas se logró la citorreducción óptima.

La mediana de la concentración del Ca-125 antes de la operación fue de 650 UI/ml. El 38.7% de las pacientes tuvo niveles prequirúrgicos de 500 UI/ml o menos mientras que el 61.3% presentó una concentración superior. La citorreducción óptima se logró en 139 de las 165 pacientes (84.2%) con una concentración prequirúrgica de Ca-125 de 500 UI/ml o menos en comparación con 38 de las 261 enfermas (14.6%) con niveles de Ca-125 antes de la cirugía por encima de las 500 UI/ml ($p < 0.0001$). El área bajo la curva fue de 0.89, un valor que indica un buen poder de discriminación entre la posibilidad de citorreducción óptima o subóptima. El umbral de corte de 500 UI/ml se asoció con los mejores índices pronósticos. A ese nivel el Ca-125 se asoció con una sensibilidad del 78.5%, una especificidad del 89.6%, un valor predictivo positivo del 84.2%, un valor predictivo negativo del 85.4% y una precisión del 85%. El LR para la discriminación adecuada entre la citorreducción óptima y no óptima cayó rápidamente de 6.33 para 500 UI/ml a 0.59 para una concentración de 600 UI/ml. En conjunto, los resultados sugieren que un nivel prequirúrgico del Ca-125 por encima de 500 UI/ml se acompaña de una reducción considerable de la posibilidad de citorreducción.

En pacientes con cáncer de ovario, la citorreducción óptima es uno de los parámetros que mejor predice la supervivencia. A pesar de que la valoración del Ca-125 se aplica desde hace mucho tiempo, todavía existe controversia en relación con el umbral que mejor predice la posibilidad de la citorreducción óptima. En el estudio actual que abarcó un amplio número de enfermas, todas las intervenciones fueron realizadas por los mismos 5 cirujanos con lo cual se dispuso de información uniforme. Los resultados indican que el umbral de Ca-125 de 500 UI/ml antes de la intervención es crítico para identificar a las pacientes que tienen la mayor posibilidad de alcanzar la citorreducción óptima. El área bajo la curva fue de 0.89, con un índice bajo de resultados falsos positivos y falsos negativos (10.4% y 21.5%, respectivamente). Cuando se aplicó el LR, se obtuvieron las mismas conclusiones. Hasta la fecha, recuerdan los expertos, numerosos estudios al respecto coincidieron en el umbral del Ca-125 de 500 UI/ml. Sin embargo, otras investigaciones no pudieron confirmar el valor predictivo de esta determinación (en estos casos, el área bajo la curva en las curvas ROC fue de 0.57 a 0.69). Por su parte, dos investigaciones sugirieron que la prueba tiene escasa aplicabilidad porque el valor predictivo negativo fue bajo (31% y 48%). La heterogeneidad del carcinoma de ovario en estadio IIIc es uno de los principales factores que pudieron contribuir a la disparidad de las observaciones. Más aun, en algunos estudios se incluyeron pacientes con tumores estadio IV mientras que en otros estas enfermas fueron excluidas. Asimismo, aunque en la mayoría de los trabajos las intervenciones fueron efectuadas por el mismo profesional, la experiencia de los cirujanos no fue equivalente en todos los casos. La implementación de nuevos equipos quirúrgicos también pudo contribuir a las diferencias observadas.

Los resultados de este estudio sugieren que el umbral de Ca-125 de 500 UI/ml antes de la intervención predice la posibilidad de alcanzar la citorreducción óptima. Sin embargo,



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

en función de los múltiples factores que pueden generar confusión, los autores consideran que este parámetro debe evaluarse en combinación con otros hallazgos clínicos y radiológicos; de hecho, en algunas pacientes con niveles altos de Ca-125, la citorreducción óptima también sería posible.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103567

12 - Importancia de la Concentración de Antirretrovirales en el Tracto Genital de las Pacientes Infechadas por el VIH

Kwara A, DeLong A, Cu-Uvin S y colaboradores

Clinical Infectious Diseases 46(5):719-725, Mar 2008

El riesgo de transmisión materna del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) disminuye al administrar terapia antirretroviral combinada con zidovudina. Asimismo, la aplicación de terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) se asocia con un riesgo bajo de transmisión sexual del VIH. La utilidad de la TARGA se debería que disminuye la carga viral en el tracto genital, lugar donde se supone que el contacto directo con el virus resulta en su transmisión. Si bien se informó que el nivel de ARN del VIH en el fluido cervicovaginal es similar al observado en sangre, se registraron discrepancias entre ambos sitios en términos de replicación viral y resistencia farmacológica. Aún no se definieron los motivos exactos de dicho hallazgo, aunque podría guardar relación con la existencia de diferencias de concentración de las drogas entre ambos sitios.

La TARGA incluye la combinación de drogas de al menos dos clases diferentes con el objetivo de lograr un nivel máximo de supresión de la replicación viral. Clásicamente se inicia con dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) combinados con un inhibidor de la proteasa (IP) o con un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI). Para prevenir la aparición de variantes resistentes del VIH sería necesaria la penetración de concentraciones suficientes de todas las drogas empleadas durante la TARGA en el tracto genital femenino. Si bien se informó que la concentración de algunos IP e INNTI en el fluido cervicovaginal es baja, la información al respecto es escasa. Tampoco existe información suficiente sobre la relación entre la concentración de droga en el fluido cervicovaginal y la supresión de la replicación viral. El objetivo del presente estudio fue evaluar la concentración de antirretrovirales en el fluido cervicovaginal y el plasma. Además, se valoró la existencia de una correlación entre la concentración local de drogas y el aumento del nivel de ARN del VIH en pacientes que reciben TARGA.

Participaron 34 mujeres infectadas por el VIH que habían recibido TARGA durante un período mínimo de 6 meses y tenían un nivel plasmático de ARN del VIH menor de 80 copias/ml. Las participantes fueron evaluadas al inicio del estudio para determinar sus características demográficas y clínicas y su historia sexual y reproductiva. Además, se llevaron a cabo análisis de orina y una evaluación ginecológica para descartar infecciones del tracto genital. En cada consulta se tomaron muestras apareadas de sangre y de fluido cervicovaginal antes y después de la administración de las drogas antirretrovirales para evaluar su concentración y el nivel de ARN del VIH.

La media de edad de las participantes fue de 45 años. En el 59% de los casos, los recuentos de linfocitos CD4 oscilaron

entre 200 y 500 células/mm³. Para el 35% de las participantes, dicho recuento fue mayor o igual a 500 células/mm³. El 97% de las pacientes obtuvo resultados positivos al efectuar la serología para el virus herpes simple tipo 2, el 24% tenía vaginosis bacteriana y el 16% presentaba detección positiva de herpes simple tipo 2 en el fluido cervicovaginal. La mayoría de las mujeres recibía al menos dos INTI combinados con un IP o un INNTI.

