

Actualizaciones

Esta sección se compone de revisiones médicas estrechamente relacionadas con el ejercicio de la profesión. Los resúmenes SIIC de Actualizaciones tienen una extensión promedio de dos páginas.

1 - Farmacocinética de los Moduladores Selectivos de los Receptores de Estrógenos

Morello KC, Wurz GT y DeGregorio MW

Department of Internal Medicine, Division of Hematology/Oncology, Cancer Center, University of California, Sacramento, California, EE.UU.

[Pharmacokinetics of Selective Estrogen Receptor Modulators]

Clinical Pharmacokinetics 42(4):361-372, 2003

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos son beneficiosos en el tratamiento y prevención del cáncer de mama y en la terapia de la osteoporosis.

Introducción

Los moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE) actúan como agonistas o antagonistas estrogénicos según el tejido. Hay dos grupos principales de MSRE: los derivados del trifeniletileno, como el tamoxifeno y el toremifeno, y los derivados del benzotiofeno, como raloxifeno. Los MSRE se utilizan en la prevención y tratamiento del cáncer de mama y la osteoporosis (OP). El tamoxifeno y el toremifeno son agonistas estrogénicos en hueso, endometrio y sistema cardiovascular, pero tienen acción antagonista en mama. El raloxifeno es un agonista estrogénico en hueso y sistema cardiovascular, pero tiene un efecto antagónico en mama y endometrio. Los MSRE que se comentan en esta revisión fueron seleccionados en función de su importancia clínica, señalan los autores.

Farmacología clínica

Tamoxifeno y toremifeno. El tamoxifeno es un antiestrógeno no esteroide que se utiliza como terapia de primera línea y como adyuvante en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama incipiente o metastásico. Asimismo, ha sido aprobado por la FDA (*Food and Drugs Administration*) para la profilaxis antitumoral en mujeres con riesgo elevado de cáncer de mama. Inhibe en forma competitiva la unión del estradiol al receptor de estrógenos.

El toremifeno también es un antiestrógeno no esteroide similar en estructura y actividad biológica al tamoxifeno. La FDA lo aprobó para el tratamiento del cáncer de mama metastásico con receptores de estrógenos positivos.

Ambos fármacos, además, tienen acción agonista a nivel óseo y cardiovascular; se ha comprobado que el tamoxifeno aumenta y mantiene la densidad mineral ósea (DMO) en mujeres posmenopáusicas. Ambos reducen el nivel de colesterol asociado con lipoproteínas de baja densidad (cLDL) por lo que posiblemente reduzcan el riesgo de enfermedad coronaria. Si bien el tamoxifeno no modifica el nivel de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (cHDL), el toremifeno modifica favorablemente

esta fracción de lípidos.

Los dos fármacos se toleran bien y los efectos adversos más comunes son sofocos, náuseas, insomnio y secreción o sangrado vaginal. Enfermedad tromboembólica, flebitis, embolia de pulmón y trombosis venosa profunda son efectos adversos menos frecuentes, pero de mayor gravedad.

Raloxifeno. Tiene acción estrogénica en hueso y sistema cardiovascular, pero es antiestrogénico en mama y endometrio. Se aprobó para la prevención y tratamiento de la OP en mujeres posmenopáusicas, ya que es capaz de aumentar y mantener la DMO sin efecto estimulante sobre el útero. Reduce el cLDL y no modifica el cHDL. El perfil de toxicidad es semejante al del tamoxifeno y toremifeno. Sin embargo, una ventaja importante es la ausencia de riesgo de cáncer de endometrio por su acción antiestrogénica en útero.

Ospemifeno. Es un derivado del toremifeno, con estructura y actividad biológica semejantes a las del tamoxifeno y el toremifeno. Es antagonista estrogénico en mama y agonista en hueso y sistema cardiovascular. Un ensayo en fase II mostró que el fármaco es beneficioso a nivel óseo y reduce el nivel de cLDL. Se tolera bien y sólo tiene efectos mínimos sobre el endometrio. Sin embargo, a diferencia de otros MSRE, actúa como agonista estrogénico en vagina, por lo que mejora los síntomas de sequedad vaginal.

Arzoxifeno. Está estructuralmente relacionado con el raloxifeno. Es antagonista en mama y útero y agonista estrogénico en hueso y sistema cardiovascular. En líneas celulares de cáncer de mama, el fármaco tiene mayor efecto antitumoral que el tamoxifeno. Los sofocos son las manifestaciones adversas más comunes. Menos frecuentemente es causa de erupción y prurito cutáneos, constipación, cefalea, náusea, vómitos y estomatitis.

Farmacocinética en el ser humano

Tamoxifeno y toremifeno. Se administran por vía oral en dosis de 20 a 40 mg diarios y de 60 mg por día, respectivamente. Recientemente se sugirió que dosis bajas de tamoxifeno con finalidad profiláctica reducen la concentración de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) al igual que dosis de 20 mg. Los autores recuerdan que el IGF-1 es un mitógeno en glándula mamaria y se emplea como marcador en cáncer de mama. Debido a que el tamoxifeno se asocia con mayor riesgo de cáncer de endometrio, la posibilidad de lograr eficacia semejante con dosis inferiores resulta muy alentadora. Ambas drogas se absorben rápidamente por el tracto gastrointestinal con biodisponibilidad cercana al 100% independiente de la dosis, lo cual sugiere un metabolismo de primer paso mínimo. Son agentes muy lipofílicos y se asocian en alto porcentaje a las proteínas del plasma. Las concentraciones más importantes se detectan en mama, útero, hígado, riñón, pulmón y páncreas.