De acuerdo con los resultados del análisis efectuado, la concentración de lamivudina y de tenofovir fue significativamente más elevada en el fluido cervicovaginal que en el plasma. En cuanto al efavirenz y el lopinavir, la concentración en el fluido cervicovaginal fue significativamente inferior en comparación con la concentración plasmática. El resto de las drogas evaluadas presentaron una concentración inferior en el fluido cervicovaginal en comparación con el plasma. La concentración de abacavir, efavirenz, ritonavir y lopinavir fue significativamente inferior en el fluido cervicovaginal en comparación con el plasma. La relación entre la concentración en el fluido cervicovaginal y la concentración en el plasma disminuyó luego de la administración de todas las drogas excepto efavirenz, lopinavir, nelfinavir y nevirapina. Esto permite sugerir que la mayoría de las drogas se acumularon más rápido en el plasma que en el fluido cervicovaginal.

Un total de 7 pacientes presentaron un nivel plasmático de ARN del VIH detectable en el momento de la evaluación. En dichos casos, la carga viral osciló entre 100 y 1 400 copias/ml. Entre las 7 pacientes que presentaron una carga viral baja al inicio del estudio se observó la supresión total de la carga viral en 3 casos y el fracaso para disminuir dicha carga en 2 casos debido a la falta de adhesión al tratamiento. En cuanto a los 2 casos restantes, las pacientes abandonaron el estudio y no fue posible analizar los resultados. Sólo una de las 34 pacientes presentó un nivel de ARN del VIH detectable de 6 000 copias/ml en el fluido cervicovaginal. Asimismo, su nivel plasmático de ARN del VIH fue de 1 400 copias/ml. Esta paciente recibía tratamiento con didanosina, lamivudina y efavirenz pero su adhesión terapéutica no era adecuada.

La prevención de la evolución y la transmisión del VIH resistente a las drogas durante la TARGA requiere una supresión máxima de la replicación del virus en el tracto genital. En consecuencia, la capacidad de las drogas para acceder al tracto genital con una concentración adecuada para inhibir la replicación viral local es fundamental para prevenir la aparición de variantes resistentes del virus durante la TARGA. Esto se debe a que la replicación del VIH se encuentra compartimentalizada en el tracto genital. Asimismo, las drogas administradas para prevenir la transmisión sexual del virus deberían alcanzar una concentración elevada en el fluido cervicovaginal.

De acuerdo con los resultados obtenidos en el presente estudio, los INTI penetran de manera adecuada en el fluido cervicovaginal. Esto resulta beneficioso para prevenir la transmisión sexual del virus durante la TARGA. No obstante, la concentración baja de los IP en el fluido cervicovaginal genera un ambiente propicio para la aparición de variantes resistentes del VIH que pueden transmitirse mediante el contacto sexual y de madre a hijo. Se desconoce si las cepas resistentes provienen del tracto genital o de la circulación sistémica. Asimismo, aún no se conocen en profundidad los mecanismos responsables del efecto protector de la terapia antirretroviral ante la transmisión vertical de la infección.

Los resultados permiten sugerir que la penetración de los IP y de los INNTI al fluido cervicovaginal es baja. Esto coincide con lo informado en estudios anteriores, aunque la supresión del nivel de ARN del VIH en el tracto genital observada en el presente estudio fue prolongada. Es posible que este resultado

contradictorio se relacione con un sesgo de selección ya que sólo se incluyeron mujeres que alcanzaron una supresión viral máxima en el plasma durante seis meses como mínimo, entre otros factores. Debe destacarse que en trabajos anteriores se informó que el principal determinante del pasaje del virus al fluido cervicovaginal es el fracaso para lograr una supresión total del nivel plasmático de ARN del VIH y no la concentración de droga en el fluido cervicovaginal. También es posible que la concentración de IP e INNTI alcanzada a nivel intracelular haya sido adecuada para inhibir la replicación viral.

Entre las limitaciones del presente estudio, los autores destacan que algunas drogas fueron administradas a menos de cinco pacientes. Además, no se evaluó la concentración intracelular de las drogas. De todas formas, la información obtenida permite concluir que la lamivudina y el tenofovir se acumulan adecuadamente en el tracto genital femenino y pueden ser de utilidad para emplear como parte de la terapia combinada con el objetivo de disminuir la transmisión sexual del VIH. Por último, no se observó rebote virológico en el tracto genital de las pacientes que tuvieron una carga viral plasmática indetectable durante el período medio de seguimiento de seis meses.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103570

13 - La Relación entre Trombofilia y Recurrencia de la Preeclampsia

Facchinetti F, Marozio L, Benedetto C y colaboradores

American Journal of Obstetrics and Gynecology 200(1):46-46, Ene 2009

Recientemente se señaló que las mujeres con antecedentes de preeclampsia grave tienen una probabilidad cinco veces mayor de presentar alguna trombofilia, en comparación con aquellas que cursaron embarazos normales; también se observó que las mujeres con trombofilia y preeclampsia mostraban más complicaciones maternas y perinatales. En un estudio reciente se identificaron como principales factores de recurrencia de preeclampsia el antecedente de una previa y la presencia de anticuerpos antifosfolípidos; de hecho, la asociación de complicaciones obstétricas y la presencia de estos anticuerpos se han reconocido como síndrome antifosfolípido, siendo la más frecuente de las trombofilias adquiridas.

Respecto de la recurrencia de preeclampsia en las mujeres con trombofilias hereditarias existe poca información; un trabajo retrospectivo reciente no encontró relación entre algunos tipos de trombofilias y la recurrencia de preeclampsia, lo que no fue corroborado en forma prospectiva.

Los autores de este trabajo investigaron el papel de las trombofilias hereditarias y adquiridas en la recurrencia de la preeclampsia.

El presente estudio fue de observación, prospectivo y multicéntrico; se llevó a cabo entre enero de 2001 y junio de 2006 e incluyó mujeres con un embarazo único previo complicado con preeclampsia que fueron evaluadas para detectar trombofilias. Los criterios de inclusión fueron edad gestacional al momento de la inclusión de menos de 20 semanas y parto programado en una de las unidades de la red de trabajo de los autores. Los criterios de exclusión fueron la presencia de antecedentes personales de enfermedades tromboembólicas, alteraciones renales o cardiovasculares,

lupus eritematoso sistémico, diabetes y pertenecer a otra raza distinta de la blanca; esto último respondió a que la trombofilia presenta una amplia heterogeneidad entre diferentes orígenes étnicos.

La preeclampsia se definió, de acuerdo con los criterios del *American College of Obstetricians and Gynecologists*, a partir de una tensión arterial (TA) de 140/90 mm Hg o más y proteinuria mayor o igual a 0.3 g en una muestra de orina de 24 horas luego de la semana 20 de gestación. Se clasificó como grave en presencia de alguno de los siguientes criterios: TA sistólica de 160 mm Hg o más o TA diastólica de al menos 110 mm Hg; proteinuria de 24 horas mayor o igual a 5 g u oliguria < 500 ml/24 horas; alteraciones cerebrales o visuales; edema pulmonar; dolor epigástrico o en hipocondrio derecho; trastornos hepáticos; trombocitopenia o recién nacido pequeño para la edad gestacional (PEG). La preeclampsia de aparición temprana se refirió a la presencia de hipertensión con proteinuria o sin ella antes de las 30 semanas de gestación. Se consideraron neonatos PEG a aquellos con un peso al nacer por debajo del quinto percentilo de la edad gestacional (de acuerdo con la distribución en la población italiana) en ausencia de malformaciones congénitas o alteraciones cromosómicas, infección reciente con citomegalovirus, o abuso materno de drogas o alcohol. También se registraron las complicaciones maternas graves como desprendimiento prematuro de placenta (DPP), síndrome HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia), edema pulmonar y coagulación intravascular diseminada.

Fuera del período de gestación se había investigado la presencia de las mutaciones G1691A del factor V de Leiden, G20210A del factor II y G677T de la metilentetrahidrofolato reductasa; los niveles de la antitrombina, las actividades de la proteína S y proteína C, homocisteína, anticuerpos anticardiolipina y anticoagulante lúpico. Los resultados se confirmaron con 2 muestras de sangre separadas por al menos 6 semanas.

El criterio de valoración primario fue la presencia de preeclampsia en el embarazo actual. Los criterios secundarios fueron la edad gestacional y el peso del bebé al nacimiento, la frecuencia de neonatos PEG y el indicador compuesto por las complicaciones maternas (DPP, síndrome HELLP, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia renal aguda y edema pulmonar).

Se utilizaron *odds ratios* (OR) para calcular la asociación entre las trombofilias y los resultados y un modelo de regresión logística para el ajuste de los potenciales factores de confusión como el antecedente familiar de tromboembolismo, preeclampsia temprana anterior e hipertensión crónica. Los intervalos de confianza (IC) fueron del 95%. El tamaño de la muestra se calculó considerando una tasa de recurrencia de preeclampsia del 25% y con base en la hipótesis de que la trombofilia duplica el riesgo de dicha recurrencia. Asumiendo que las trombofilias se presentan en el 50% de las mujeres con preeclampsia, se estimó que 160 pacientes serían suficientes para poder detectar una diferencia estadísticamente significativa.

Se analizaron los resultados de 172 mujeres que completaron el período de seguimiento del estudio. Las pacientes se clasificaron en 2 grupos en base a la presencia (60 casos; 34.9%) o ausencia (112 controles; 65.1%) de algún rasgo trombofílico. Como era de esperar, las participantes con trombofilia presentaron con mayor frecuencia antecedentes familiares de tromboembolismo pulmonar o tromboembolia venosa profunda (parientes de primer grado), y el antecedente de preeclampsia de aparición temprana también fue más habitual. No se detectaron otras diferencias entre ambos grupos.

La trombofilia se asoció con un aumento significativo en la recurrencia de la preeclampsia en el embarazo en curso (46.7% frente a 25.9%; $p = 0.010$); las formas leves de preeclampsia no se relacionaron independientemente con ningún rasgo trombofílico, a diferencia de la preeclampsia grave (OR, 6.5; IC 95%, 2.7-15.9; $p = 0.001$).

En el subgrupo de mujeres con antecedente de preeclampsia grave (90/172) la tasa de recurrencia de ésta fue significativamente mayor entre las trombofílicas (44.4% frente a 9.3%; OR, 7.35; IC 95%, 2.1-27.1; $p = 0.0005$).

En 2 casos se detectó heterocigosis de las mutaciones del factor V de Leiden y del factor II, y otras combinaciones se observaron en 10 mujeres más (5.8%). Al considerar sólo a las pacientes con mutaciones del factor V o del factor II o de ambos, en las que presentaban estas formas hereditarias de trombofilia persistía el mayor riesgo de recurrencia de la preeclampsia. Además, el peso de la placenta estaba disminuido en este grupo (429 ± 164 frente a 523 ± 108 g; $p = 0.002$).

La trombofilia también se asoció con mayor riesgo de complicaciones maternas graves (OR, 2.93; IC 95%, 1.01-8.63; $p = 0.048$); éstas incluyeron 2 DPP, 4 casos de síndrome HELLP, 3 de edema pulmonar y 3 de coagulación intravascular diseminada. Las participantes con trombofilia tuvieron gestaciones más cortas que las mujeres no afectadas (< 37 semanas: OR, 3.44; IC 95%, 1.70-3.00; $p = 0.001$; < 35 semanas: OR, 5.29; IC 95%, 2.4-11.9; $p = 0.001$) con bebés de peso más bajo. La gran mayoría de los partos prematuros (86.8%) tuvieron indicación médica por preeclampsia grave. Los partos prematuros espontáneos se presentaron en 3 mujeres con trombofilia (5%) y en 6 mujeres sin ella (5.3%). No se halló relación entre la trombofilia y neonatos PEG. Al considerar sólo los casos de trombofilias hereditarias, los resultados se mantuvieron; de hecho, aumentó el riesgo de gestación < 32 semanas (OR, 11.37; IC 95%, 2.7-50.8).

En el análisis de regresión múltiple, la variable dependiente fue la recurrencia de la preeclampsia en el embarazo actual, la cual sólo se predijo por la presencia de trombofilia ($p < 0.002$).

Se indicó profilaxis antitrombótica en 52 casos al menos desde el inicio del primer trimestre, con dosis bajas de ácido acetilsalicílico o heparina de bajo peso molecular o ambas (33, 15 y 4 mujeres respectivamente). La tasa de recurrencia en estos casos fue del 40% (11/29) y no difirió de la observada en las pacientes que no recibieron profilaxis (50% [17/31]).

Los autores afirman que este trabajo demuestra que la trombofilia se relaciona con un riesgo 2.5 veces mayor de recurrencia de preeclampsia; este hallazgo se mantuvo cuando se consideró sólo a las mujeres afectadas por mutaciones de los factores V y II, las trombofilias hereditarias más frecuentes. Otros informes han señalado resultados similares. Una ventaja de este estudio es su carácter prospectivo y la inclusión de pacientes con antecedentes de preeclampsia; otra, que sólo se evaluaron mujeres de raza blanca en su mayoría de origen italiano. Esto último es importante al analizar la influencia de factores genéticos como en las trombofilias hereditarias; es por esto que los resultados descritos sólo podrían aplicarse en esta población. Entre los factores predisponentes reconocidos de preeclampsia se encuentra la hipertensión crónica; cuando ésta se incluyó en un análisis multivariado, no resultó ser un predictor independiente; aunque como muchas mujeres en ambos grupos eran hipertensas, tal vez el estudio no tuvo el poder de identificarla como tal y quizá la combinación de hipertensión y trombofilia aumente el riesgo de recurrencia de preeclampsia. En el análisis de regresión logística sólo la trombofilia resultó un factor predictor de la recurrencia de preeclampsia. Las mujeres con trombofilia y preeclampsia previa debieran ser prevenidas acerca de los riesgos respecto de nuevos embarazos; de hecho, la trombofilia también se

asoció con mayor riesgo de complicaciones maternas como DPP, síndrome HELLP, insuficiencia renal aguda y parto prematuro.

Se menciona otro trabajo que no halló relación entre la trombofilia y un mayor riesgo de recurrencia de preeclampsia, pero todas las participantes habían recibido ácido acetilsalicílico, lo que podría haber reducido ese riesgo; además de ser todas holandesas y de no haberse investigado la presencia de la mutación del factor II.

Existen datos acerca de que la profilaxis con heparina de bajo peso molecular reduciría la recurrencia de preeclampsia; el diseño de este estudio no permitió analizar la influencia de esta profilaxis sobre el resultado del embarazo, aunque quienes la recibieron igualmente presentaron mayor riesgo.