La cantidad de tamoxifeno en endometrio es 2 a 3 veces más alta que la de sangre. Estudios en animales indican que el toremifeno se distribuye esencialmente en hígado, pulmón, bazo, riñón y ovarios. Ambas drogas son metabolizadas por el sistema hepático de la citocromo

P450. El tamoxifeno es metabolizado por la CYP3A, CYP2C y, en menor medida, por la CYP2D6. Algunos de los metabolitos carecen de función mientras que el 4-hidroxitamoxifeno tiene mayor afinidad de unión a los receptores de estrógenos que la droga madre.

El toremifeno se metaboliza esencialmente por la CYP3A4, dando lugar a dos metabolitos mayores; el N-desmetiltoremifeno tiene eficacia semejante a la del toremifeno.

Se eliminan por bilis y heces, y en muy poca cantidad por orina. Luego de la administración oral se observa eliminación bifásica dependiente de la dosis acumulada. La vida media es de 5 a 7 días. La concentración de equilibrio de tamoxifeno se logra luego de 3 a 4 semanas de tratamiento con dosis de 20 a 40 mg por día.

Raloxifeno. Se utilizan en dosis de 60 mg por día. Se absorbe rápidamente por el aparato gastrointestinal y sufre importante metabolismo de primer paso con biodisponibilidad final de 2%. Se distribuye ampliamente en hígado, suero, pulmones y riñones. La conversión al metabolito activo ocurre en varios tejidos. No es metabolizado por el sistema de la citocromo y se elimina principalmente por bilis y heces. En orina sólo se detectan pequeñas cantidades.

Ospemifeno y arzoxifeno. El primero se utiliza por vía oral en dosis que oscilan entre los 10 y los 800 mg. El arzoxifeno se emplea en dosis de 10 a 100 mg diarios.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal. Sólo pequeñas cantidades de tamoxifeno, toremifeno y raloxifeno se excretan por orina, por lo que en los pacientes con insuficiencia renal no hay modificaciones en la farmacocinética de los MSRE. La evidencia indica que pueden administrarse sin problemas en estos enfermos. No hay información en relación con la seguridad del ospemifeno y arzoxifeno en sujetos con declinación de la función renal.

Insuficiencia hepática. Se asocia con cambios sustanciales en la farmacocinética de los MSRE. Una investigación mostró que el índice de eliminación del toremifeno se prolonga en pacientes con alteración de la función del hígado por cirrosis. En cambio, en individuos pretratados con inductores del sistema de la citocromo ocurre lo inverso. En este contexto, la dosis de toremifeno debe reducirse o aumentarse, respectivamente.

Otra investigación reveló que las concentraciones séricas del raloxifeno administrado en pacientes con insuficiencia hepática es 2.5 veces más alta que la de individuos normales. La evidencia global sugiere que el tamoxifeno debe reducirse en enfermos con alteración funcional hepática. No hay información en relación con ospemifeno y arzoxifeno.

Edad. La farmacocinética del tamoxifeno está influida por la edad. De hecho, cuanto mayor es la edad de las enfermas, mayor es la concentración sérica de tamoxifeno. La farmacocinética del toremifeno sólo se modifica ligeramente en relación con la edad. Aunque el tiempo de vida media del toremifeno se prolonga sustancialmente en mujeres de edad avanzada, no parece necesario el ajuste de la dosis en función de la edad. La farmacocinética del raloxifeno no se modifica en absoluto con la edad.

Interacciones farmacológicas

Alimentos. El consumo de alimentos se asocia con un

efecto clínicamente insignificante sobre la farmacocinética de los MSRE.

Warfarina. La warfarina, anticoagulante usado en el tratamiento de la trombosis venosa profunda, puede presentar interacción clínicamente grave cuando se la administra en forma simultánea con tamoxifeno. Existen registros de pacientes en quienes el tiempo de protrombina se elevó significativamente, con aparición de hematomas subdurales. Si bien no se conoce con precisión el mecanismo por el cual hay interacción medicamentosa entre la warfarina y los MSRE, se ha planteado la hipótesis de que podría estar involucrada la competencia por las proteínas del plasma. Las mujeres tratadas con tamoxifeno que deben recibir anticoagulación requieren, por esta razón, menores dosis de warfarina.

En forma llamativa, el raloxifeno -otro MSRE con elevada capacidad de unión a las proteínas del plasma- no afecta de manera considerable la unión de la warfarina. Aunque el uso simultáneo de ambos fármacos se asocia con mayor concentración sérica del anticoagulante, la combinación reduce el tiempo de protrombina sólo en 10% respecto de la warfarina usada en forma aislada. No hay información respecto del toremifeno.

Rifampicina. Ejerce acción inductora sobre isoformas de CYP, inclusive la CYP3A4. Se observó que la rifampicina descende el área bajo la curva de tamoxifeno y toremifeno en 86% aproximadamente, y la concentración plasmática máxima, en 55%.