El hecho de que las mujeres con preeclampsia previa tienen más riesgo de evolucionar con episodios tromboembólicos es otro dato epidemiológico que respalda la relación entre trombofilia y preeclampsia. Por otro lado, las pacientes con antecedentes de tromboembolismo tienen complicaciones gestacionales como hipertensión y fetos muertos con más frecuencia. Estas consideraciones refuerzan los resultados del presente estudio y sustentan la hipótesis de que la trombofilia predispone a una variedad de trastornos cardiovasculares.

Los autores concluyen que las mujeres italianas con preeclampsia previa tienen mayor riesgo de recurrencia en presencia de alguna trombofilia, incluso las mutaciones de los factores V de Leiden y II, datos de utilidad al momento de asesorarlas respecto de próximos embarazos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103572

14 - La Diabetes Mellitus Gestacional Afecta el Peso Placentario y del Recién Nacido

Kucuk M, Doymaz F

Journal of Diabetes and its Complications 23(1):25-31, Ene 2009

Las mujeres con diabetes mellitus gestacional (DMG) comprenden las embarazadas que reciben el diagnóstico de diabetes tipo 1 o 2 o de intolerancia a los hidratos de carbono. La detección sistemática de estos cuadros se lleva a cabo durante las semanas 24 a 28 de gestación. No obstante, la información sobre el momento más adecuado para efectuar la pesquisa es insuficiente. A esto debe sumarse la falta de consenso respecto de los criterios diagnósticos de DMG y de los métodos más adecuados para detectarla. La detección sistemática no sería necesaria en las embarazadas de bajo riesgo. Este grupo incluye a las mujeres menores de 25 años, sin antecedentes de tolerancia anormal a la glucosa o complicaciones obstétricas asociadas con la DMG y sin historia de diabetes en familiares de primer grado.

De acuerdo con lo informado en un estudio anterior y con los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) resulta adecuada cuando se administra una dosis de 75 g de glucosa y se evalúa la glucemia transcurridas dos horas. Esto permite diagnosticar la DMG. No obstante, existe un protocolo diagnóstico alternativo que incluye la evaluación de la glucemia a la hora de la ingesta de glucosa. Si el valor obtenido es mayor o igual a 140 mg/dl la paciente tendrá un riesgo elevado de padecer DMG. La información respecto de las ventajas de una prueba diagnóstica frente a otra es escasa.

Existe consenso sobre la necesidad de un control glucémico estricto mediante dieta y, de ser necesario, insulina para preservar la salud del recién nacido. En cambio, no lo hay acerca de los pasos a seguir en las embarazadas con un resultado anormal al efectuarse la PTOG con 100 g de glucosa. Algunos autores consideran que estas mujeres presentan características similares a las observadas en caso de DMG. Además, se informó que la obtención de un valor anormal en la PTOG con 100 g de glucosa implica un aumento significativo del riesgo de DMG. En cambio, otros investigadores señalaron que un valor anormal al efectuar dicha prueba no tiene consecuencias obstétricas negativas. Por lo tanto, no sería necesario aplicar tratamiento alguno.

La relación entre la placenta y el peso al nacer fue evaluada en numerosos estudios. Resulta de interés clínico valorar la relación entre los factores placentarios, maternos y fetales. De acuerdo con lo informado en estudios previos, el aumento del peso placentario es un hallazgo frecuente en caso de DMG. Asimismo, existe una relación entre el peso de la placenta y la duración y el control de la diabetes. Sin embargo, la información disponible sobre el peso placentario se limita a los casos de intolerancia gestacional a la glucosa leve, controlados mediante dieta. No existen datos sobre el peso placentario y la relación entre éste y el peso al nacer (PP/PN) en mujeres con un solo valor anormal en la PTOG efectuada con 100 g de glucosa. Para evaluar dicha cuestión se llevó a cabo un estudio prospectivo en mujeres con DMG tratadas con dieta, embarazadas que obtuvieron un solo valor anormal en la PTOG con 100 g de glucosa y un grupo de referencia integrado por mujeres con factores de riesgo similares a los observados en el resto de las participantes.

Se efectuó una prueba de tolerancia a la administración de 50 g de glucosa a 324 embarazadas que cursaban las semanas 24 a 28 de gestación. La prueba fue realizada en ayunas e incluyó la medición de la glucemia luego de una hora de administrada la glucosa por vía oral. Ante la obtención de una glucemia mayor o igual a 140 mg/dl se administraron 100 g de glucosa en ayunas y se valoró la glucemia luego de 3 horas de la ingesta. El resultado de la evaluación se consideró positivo ante dos mediciones de glucemia mayor o igual a: 105, 190, 165 o 145 mg/dl, en ayunas o luego de 1, 2 o 3 horas de administrada la carga de glucosa, respectivamente.

Las mujeres que recibieron el diagnóstico de DMG o que obtuvieron un único valor anormal al evaluar la glucemia fueron tratadas mediante un régimen alimentario, sin diferencias entre ambos grupos. Además se evaluó el nivel de actividad física durante el embarazo. Ninguna de las participantes participaba de un programa de ejercitación regular. Se brindó información sobre los beneficios del ejercicio físico y el modo más adecuado de practicarlo. Luego, las embarazadas iniciaron un programa de ejercitación de 30 minutos diarios que progresó de manera gradual hasta llegar a 45 minutos, 4 a 5 veces por semana. A continuación se evaluó la glucemia antes y 2 horas después de las comidas. Ante el fracaso del régimen alimentario para adecuar el perfil glucémico se inició el tratamiento con insulina. Estas mujeres fueron excluidas del estudio. Cada placenta fue evaluada luego del alumbramiento. El peso y la talla fetal permitieron obtener un índice ponderal (IP). Luego se calculó la relación entre el peso placentario y el peso al nacer (PP/PN). Por último, se valoró el índice de masa corporal de cada embarazada.

Según los resultados de los análisis efectuados, el 9.7% de las participantes presentó DMG y el 9.9% obtuvo un resultado anormal al efectuar la PTOG. El grupo de referencia estuvo integrado por 242 embarazadas. No se observaron diferencias significativas entre los grupos respecto del IMC materno, la edad, el peso corporal anterior al embarazo, el aumento ponderal durante la gestación y la edad gestacional. Tampoco

se verificaron diferencias significativas entre los grupos en términos de peso al nacer, talla fetal e IP. No obstante, las embarazadas con DMG presentaron un peso placentario significativamente superior en comparación con el resto de las participantes. No se detectaron diferencias significativas entre el grupo de referencia y el grupo de mujeres que obtuvieron un solo valor anormal en la PTOG en cuanto al peso placentario y la relación PP/PN. Es decir, el peso placentario y el peso al nacer de los hijos de las mujeres que obtuvieron un solo valor anormal en la PTOG fueron similares a los observados en el grupo de referencia. En cambio, el grupo de mujeres con DMG que lograron un control glucémico adecuado y no requirieron insulina presentó un aumento del peso placentario y de la relación PP/PN en comparación con los grupos restantes.

Según lo informado en estudios anteriores, el peso placentario anormal se correlaciona con la presencia ulterior de enfermedades crónicas como hipertensión y diabetes. Mientras que la incidencia de DMG oscila entre el 4% y el 7%, su prevalencia puede variar del 1% y al 14%. Los porcentajes de prevalencia e incidencia obtenidos dependerían de las características de las poblaciones evaluadas y de las herramientas diagnósticas empleadas. En investigaciones previas se informó que los parámetros antropométricos de los hijos de madres con DMG bien controlada son similares a los de los hijos de madres no diabéticas. Los resultados del presente estudio permiten agregar que el peso al nacer de los hijos de madres con DMG o que obtienen un valor anormal en la prueba de tolerancia oral a la glucosa es similar al de los hijos de madres sanas.

De acuerdo con lo informado en un estudio anterior, el peso placentario observado en caso de diabetes bien controlada no difiere del registrado en mujeres no diabéticas. En cambio, otros autores refirieron que las madres diabéticas tratadas con infusión continua de insulina por vía subcutánea que obtienen un buen control glucémico presentan un peso placentario significativamente superior en comparación con lo observado en ausencia de diabetes. Los resultados de este trabajo coinciden con lo informado en estudios anteriores sobre el aumento significativo del peso placentario en caso de DMG.

En un trabajo retrospectivo se informó que el peso placentario y la relación PP/PN aumentan en embarazadas con intolerancia a la glucosa controladas mediante un régimen alimentario en comparación con lo observado en mujeres sanas. Este resultado es difícil de comparar con los datos obtenidos en el presente estudio debido al empleo de métodos de evaluación diferentes. Sin embargo, es posible que las diferencias entre los resultados de ambos estudios se relacionen con la clasificación de la DMG empleada en cada caso. Otra limitación observada al intentar comparar los resultados de diferentes investigaciones es la ausencia de información respecto de la preparación de la placenta antes de su pesada. A esto debe sumarse la ausencia de técnicas consensuadas para efectuar dicho procedimiento. Es necesario considerar que la PTOG no se reiteró. En consecuencia, es posible que la repetición de dicha prueba en las pacientes que obtuvieron un solo valor anormal resultase en el diagnóstico de DMG.

El ejercicio es uno de los pilares terapéuticos en caso de diabetes. No obstante, los estudios sobre su utilidad en mujeres embarazadas son escasos. Es sabido que el ejercicio reduce la glucemia en mujeres con DMG. Asimismo, puede disminuir el riesgo de tolerancia anormal a la glucosa y DMG. A pesar de lo antedicho, se informó que la frecuencia de ejercitación entre las mujeres con DMG se halla en disminución. La información disponible permite sugerir que la aplicación de programas de ejercitación influye sobre el crecimiento de la unidad fetoplacentaria. Por último, el

presente y otros estudios indican que el peso placentario, la relación PP/PN y el IP son parámetros de importancia creciente.

El peso placentario y la relación PP/PN aumentan en mujeres con DMG tratadas mediante dieta y ejercicio. Esto no se verifica en las embarazadas que obtienen un único valor anormal en la PTOG con 100 g de glucosa. Además, el tratamiento de las mujeres con DMG regula el peso fetal en mayor medida en comparación con el peso placentario.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/103580

15 - Estudian si Existe Riesgo de Accidente Cerebrovascular al Administrar Tibolona

Renoux C, Dell'Aniello S, Garbe E, Suissa S

Maturitas 61(4):305-309, Dic 2008

La asociación entre la terapia de reemplazo hormonal (TRH) y el riesgo cardiovascular es motivo de controversia. Mientras que en algunos estudios se sugirió que la TRH disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular, en otros trabajos se informó un aumento moderado de dicho riesgo. La tibolona es un esteroide sintético con efecto modulador de la actividad estrogénica tisular empleado para el tratamiento de los síntomas asociados con la menopausia. La droga no tiene un efecto estrogénico sobre el tejido mamario y endometrial. Esto sería beneficioso en cuanto al riesgo de cáncer de mama o endometrio y representaría una ventaja en comparación con la TRH convencional. Respecto del efecto cardiovascular y cerebrovascular de la tibolona, la información es insuficiente. Según lo informado en el *Long Term Intervention on Fractures with Tibolone Study* (LIFT), la administración de la droga se asocia con un aumento de la frecuencia de accidente cerebrovascular. El presente estudio de casos y controles se llevó a cabo para evaluar el riesgo de accidente cerebrovascular asociado con la administración de tibolona y otros tipos de TRH.

La información para realizar este ensayo se obtuvo a partir de la *United Kingdom's General Practice Research Database* (GPRD). Dicha base de datos contiene información médica sobre unos 6 millones de pacientes representativos de la población general del Reino Unido. La cohorte evaluada incluyó mujeres de 50 a 79 años. Se excluyeron pacientes con diagnóstico de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico. Durante el período de estudio se identificaron todos los casos nuevos de accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico y se conformó un grupo control. Los casos y controles presentaron características similares en términos de edad y sexo, entre otros parámetros. Para cada par de casos y controles se evaluó la administración de TRH durante el año anterior a la fecha del accidente cerebrovascular y la duración de dicha terapia.

Se evaluó una cohorte de 870 286 mujeres de una media de edad de 59 años. De ellas, un total de 16 102 presentaron un accidente cerebrovascular durante el período de seguimiento. El 2.4% de estas pacientes fue excluido debido a la ausencia de un control adecuado. En consecuencia, el grupo de casos estuvo formado por 15 710 mujeres y el grupo control tuvo 59 958 integrantes. El promedio de edad de ambos grupos fue de 70 años. Todos los factores de riesgo cardiovascular fueron más frecuentes entre los casos en comparación con los controles. El 7.7% de los casos y el 6.9% de los controles había recibido TRH durante el año anterior al accidente

cerebrovascular. El 5.1% y 4.6% recibía dicha terapia en el momento del estudio, respectivamente. El uso de tibolona se registró en el 0.5% y 0.4% de los casos y controles, respectivamente. En cambio, el 2.2% y 1.9% recibía estrógenos y el 2.4% y 2.2% se hallaba bajo terapia combinada con estrógenos y progesterona, respectivamente. La mayoría de las pacientes recibía la TRH por vía oral.

Se observó una frecuencia más elevada de accidente cerebrovascular entre las pacientes que recibían monoterapia con estrógenos en comparación con las mujeres no tratadas con estrógenos o aquellas que recibían terapia combinada con estrógenos y progestágenos. La frecuencia de accidente cerebrovascular entre las pacientes tratadas con tibolona en el momento del estudio no fue superior en comparación con lo observado en ausencia de TRH. Asimismo, el antecedente de exposición a la TRH se asoció con un aumento de la frecuencia de accidente cerebrovascular que disminuyó a medida que aumentó el tiempo transcurrido desde la interrupción. La realización de un análisis de sensibilidad indicó que el empleo de tibolona puede asociarse con un aumento de la frecuencia de accidente cerebrovascular en comparación con la TRH con estrógenos solos o combinados con progestágenos. No obstante, dicho incremento no fue estadísticamente significativo.

De acuerdo con el resultado del presente estudio, existe una relación entre el riesgo de accidente cerebrovascular y la TRH con estrógenos solos o en combinación con progestágenos. El empleo de tibolona en el momento del estudio no se asoció con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular. No obstante, al efectuar el análisis de sensibilidad se observó que dicho riesgo puede ser tan elevado como el verificado entre las pacientes que recibieron estrógenos solos o combinados con progestágenos. La información disponible al respecto es escasa y heterogénea. Por ejemplo, en un estudio se informó que la administración de tibolona no se asocia con un aumento de la frecuencia de accidente cerebrovascular. En cambio, en otro trabajo se informó que la administración de la droga se relaciona con un riesgo significativamente elevado de accidente cerebrovascular en comparación con placebo. Es posible que las diferencias halladas entre los resultados este y los demás estudios se deban a que en los últimos se incluyeron pacientes de mayor edad. No obstante, no existen investigaciones sobre el riesgo de accidente cerebrovascular asociado con la administración de tibolona según la edad de las pacientes. Los hallazgos del presente estudio coinciden con lo informado en otros estudios controlados y aleatorizados.