Colestiramina. Es una resina empleada para reducir el nivel de colesterol total y de cLDL. Interfiere con la farmacocinética del raloxifeno y causa reducción de 60% en su absorción y circulación enterohepática luego de una dosis única. Se recomienda que la colestiramina y fármacos relacionados no se usen en forma simultánea con raloxifeno.

Inhibidores de aromatasas. La aminoglutetimida es un inhibidor de aromatasas con efecto similar al del tamoxifeno en mujeres con cáncer de mama avanzado. Cuando ambos se utilizan simultáneamente no se registra beneficio adicional, pero la farmacocinética del tamoxifeno se modifica considerablemente. Un estudio en mujeres posmenopáusicas reveló disminución de la concentración sérica de tamoxifeno y de sus metabolitos, ya que la aminoglutetimida induce el metabolismo del MSRE. Llama la atención que el letrozol, otro inhibidor de aromatasas, no afecta el metabolismo del tamoxifeno. Por el contrario, este último parece aumentar el metabolismo del letrozol, con lo cual su concentración plasmática se reduce 37.6% en promedio.

Conclusiones

Los MSRE se administran por vía oral y se absorben bien en el tracto gastrointestinal. Con excepción del raloxifeno, los MSRE tienen biodisponibilidad muy alta. Los MSRE son compuestos lipofílicos con gran capacidad de unión a las proteínas del plasma, especialmente albúmina. Todos son metabolizados por el hígado: el tamoxifeno y el toremifeno, por el sistema de la CYP; y el raloxifeno sufre metabolismo por glucuroniltransferasas. Todos se eliminan por bilis y heces.

La insuficiencia hepática -no así la insuficiencia renal o la edad- se asocia con alteración del metabolismo y requiere que la dosis sea reducida. Ciertas interacciones farmacológicas también deben ser tenidas en cuenta. Los nuevos MSRE ospemifeno y arzoxifeno surgen como alternativas alentadoras, ya que podrían inducir los mismos beneficios que los fármacos convencionales con menos efectos adversos, señalan por último los expertos.

2 - Ética: Un Aspecto Esencial de la Anestesia Obstétrica Clínica

Chervenak F, McCulloch L y Birnbach D

Department of Anesthesiology, Perioperative Medicine and Pain Management, University of Miami School of Medicine, EE.UU.

[Ethics: an essential dimension of clinical obstetric anesthesia]

Anesthesia and Analgesia 96:1480-1485, 2003

La práctica de la anestesia obstétrica clínica es incompleta e inadecuada si no se identifican y abordan los aspectos éticos que le conciernen.

Ética médica y ética obstétrica

La ética médica puede ser definida como el estudio disciplinado de la moralidad en medicina. A lo largo de la historia de la ética, se ha aceptado que la moralidad se ocupa tanto del carácter como de la conducta. El carácter es moldeado por las virtudes e involucra el tipo de personas que debemos ser, y cómo nos identificamos y cumplimos nuestras obligaciones para con los demás. La conducta se refiere a cómo deberíamos actuar con los otros, y es guiada por los principios éticos. Así, la ética médica consta de un cúmulo de virtudes que definen a un profesional, y de principios éticos que deberían guiar la conducta del médico hacia los pacientes.

La ética obstétrica es de fundamental importancia para el anestésista que se ocupa de pacientes embarazadas. La idea de que el feto es un segundo paciente ocupa el centro de la ética obstétrica.

No se debe confundir la ética médica con la moralidad médica que emana de fuentes tales como la ley, la herencia política, las creencias religiosas, las tradiciones étnico-culturales, las familias, las tradiciones, la educación médica y la experiencia personal; tampoco debe ser limitada por ellas.

Las tradiciones y las prácticas médicas constituyen habitualmente la más importante fuente de moralidad para los médicos; éstas se refieren a la obligación de proteger y promover los intereses sanitarios del paciente. La principal tarea de la ética médica es proveer un bagaje más concreto y clínicamente aplicable para esta obligación ética general.

Cuatro virtudes profesionales del médico como fiduciario

La obligación de proteger y promover los intereses sanitarios de los pacientes es una obligación fiduciaria, por lo cual los intereses primarios del médico deberían ser los intereses sanitarios del paciente, relegando los propios a un segundo plano. Las virtudes son esos rasgos y hábitos del carácter que denotan la preocupación del médico por los intereses de los pacientes. Existen cuatro virtudes que definen el papel del médico como fiduciario.

La *primera virtud* requiere que sean obviadas las potenciales diferencias entre el paciente y el médico, tales como raza, religión, origen nacional, educación, sexo, modales, situación socioeconómica, etc. En el siglo XIX se violaba esta virtud: los médicos se resistían a administrar analgésicos a las parturientas, pues creían que el dolor era parte necesaria del nacimiento. Por el contrario, algunos médicos creen que las mujeres modernas no pueden soportar el dolor de parto, por lo cual les administran

anestesia a todas.

La *segunda virtud* es el autosacrificio. Así, los anestésistas obstétricos comprenden que deberán estar disponibles las 24 horas cuando están de guardia, y ajustan sus vidas personales para adaptarlas a las necesidades del paciente.

La *tercera virtud*, la compasión, hace que el médico busque el alivio del estrés, el dolor y el sufrimiento asociados a la enfermedad del paciente. La anestesia obstétrica es por ello la quintaesencia de esta virtud.

La integridad, la *cuarta virtud*, requiere que el médico practique la medicina de acuerdo con los estándares de excelencia intelectual y moral. La integridad implica rigor en la formación del juicio clínico. Este último es riguroso cuando se basa en la mejor información científica disponible o, si se carece de ella, en el consenso clínico y en cuidadosos procesos de pensamiento. La integridad evita los sesgos y las impresiones clínicas subjetivas.

Ninguna de estas cuatro virtudes es absoluta en sus demandas éticas. La tarea de la ética médica es identificar tanto la aplicación como los límites de estas cuatro virtudes. El concepto de autointerés legítimo provee las bases de estos límites. Este implica proteger las condiciones para la correcta práctica de la medicina, cumpliendo las obligaciones hacia las personas en la propia vida médica y fuera de ella. Por ejemplo, en una comunidad que no posee recursos para brindar cobertura anestésica continua, está éticamente justificado para el solitario anestésista que allí trabaja rehusarse a concurrir al hospital para realizar un bloqueo neuraxial a todas las pacientes intraparto, cuando pueden utilizarse opioides como forma aceptable pero menos deseable de aliviar el dolor. Esto protegería los legítimos intereses del anestésista de evitar una abrumadora demanda de tiempo que perjudicaría su vida familiar. Sin embargo, no hay justificación ética para que el anestésista rehúse efectuar una analgesia neuraxial a una paciente hasta tanto sea realizado el pago del servicio, dado que el nivel de autosacrificio financiero para realizar dicha anestesia no es abrumador.

Principios éticos como guías para la conducta clínica

Las virtudes profesionales dirigen la atención y preocupación del médico hacia los intereses sanitarios del paciente. Existen tres principios éticos que juegan un papel central en la ética médica y obstétrica: beneficencia, respeto por la autonomía y justicia.

Principio de beneficencia. Este principio requiere acciones de modo que produzcan la mejor relación entre beneficios y riesgos, y su primera expresión puede ser hallada en el juramento hipocrático. El juicio clínico basado en la beneficencia debería sustentarse en la evidencia científica acumulada y la experiencia clínica; no debería ser función de la intuición o de la perspectiva clínica individual del médico. El alivio del dolor es una obligación fundamental, basada en la beneficencia, de la anestesia obstétrica. Esta obligación requiere ser balanceada contra otras obligaciones, también basadas en la beneficencia, hacia la embarazada y el paciente fetal.

Las obligaciones basadas en la beneficencia para proveer alivio al dolor poseen límites, inclusive económicos; por ejemplo, hay hospitales que no proveen cobertura anestesiológica u obstétrica de tiempo completo. El bloqueo neuraxial podría ser considerado el *gold standard* de la analgesia obstétrica, pero ¿obliga al anestésista a proveerla a cada paciente cuando pueden utilizarse otras alternativas? Mientras se provea analgesia efectiva a cada parturienta, se cumplirán las obligaciones basadas en la beneficencia. Sin embargo, para los hospitales con recursos económicos que

proveen cobertura de tiempo completo, sería inapropiado no proveer analgesia neuraxial, a menos que la institución documentara que necesita los recursos económicos para cubrir otras necesidades básicas de los pacientes. Si éstas están cubiertas, los anestesiólogos obstétricos podrían reclamar los recursos necesarios para promover una cobertura de tiempo completo.

Principio de respeto de la autonomía. Hay un énfasis creciente en este principio. La paciente obstétrica aporta su perspectiva de los propios intereses, que pueden ir más allá de lo sanitario. El respeto por la autonomía se implementa en el entorno clínico a través del proceso de consentimiento informado. Un consentimiento firmado quirúrgico y anestésico nunca debería ser considerado como completamente satisfactorio. Un formulario de consentimiento documenta la aceptación de un plan de cuidados por parte del paciente. En el proceso de consentimiento informado, el anestesiólogo obstétrico debería mostrar las alternativas basadas en la beneficencia respecto de la analgesia y dilucidar las preferencias de la paciente en cuanto a alivio del dolor, voluntad de aceptar los riesgos de iatrogenia e ideas acerca del nivel de dolor que está dispuesta a aceptar en función de sus valores y creencias.

Los desafíos éticos aparecen cuando las decisiones de la paciente parecen ser incompatibles con sus intereses sanitarios. Por ejemplo, algunas mujeres insisten en que se les permita ingerir alimentos sólidos durante el trabajo de parto, y pueden expresar indiferencia hacia el riesgo de aspiración. Este riesgo es incompatible con el juicio y la práctica clínica basadas en la beneficencia. En ese caso, el anestesiólogo debería persuadir agresivamente a esas pacientes para que eviten los alimentos hasta después del parto.

Es posible rehusar la anestesia epidural o espinal para la cesárea, y requerir anestesia general, que se asocia con mayores riesgos de mortalidad. La pregunta en tales casos es si la preferencia de las pacientes es médicamente razonable. Se justifican los intentos del anestesiólogo para convencer a tales mujeres de que reconsideren su posición. Sin embargo, si tal intento de buena fe fracasa, es apropiado que el anestesiólogo administre anestesia general como alternativa, con riesgo aceptable y acorde con el juicio clínico basado en la beneficencia.