Se sugirió que la tibolona tiene un perfil favorable de efectos cardiovasculares al estimular la fibrinólisis, aumentar la síntesis de óxido nítrico y el flujo sanguíneo capilar. Asimismo, se informó que la droga disminuye los niveles de colesterol total y triglicéridos, aunque también reduciría la concentración de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad. Por lo tanto, el efecto de la tibolona sobre el riesgo de aterogénesis no es comprendido en su totalidad. En estudios efectuados en animales de experimentación se señaló que la tibolona no favorece la aterogénesis carotídea. Sin embargo, en ensayos clínicos se informaron resultados heterogéneos al respecto. Aún debe evaluarse la relación entre dichos hallazgos y el riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular.

Entre las limitaciones de esta investigación se menciona la imposibilidad de validar el diagnóstico de accidente cerebrovascular debido a la falta de acceso a las historias clínicas de las pacientes. Tampoco se efectuó una diferenciación entre los accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos ni se accedió a información de índole socioeconómica o relacionada con el estilo de vida. La limitación más importante que refieren los autores es la cantidad limitada de mujeres tratadas con tibolona, que habría

restringido la capacidad de detectar una asociación entre el empleo de la droga y el riesgo de accidente cerebrovascular. El riesgo leve asociado con el tratamiento con tibolona hallado en el análisis de sensibilidad debe ser tenido en cuenta. Lamentablemente, la inclusión de una cantidad limitada de pacientes no permitió analizar dicho riesgo en función de la edad.

A la hora de evaluar la administración de una TRH es primordial analizar los riesgos y beneficios de la administración de cada agente. El riesgo cardiovascular es un factor fundamental a considerar. En este sentido, la tibolona tendría un perfil de acción diferente en comparación con el resto de los agentes empleados como TRH que influiría sobre el riesgo de accidente cerebrovascular. Son necesarios estudios adicionales para evaluar la seguridad de la tibolona en comparación con la TRH convencional en términos de dicho riesgo.

 + Información adicional en www.siiacsalud.com/dato/resiic.php/105246

16 - Displasia Cervical en Mujeres Mayores de 35 Años

Moore K, Bannon R, Gold M y colaboradores

American Journal of Obstetrics and Gynecology 199(5):471-471, Nov 2008

El precursor histológico del cáncer cervical uterino (CC) es la neoplasia intraepitelial cervical de alto grado (CIN) de grado 2/3; a la identificación temprana de esta entidad se le adjudica la drástica reducción de la incidencia de muertes por dicha causa observada en los EE.UU. Existen 4 categorías de anomalías citológicas de acuerdo con el sistema de Bethesda cuya detección determina la necesidad de una evaluación colposcópica: células atípicas de significado indeterminado (ASC, por sus siglas en inglés), lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL), lesión intraepitelial de alto grado (HSIL), células glandulares atípicas (AGC) y una subcategoría de ASC definida como células atípicas en la que no se puede descartar su alto grado (ASC-H). En los EE.UU. alrededor de 2 millones de los 3.5 millones de estudios citológicos de Papanicolaou anormales efectuados anualmente presentan ASC; estos casos se relacionan con un riesgo acumulado de CIN 2/3 de entre el 6% y el 12%. Las conductas ante exámenes citológicos e histológicos cervicales anormales se basan en los datos provistos por el *ASCUS and LSIL Triage Study* (ALTS), aunque este trabajo sólo incluyó un 19% de mujeres > 35 años y no especificó la proporción de ellas consideradas posmenopáusicas, justamente la población en donde las conductas a seguir no están claramente definidas. Gran parte de las mujeres de entre 30 y 50 años no son sometidas a evaluaciones colposcópicas, aun en presencia del papilomavirus humano (HPV) de alto riesgo, a pesar de que un 44% de los casos de CIN 2/3 se detectan a partir de cuadros de ASC.

Las diferencias en el riesgo absoluto de CIN 2/3 entre este grupo y las mujeres más jóvenes no han sido ampliamente estudiadas. Se mencionan informes de un riesgo 2.6 veces mayor de cualquier tipo de lesión intraepitelial escamosa y 2.9 veces más alto de cambios de alto grado en las más jóvenes, lo que indicaría un riesgo menor en las mujeres mayores, aunque esto no ha sido extensamente confirmado.

En cuanto a las mujeres posmenopáusicas, los resultados son controvertidos; algunos trabajos señalan un riesgo de

displasia similar o menor que en las mujeres más jóvenes, en tanto que otros lo informan como más elevado. Se subraya que los datos acerca del riesgo absoluto de CIN 2/3 en la posmenopausia, dado que muchas pacientes no se derivan para una evaluación colposcópica y biopsia, están basados más en información proveniente del seguimiento citológico que del histopatológico. Por otro lado, el examen del cuello cervical se dificulta en esta etapa por la tendencia de la zona de transición a internalizarse con la caída en los niveles de estrógenos, lo que entorpece la toma de muestras adecuadas y las evaluaciones colposcópicas satisfactorias.

El objetivo de los autores fue investigar a las pacientes > 35 años derivadas a un centro universitario de colposcopia mediante la evaluación de las citologías, los hallazgos histopatológicos y las recomendaciones posteriores de tratamiento.

Se evaluaron las pacientes mayores de 35 años derivadas para colposcopia por displasia cervical incluidas en la base de datos del *University of Oklahoma Health Sciences Center* (OUHSC). Las mujeres de 35 a 49 años se clasificaron como premenopáusicas, y las de 50 o más, como posmenopáusicas. El tratamiento de todas las participantes se basó en las normativas de la *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP).

Las pacientes con 2 extendidos consecutivos compatibles con ASC, ASC/HPV, ASC-H, AGC, LSIL y HSIL fueron derivadas para colposcopia y biopsia dirigida. En los casos en que la zona de transición no se visualizaba en un 100%, la colposcopia se consideraba no satisfactoria. Se realizaron biopsias como parte de la rutina del procedimiento, salvo en los casos de embarazo o negativa de la paciente.

Las mujeres con biopsias compatibles con CIN 2 o mayor eran sometidas dentro de los 2 meses a una conización por asa diatérmica (LEEP) o con bisturí frío. Se determinó la proporción de pacientes con CIN 2 o CIN 3 en base a la peor histología encontrada, lo que permitió la inclusión de aquellas con imposibilidad de toma de biopsia o con biopsia no evaluable.

Se seleccionaron 359 mujeres de 35 años o más; 70% de raza blanca, 20% de origen hispano y 10%, americanas nativas o de raza negra. El 32% tenía entre 35 y 39 años; el 44%, entre 40 y 49; el 17%, entre 50 y 59, y el 7%, 60 o más. Se consideró a las menores de 50 años como premenopáusicas (n = 270) y las mayores como posmenopáusicas (n = 89). No hubo diferencias raciales significativas entre ambos grupos, ni respecto del número de parejas sexuales, tabaquismo, o antecedentes de tratamientos previos por displasia cervical. Evidentemente el uso de métodos anticonceptivos fue mayor entre las menores de 50 años (p < 0.0001) así como las tasas de nuliparidad (10% frente a 3%; p = 0.04).

El 60% (164/270) de las mujeres premenopáusicas fue derivado para colposcopia por citologías compatibles con ASC o LSIL; el 35% (95/270), con HSIL, y el 4% (11/270) con sospecha de cáncer. Aquellas con ASC incluyeron a las referidas con 2 muestras consecutivas de ASC, ASC-H y ASC con HPV de alto riesgo. Como era de esperar, se observó una asociación significativa entre la citología y el resultado de la posterior biopsia (p = 0.042).

De las 270 pacientes premenopáusicas, el 85% tuvieron colposcopias satisfactorias y el 97% (262), biopsias evaluables. Se identificó CIN 2/3 por biopsia en 26% de las participantes con ASC/LSIL, 15% con CIN 2 y 10% con CIN 3. Cien mujeres habían sido derivadas por extendidos compatibles con HSIL o con sospecha de cáncer; de ellas, el 63% tenía CIN 2 o mayor en la biopsia, en su mayoría CIN 3 (55%). De las 11 pacientes referidas con sospecha de cáncer, a 2 se les diagnosticó CIN 3, las otras 9 no mostraron hallazgos anormales en la

colposcopia ni en la biopsia. A aquellas con CIN 2 o mayor se les indicó la realización de LEEP.

Entre las mujeres premenopáusicas, el 52% tenía CIN 2 o mayor y no se detectaron casos de cáncer.

Los hallazgos patológicos más graves registrados por biopsia y LEEP se combinaron para determinar la proporción total de pacientes premenopáusicas con CIN 2 o superior; esta información histológica estuvo disponible en 268 de los 270 casos; el 46% (126/268) tenían CIN 2 o mayor, el 36% de estas mujeres (45/126) habían sido derivadas con ASC o LSIL.

De las 89 mujeres posmenopáusicas derivadas, el 70% presentó colposcopias satisfactorias y el 93% (83) tuvo biopsias evaluables. La proporción de colposcopias no satisfactorias fue más elevada que entre las premenopáusicas ($p = 0.002$).

El 63% de las mujeres habían sido referidas por extendidos compatibles con ASC o LSIL y en el 24% se detectó CIN 2/3. En la mayoría, el 87%, se trató de CIN 3. Hubo un caso de cáncer. El 33% había sido derivado por HSIL o citología neoplásica; en este grupo se identificó CIN 2/3 en el 45% de los casos. En las pacientes derivadas con citología neoplásica ($n = 7$) no se hallaron lesiones aclaratorias en la colposcopia, con 6 resultados normales y 1 con LSIL.

A todas las participantes con biopsias con CIN 2 o mayor se les indicó LEEP. En el 84% de los procedimientos se detectó CIN 2 o superior, incluido un 17% ($n = 2$) con cáncer invasivo.

Al combinar las citologías más graves por biopsia y por LEEP, de 86 de 89 pacientes había datos disponibles y un 43% (16/86) tenían CIN 2 o mayor, de las que el 43% (16/37) habían sido derivadas por ASC o LSIL.

No hubo diferencias respecto de las proporciones de CIN 2 o más alto entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas. Al considerar sólo los casos más graves de CIN 3 o mayor, éstos fueron más frecuentes entre las posmenopáusicas (41% frente a 29%; $p = 0.027$).

En las mujeres derivadas por HSIL, el CIN 2 por biopsia fue más frecuente entre las premenopáusicas (29% frente a 0%; $p = 0.002$) y se señaló una menor tendencia de CIN 3, no estadísticamente significativa (38% frente a 58%; $p = 0.09$).

De las pacientes premenopáusicas derivadas por HSIL ($n = 95$), a 30 se les indicó LEEP en base a una discrepancia entre citología e histología. Lo mismo sucedió con 10 de las posmenopáusicas derivadas con HSIL. Se detectó CIN 2 o mayor en el 32% de las primeras y en el 71% de las últimas ($p = 0.03$). La diferencia puede adjudicarse a la diferencia en la proporción de colposcopias no satisfactorias entre ambos grupos de mujeres (20% en las premenopáusicas y 50% en las posmenopáusicas; $p = 0.07$).

En los EE.UU. se detectan anualmente 2 a 3 millones de citologías cervicales anormales, en su mayoría casos de ASC o LSIL, que son tratados de acuerdo con las normativas derivadas del ALTS. Este estudio, sin embargo, solo incluyó un 19% de mujeres > 35 años de edad. Los autores señalan que este grupo se presenta con una distribución similar de citologías, aunque los hallazgos histológicos difieren debido a una mayor frecuencia de CIN 2 o superior, 28% frente a 15.4% en las menores de 35 años. Los resultados del estudio aquí presentado señalan una prevalencia de 14% de CIN 3 entre las portadoras de citología compatible con ASC, más alta que la informada en trabajos previos, de 8.7%.

No hay un consenso definido acerca del manejo de las anomalías citológicas de bajo grado en las mujeres posmenopáusicas; esta situación se tornará más habitual dado el aumento en la proporción de pacientes mayores de 65 años (se espera que alcance el 20.7% hacia 2050). Las estrategias en estos casos incluyen la repetición del estudio citológico cualquiera sea la citología o en presencia de HPV dentro del año o la derivación inmediata para colposcopia.

Los cambios epiteliales secundarios al hipostrogenismo de la menopausia pueden simular una displasia cervical.

Se sabe que los hallazgos colposcópicos varían con la edad, entre otros factores por la dificultad que supone el retroceso de la zona de transición hacia dentro del canal cervical en las mujeres posmenopáusicas. Esto se confirmó en este estudio, donde el 30% de las mujeres > 50 años tuvieron colposcopias no satisfactorias y, de ellas, el 50% resultaron en procedimientos de escisión. Los autores encontraron una alta prevalencia de anomalías significativas dentro del grupo de edad presuntamente de menor riesgo. Las mujeres posmenopáusicas fueron diagnosticadas con CIN 3 o mayor con mucha mayor frecuencia que las premenopáusicas (41% frente a 29%; $p = 0.027$). Por otro lado, estas pacientes habían sido derivadas más habitualmente por ASC (47% frente a 37%; $p = 0.03$), por lo que la mayor incidencia de CIN 3 no se explica por citologías con anomalías de mayor grado. También se señalan las mayores dificultades de realización de colposcopia en este grupo etario; al 41% se le indicó LEEP debido a discrepancias en 2 etapas, es decir que el colposcopista no pudo identificar y biopsiar una lesión que aportase una explicación de la citología compatible con HSIL. Al realizarse LEEP, el 71% de los casos resultó en CIN 2 o mayor, lo que subraya la importancia de la evaluación metódica de estas alteraciones cervicales.

Las participantes > 35 años incluidas en este estudio presentaron tasas muy altas de CIN 2 y CIN 3 en comparación con los datos provistos por el ALTS. La explicación de ello puede radicar en su carácter retrospectivo y a que se realizó en un centro de derivación, lo que puede traducirse en una población de mayor riesgo. En su mayoría se trató de mujeres sin cobertura de salud, de comunidades rurales y con alta frecuencia de tabaquismo. Todo esto puede haber resultado en una sobrestimación del riesgo de CIN 3, aunque, señalan los autores, estas pacientes sí presentan un riesgo de CIN 2 o mayor al menos equivalente al de las mujeres más jóvenes.