Principio de justicia. La justicia es un principio ético que obliga a distribuir recursos escasos de un modo equitativo. Respecto de la anestesia obstétrica, la obligación de los hospitales es emplear estándares aceptados de anestesia obstétrica para todos los pacientes, independientemente de la fuente de pago. El anestesiólogo y los obstetras deberían invocar apoyo financiero de los aseguradores, proveedores de cuidados médicos y hospitales para los servicios de anestesia obstétrica.

La justicia y la beneficencia ayudarán a abordar los desafíos éticos que representan los diferentes niveles de cobertura que poseen los pacientes. La beneficencia requiere la administración de un alivio efectivo del dolor. Mientras tal alivio sea efectivo, la práctica del anestesiólogo puede variar de paciente en paciente sobre la base de la fuente de pago, dado que las obligaciones basadas en la beneficencia y las obligaciones fiduciarias no son violadas.

El feto como paciente

El concepto de que el feto es un paciente es de suma importancia para la ética de la anestesia obstétrica. Este concepto está moldeado por interacción de los principios de beneficencia y respeto por la autonomía, aplicados ambos a la mujer embarazada y el feto.

El médico obviamente tiene obligaciones basadas en la beneficencia y en la autonomía hacia la paciente embarazada.

Dado que el sistema nervioso central está insuficientemente desarrollado en el feto, no puede decirse que éste posea valores, creencias o perspectivas de sus intereses. Por ello, no pueden existir obligaciones basadas en la autonomía para ningún feto. Obviamente, el médico posee una perspectiva de los intereses sanitarios del feto, por lo cual posee obligaciones basadas en la beneficencia hacia él, pero sólo cuando se lo considere como un paciente. Las obligaciones del médico hacia el paciente fetal se basan exclusivamente en la beneficencia.

El concepto de que el feto es un paciente en términos de obligaciones basadas en la beneficencia es esencial para la anestesia obstétrica. Sin embargo, existe incertidumbre acerca de cuándo el feto es un paciente. Un enfoque para resolver esta incertidumbre sería argumentar que el feto es una persona, o que posee algunas otras formas de estatura moral independiente. La situación moral independiente para el feto genera obligaciones hacia él por parte de la mujer embarazada y su médico.

Se ha argumentado que el feto posee situación moral independiente desde el momento de la concepción o la implantación, mientras que otros han sostenido que adquiere situación moral independiente en grados, resultando en un status moral graduado. Otros sostienen que el feto nunca posee estado moral independiente mientras se encuentre dentro del útero.

El ser humano se torna un paciente cuando cumple dos condiciones: (a) se presenta al médico y (b) existen intervenciones clínicas confiablemente efectivas, que producirán más beneficios que riesgos.

La viabilidad fetal es entendida en términos de factores biológicos y tecnológicos. Cuando un feto es viable tiene suficiente madurez para sobrevivir el período neonatal, y cuando es presentado al médico, el feto es un paciente; el médico de la mujer embarazada posee obligaciones basadas en la beneficencia hacia él. Las obligaciones médicas hacia el feto como paciente deben estar balanceadas con las obligaciones médicas hacia la embarazada.

El único posible vínculo entre el feto pre-viable y el niño que éste podría llegar a ser es la autonomía de la mujer embarazada. Esto es así dado que los factores tecnológicos no pueden lograr que un feto pre-viable se haga niño. Así, el vínculo entre un feto pre-viable y el niño que podría ser puede ser establecido sólo por la decisión de la mujer embarazada de conferir estado de «ser un paciente» a su feto pre-viable. El feto pre-viable no reclama el *status* de «ser un paciente», independientemente de la autonomía de la mujer embarazada. La mujer embarazada es libre de retener, conferir o retirar el *status* de «ser un paciente» a su feto pre-viable de acuerdo con sus propios valores y creencias. El feto pre-viable es presentado al médico sólo en función de la autonomía de la mujer embarazada.

El juicio clínico acerca de la anestesia durante un aborto toma en cuenta sólo las obligaciones basadas en la beneficencia hacia la mujer embarazada. Los médicos moralmente opuestos al aborto no están obligados a participar en este procedimiento. La terminación urgente de un embarazo que representa un riesgo para la vida de la madre, de no haber otro anestesiólogo disponible, debería ser una excepción. Los anestesiólogos obstétricos que rechazan moralmente el aborto están obligados éticamente a no interferir con la decisión autónoma de la mujer en este asunto.

En conclusión, la práctica de la anestesia obstétrica es incompleta e inadecuada si no se identifican y abordan las dimensiones éticas. El propósito de este artículo ha sido proveer un marco clínico aplicable basado en conceptos éticos profundos. La identificación de las virtudes y principios éticos permitirá al anestesiólogo obstétrico prevenir y manejar conflictos éticos que puedan surgir del entorno clínico.

3 - Transporte Materno-Fetal de Drogas Hipoglucemiantes

García-Bournissen F, Feig DS y Koren G

The Motherisk Program, Hospital for Sick Children; University of Toronto, Ontario, Canadá; Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, Buenos Aires, Argentina

[*Maternal-Fetal Transport of Hypoglycaemic Drugs*]

Clinical Pharmacokinetics 42(4):303-313, 2003

Los estudios farmacológicos en mujeres embarazadas son muy infrecuentes por motivos legales, éticos y económicos. Es posible que la introducción del modelo experimental de perfusión placentaria permita establecer la seguridad de drogas de elevada utilidad.

Cada vez se reconoce más la necesidad de identificar fármacos que puedan administrarse en forma segura a mujeres embarazadas, ya que muchas enfermas tienen patologías importantes durante la gestación. Los estudios al respecto todavía son pocos y, para la mayoría de las drogas, casi se carece de información precisa. El estudio de drogas durante el embarazo requiere tener en cuenta consideraciones especiales porque no se pueden incluir voluntarias; se basa únicamente en el análisis de mujeres que inevitablemente deben ser medicadas. En cambio, el diseño de estudios de drogas específicamente utilizadas en algunas patologías obstétricas está más justificado. Tal es el caso del sulfato de magnesio para la eclampsia o de los corticoides para la maduración pulmonar del feto.

El tratamiento de otras situaciones que no sólo ocurren durante la gestación (hipertensión, asma o diabetes) es más complejo. No obstante, su continuidad es importante para la madre y para el feto. Finalmente, hay que analizar el uso de drogas por la madre para el tratamiento de patologías fetales (taquicardia supraventricular).

Estudios clínicos farmacocinéticos durante la gestación

Cambios fisiológicos durante el embarazo y sus consecuencias en la farmacocinética de una droga. Durante la gestación se producen muchas modificaciones fisiológicas que afectan, fundamentalmente, los sistemas cardiovascular, gastrointestinal y respiratorio, así como también el hígado y el riñón. Los cambios gestacionales pueden influir en casi todos los parámetros farmacocinéticos (absorción, distribución, metabolismo y eliminación).

Así, el volumen de distribución, la unión a proteínas, la filtración renal y el metabolismo enzimático hepático habitualmente sufren modificaciones. El mayor tránsito gastrointestinal y la menor acidez gástrica pueden afectar la absorción de drogas en el tracto digestivo.

Durante la gestación se produce disminución en la concentración de albúmina en plasma probablemente como consecuencia del aumento del volumen plasmático o por variaciones en el índice de síntesis o catabolismo. Otras proteínas, como la glucoproteína ácida alfa 1 y el contenido proteico total casi no se modifican durante el embarazo.

El aumento del volumen plasmático se asocia con mayor volumen minuto y redistribución del flujo sanguíneo regional hacia útero, riñón, piel, mama y músculo esquelético. El sistema de la citocromo P450 puede modificarse (en general con menor función), y este fenómeno tiende a mostrar importantes consecuencias en la depuración de drogas metabolizadas por dicho sistema. También se compromete el metabolismo dependiente de la N-acetiltransferasa y de la xantina oxidasa, así como la normal eliminación de fármacos (por el aumento del filtrado glomerular).

Pasaje transplacentario de fármacos. Anteriormente se consideraba que la placenta era una barrera física que evitaba el pasaje de moléculas desde la circulación materna hacia el feto. Sin embargo, con la introducción de técnicas más sofisticadas se pudo demostrar que prácticamente todas las partículas pequeñas atraviesan la placenta. De hecho, en ciertos casos, la concentración en suero fetal es tan alta como en sangre materna.

En forma semejante a lo que ocurre con otras barreras epiteliales, la transferencia de drogas a través de la placenta está controlada por varios factores: peso molecular (por debajo de 1 000 Da), pKa, lipofilicidad, flujo sanguíneo placentario, unión a proteínas, volumen de distribución y depuración. Las moléculas de mayor tamaño (heparina, inmunoglobulina M y dextrán) no atraviesan la placenta a menos que exista un mecanismo activo de transporte. Así, la inmunoglobulina G pasa activamente la placenta por la presencia del receptor FcγR11.

Los sistemas de transporte específicos y la capacidad de metabolizar enzimas son algunos de los mecanismos por los cuales la placenta protege al feto. La inhibición de estos sistemas se asocia con alteración de la farmacocinética de varias drogas (vincristina, ciclosporina y digoxina) con lo cual su pasaje por la placenta es más fácil.

Los profesionales enfrentan un dilema circular. Por un lado existe la necesidad de estudios apropiados para identificar drogas que puedan usarse con seguridad durante la gestación pero, por otra parte, no pueden ser usadas a menos que exista información suficiente de que son seguras. El problema puede resolverse, al menos en parte, a partir de la experiencia en mujeres que recibieron fármacos durante el período inicial del embarazo, al desconocer su estado grávido. En segundo lugar y para la mayoría de las drogas existe amplia información farmacocinética que puede ser orientadora. En tercer lugar, los estudios in vitro de perfusión placentaria pueden ser de gran ayuda para conocer parámetros farmacocinéticos así como también las características de su pasaje transplacentario. Asimismo, las drogas que se utilizan durante el segundo y tercer trimestre de la gestación permiten que la mujer sea su propio control. De hecho, las nuevas drogas no deben utilizarse durante el primer trimestre hasta tanto se compruebe que son seguras, con la finalidad de minimizar los efectos teratogénicos.

Diabetes en la gestación

A la alteración clásica del metabolismo de la glucosa dependiente o no de insulina (diabetes tipo 1 y 2, respectivamente) debe agregarse la situación particular de la diabetes gestacional (DG), diabetes que se identifica durante la gestación. En general, la diabetes tipo 1

aparece durante la niñez o adolescencia y casi siempre requiere de insulina por la insuficiencia de las células β del páncreas. La diabetes tipo 2, en cambio, suele diagnosticarse hacia la cuarta década de la vida. Habitualmente puede manejarse con dieta, ejercicio e hipoglucemiantes orales. La enfermedad obedece casi exclusivamente a la resistencia periférica a la insulina.