Las mujeres posmenopáusicas con alteraciones de la citología cervical constituyen un desafío diagnóstico; los resultados de estudios previos demostraron que los mismos criterios colposcópicos aplicados en las premenopáusicas pudieran no tener la misma utilidad en esta población. Los hallazgos de LEEP realizado por discrepancias en 2 etapas refuerzan la noción de que estas pacientes pueden tener lesiones de alto grado en presencia de un epitelio macroscópicamente benigno. Esto debe ser considerado por los médicos al evaluar mujeres de este grupo etario, para decidir su derivación a centros colposcópicos de referencia y evaluar la posibilidad de procedimientos escisionales tempranos ante casos de duda diagnóstica. La realización de estudios prospectivos sobre los hallazgos patológicos en pacientes posmenopáusicas con displasia ayudarán al esclarecimiento de la utilidad o la necesidad de cambios de las normativas de la ASCCP respecto de esta población.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/106165

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

Autoevaluaciones de Lectura

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

TD N°	Enunciados	Seleccione su opción
1	¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta con respecto al valor predictivo de la ecografía obstétrica en las complicaciones del embarazo prolongado?	A) El riesgo de presentar meconio es mayor en mujeres con ecografía del segundo trimestre. B) El riesgo de hemorragia posparto es similar en mujeres con ecografía del primer o segundo trimestre. C) Las maniobras de inducción del parto son menos frecuentes en mujeres con ecografía del primer trimestre. D) Todas son correctas.
2	¿Cuál de las siguientes afirmaciones es correcta con respecto a la vacunación contra el papilomavirus humano (HPV) en niños menores de diez años?	A) El mayor conocimiento sobre el HPV favorece la aceptación de la vacuna por parte de los padres. B) El menor estrato socioeconómico y el menor nivel educativo de los padres se asocian con una mayor aceptación. C) La vacuna ha sido aprobada en este grupo poblacional. D) A y B son correctas.
3	¿Cuál de los siguientes casos de hemorragia del segundo trimestre del embarazo tiene un pronóstico más favorable?	A) Hemorragia leve con placenta previa. B) Hemorragia leve con placenta no previa. C) Hemorragia grave. D) A y B son correctas.
4	¿Qué dosis de anastrozol puede utilizarse en mujeres con leiomioma uterino?	A) 1 mg por día. B) 5 mg por día. C) 10 mg por día. D) Depende del volumen inicial del tumor.
5	¿Cuál de las siguientes situaciones confiere mayor protección contra el síndrome de distrés respiratorio neonatal, en los recién nacidos pretérmino?	A) La inflamación del corion y del amnios. B) La vasculitis umbilical. C) La inflamación del corion y del amnios en combinación con vasculitis umbilical. D) Ninguna de estas complicaciones reduce el riesgo de distrés respiratorio.
6	¿Cuál es el abordaje más adecuado para evaluar la infertilidad secundaria en los países de bajos recursos, en relación con la infección por <i>Chlamydia trachomatis</i> ?	A) Histerosalpingografía. B) Cultivo de las secreciones endocervicales. C) Histerosalpingografía y cultivo. D) Enzimoimmunoensayo para la detección de IgG anticlamidia y antígeno bacteriano.
7	¿Qué otros factores, además de la lactancia, pueden influir en el riesgo de cáncer de mama mediante la reducción en el número de ciclos ovulatorios a lo largo de la vida?	A) El uso de anticonceptivos orales. B) Índices de masa corporal muy elevados o muy disminuidos. C) Niveles elevados de prolactina. D) Todas son correctas.
8	¿Qué tipo de traquelectomía permite una resección parametrial más amplia?	A) La traquelectomía vaginal radical. B) La traquelectomía abdominal radical. C) La resección parametrial siempre es de magnitud similar. D) Los parametrios nunca se resecan mediante traquelectomía.
9	Señale la opción correcta sobre el efecto de la tibolona sobre el tejido mamario:	A) Es igual al efecto de la terapia de reemplazo hormonal convencional. B) Aumenta la expresión de receptores de estrógenos (ER) y progesterona (PR). C) Disminuye la expresión de ER y PR. D) No afecta la expresión de ER pero aumenta la expresión de PR.

Respuestas Correctas

TD N°	Respuestas	Fundamentaciones	Opción
1	Todas son correctas.	En este estudio, la presencia de meconio fue inferior en el grupo de mujeres con ecografía del primer trimestre respecto del grupo con ecografía del segundo trimestre (21,7% versus 23,9%). No se observaron diferencias en el resto de los criterios de valoración secundarios. Por otra parte, el porcentaje de maniobras de inducción a las 42 semanas también fue inferior en ese grupo (1,8% versus 2,6%).	D
2	A y B son correctas.	Antes de la lectura del instructivo sobre el HPV, el menor estrato socioeconómico y el menor nivel educativo de los padres se asociaron con una mayor aceptación de la vacuna. Después de su lectura, se comprobó una mayor aceptación. La vacuna contra el HPV todavía no ha sido aprobada en niños menores de diez años.	D
3	A y B son correctas.	En este estudio, la probabilidad de tener una evolución favorable fue del 87% en las hemorragias leves (independientemente de la localización de la placenta), del 67% en las hemorragias graves con placenta previa y del 35% en las hemorragias graves con placenta no previa.	D
4	1 mg por día.	El anastrozol, en dosis de 1 mg por día durante 12 semanas, se asocia con una reducción importante del volumen del tumor.	A
5	La inflamación del corion y del amnios en combinación con vasculitis umbilical.	La inflamación del corion y del amnios, en asociación con la vasculitis umbilical, reduce significativamente el riesgo de síndrome de distres respiratorio neonatal. La protección es menor cuando no hay vasculitis umbilical.	C
6	Enzimoimmunoensayo para la detección de IgG anticlamidia y antígeno bacteriano.	La aplicación de enzimoimmunoensayo para la detección de IgG contra la bacteria y del antígeno bacteriano sería una alternativa útil a la historesalpingografía, especialmente en los países en los cuales el estudio radiológico es difícil de realizar.	D
7	Todas son correctas.	Todos los factores mencionados reducen la cantidad de ciclos ovulatorios, lo que en teoría podría tener alguna influencia sobre el riesgo de cáncer de mama, al modificar la exposición hormonal del tejido mamario.	D
8	La traquelectomía abdominal radical.	La traquelectomía abdominal radical tiene resultados quirúrgicos y patológicos similares a los observados en caso de traquelectomía vaginal. No obstante, permite una resección parametral más amplia.	B
9	No afecta la expresión de ER pero aumenta la expresión de PR. La administración de tibolona no afecta la expresión de ER en el tejido mamario pero se asocia con un aumento de la expresión de PR. Este efecto difiere del observado al administrar terapia de reemplazo hormonal convencional.	La administración de tibolona no afecta la expresión de ER en el tejido mamario pero se asocia con un aumento de la expresión de PR. Este efecto difiere del observado al administrar terapia de reemplazo hormonal convencional.	D