La prevalencia de DG no se conoce con precisión, pero se estima en 1% a 20%. La DG a menudo surge luego de la semana 24 de gestación, esencialmente por el efecto de hormonas placentarias sobre el metabolismo de la glucosa en la madre. La falta de un diagnóstico apropiado es causa de elevada morbilidad (macrosomía, distocia y complicaciones neonatales). Se ha comprobado que la morbilidad perinatal se correlaciona con la glucemia materna (especialmente en la diabetes tipo 2). Numerosas investigaciones demostraron que el control estricto de la glucemia puede reducir el índice de malformaciones y la mortalidad perinatal.

Insulina en la gestación

Ocasionalmente se han utilizado sulfonilureas en el tratamiento de la DG. Pero la potencialidad teratogénica y la posibilidad de pasar por la placenta y generar hipoglucemia hiperinsulinémica neonatal motivaron la interrupción de su uso.

La insulina, debido a su elevado peso molecular, no atraviesa placenta y, por ende, representa la única opción terapéutica en estas circunstancias.

Sin embargo, hay evidencia de que la farmacodinamia de la insulina se afecta durante la gestación con una disponibilidad de glucosa significativamente inferior respecto de lo que ocurre luego del parto. Es posible que las hormonas placentarias (lactógeno) induzcan un estado de resistencia a la insulina. La farmacocinética de la insulina no se afecta durante la gestación.

La terapia de la DG con insulina requiere múltiples inyecciones diarias para lograr la normogluemia y este punto es particularmente problemático en pacientes que, en el pasado, sólo requerían dieta y ocasionalmente dosis bajas de hipoglucemiantes. La insulina es una droga anabólica que experimentalmente se ha asociado con macrosomía fetal en modelos animales de hiperinsulinemia en ausencia de hipergluemia materna o fetal. La macrosomía se asocia con mayor riesgo de muerte, posiblemente por la hipoxia atribuible al aumento de las demandas metabólicas del feto. Si bien no atraviesa la placenta en forma aislada, se ha visto que puede pasar al feto cuando forma complejos con anticuerpos. Se cree que el uso de insulina humana -a diferencia de la insulina porcina u ovina- minimiza el riesgo de producción de anticuerpos antiinsulina, aunque algunos grupos constataron anticuerpos en mujeres con DG que recibían insulina humana. A pesar de que los anticuerpos antiinsulina son capaces de atravesar la placenta, no se registraron diferencias importantes en la incidencia de evolución fetal adversa entre madres con anticuerpos antiinsulina y controles.

Una nueva forma de insulina de acción más rápida, la insulina lispro, que puede administrarse inmediatamente antes de las comidas en vez de 30 minutos antes como en el caso de la insulina regular, parece asociarse con menos episodios hipoglucémicos y con un control glucémico semejante. Un análisis en 635 embarazadas

que comparó el efecto de la insulina lispro e insulina regular no encontró diferencia en términos de evolución obstétrica adversa. Existe cierta preocupación por la posible asociación con retinopatía aunque la evidencia no es firme al respecto. Más aún, in vitro se constató que la insulina lispro no atraviesa la placenta.

Sulfonilureas en la gestación

Los estudios en animales hicieron pensar en que las sulfonilureas tienen efectos teratogénicos. Sin embargo, esta influencia no pudo separarse del efecto atribuible al control inadecuado de la glucemia. De hecho, un metaanálisis reciente no encontró mayor riesgo de teratogénesis en relación con el uso de estos hipoglucemiantes. La evidencia en conjunto apunta a una transferencia placentaria moderada o alta y eliminación lenta de las sulfonilureas de primera generación. En la mayoría de los neonatos se produce hiperplasia de las células β con diferente expresión clínica.

Hay pocas investigaciones que evalúan el efecto de las sulfonilureas de segunda generación (glibenclamida, glipizida y glicazida o repaglinida) sobre el feto. Un estudio en 600 mujeres mostró que el tratamiento con glibenclamida y metformina durante la gestación se asocia con menor morbilidad perinatal en comparación con el grupo control, sin casos de hipoglucemia neonatal grave. Otra investigación indicó que la glibenclamida e insulina eran igualmente eficaces en el control de la glucemia y que las dos se asociaban con igual evolución perinatal. Si bien en las mujeres se comprobaron niveles terapéuticos de glibenclamida, la droga no se detectó en sangre del cordón umbilical, lo cual afirma aún más la seguridad cuando se la emplea durante la gestación. Aunque es muy probable que la droga no atraviese la placenta, los mecanismos responsables aún no se comprenden y no parecen atribuibles a las propiedades físicas y químicas de la droga. Es probable que los transportadores placentarios intervengan en forma importante en este fenómeno. La glibenclamida es sustrato de la P-glucoproteína que, a su vez, es inducida por otras drogas, como rifampicina. La proteína se encuentra en la placenta y participaría en el pasaje placentario de muchas drogas. La elevada unión de la glibenclamida a las proteínas séricas también podría explicar la falta de pasaje transplacentario ya que sólo la droga libre es capaz de atravesar esta barrera.

Sin embargo, una de las principales preocupaciones en relación con la glibenclamida se asocia con las múltiples interacciones medicamentosas. La droga inhibe y, paralelamente, es sustrato de la P-glucoproteína. La posibilidad de interacción farmacológica es más importante aún en gestaciones complicadas, en las cuales la madre requiere múltiples medicaciones. No obstante, la glibenclamida puede ser beneficiosa en mujeres con diabetes tipo 2 si se tienen en cuenta las consideraciones precedentes.

Discusión

A pesar de que algunos modelos experimentales han sido de gran ayuda en el estudio del pasaje de drogas a través de la placenta, aún son necesarias investigaciones adicionales. Debido a que los hijos de madres con diabetes tienen mayor morbilidad perinatal, a menudo asociada con el control de la glucemia, la posibilidad de utilizar glibenclamida surge como opción sumamente interesante, finalizan los expertos.

4 - Riesgos y Beneficios de la Terapia Hormonal de Reemplazo

Humphries KH y Gill S

Division of Cardiology, Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, St Paul's Hospital, University of British Columbia and Centre for Health Evaluation & Outcome Sciences, Vancouver, Canadá

[Risks and benefits of hormone replacement therapy: The evidence speaks]

CMAJ 168(8):1001-1010, 2003

Los estudios aleatorizados recientes no han podido demostrar muchos de los beneficios clásicamente atribuidos al tratamiento hormonal de reemplazo. El inicio de la terapia debe decidirse de manera individual y la paciente debe conocer los riesgos y beneficios.

Introducción

En Canadá hay más de 4.6 millones de mujeres de 50 años o más en quienes puede considerarse adecuado el empleo de terapia hormonal sustitutiva (THS). La evidencia avala su utilización para el alivio de los sofocos y los síntomas urogenitales, típicos en esa población. Sin embargo, el beneficio de la THS en la prevención de patología cardiovascular, osteoporosis, ciertos cánceres y demencia es controvertido; la mayor parte de las creencias surgen de estudios de observación. A pesar de que han transcurrido más de 50 años de uso de THS, sólo recientemente se han llevado a cabo estudios clínicos aleatorizados que permiten establecer con certeza el papel de la terapia en cada una de estas situaciones.

Efectos de la terapia hormonal sustitutiva

Enfermedad cardiovascular. La enfermedad coronaria (EC) es la principal causa de muerte y de morbilidad en las mujeres de Canadá. Un metaanálisis del Nurses' Health Study y otros estudios de observación sugirieron que la THS reducía el riesgo de EC en 35% a 50%. Hasta la fecha se han publicado 5 estudios aleatorizados al respecto. El Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) fue el primero que evaluó el efecto de la THS en la prevención cardiovascular secundaria, y no detectó beneficio clínico en asociación con el uso de la THS (riesgo relativo [RR] = 0.99) a pesar de los efectos favorables sobre el perfil de lípidos. El riesgo elevado de eventos cardiovasculares durante el primer año del estudio disminuyó en años posteriores, lo cual motivó la suposición de que la duración del HERS no había sido suficiente. No obstante, los resultados recientemente publicados del HERS II, luego de 6.8 años de seguimiento en promedio, confirman los hallazgos de la primera investigación: la THS no reduce el riesgo de EC en mujeres con patología establecida.

El Women's Estrogen for Stroke Trial fue otro ensayo de prevención secundaria que mostró resultados similares a los del HERS (RR de muerte o de accidente cerebrovascular [ACV] no fatal de 1.1). El análisis del HERS encontró un RR de ACV de 1.23.

El Women's Health Initiative (WHI) fue un estudio de

prevención primaria en mujeres posmenopáusicas que no encontró ningún beneficio en la prevención de EC (RR = 1.29) o ACV (RR = 1.41) luego de aproximadamente 5 años de seguimiento.

Algunos grupos sostienen que determinados tipos de estrógenos se asocian con efectos favorables. Sin embargo, el Papworth HRT, una investigación de prevención cardiovascular secundaria, no encontró beneficio alguno en relación con la THS transdérmica (RR = 1.29).

La heterogeneidad en las modificaciones en el perfil de lípidos observadas en los estudios señalados y otros similares puede atribuirse a las diferentes poblaciones evaluadas, a los distintos puntos de valoración y a THS con diferentes preparados, comentan los autores. El único cambio coincidente entre los estudios fue la elevación y descenso de los niveles de colesterol asociado a lipoproteínas de alta y baja densidad (cHDL y cLDL), respectivamente. Sin embargo, este beneficio no parece trasladarse a la evolución clínica. En resumen, agregan los autores, la evidencia a partir de estudios aleatorizados no avala la teoría de que la THS reduce el riesgo cardiovascular. La American Heart Association no recomienda THS en la prevención secundaria de EC. La evidencia del WHI tampoco avala su uso en prevención primaria.

Osteoporosis. La osteoporosis (OP) afecta a una de cada 4 mujeres posmenopáusicas. Hay amplia evidencia de que la THS se acompaña de aumento importante de la densidad mineral ósea. Un estudio aleatorizado de 9 meses de tratamiento con THS mostró incrementos de la DMO de columna lumbar y de cadera de 3.9% y 1.8%, respectivamente. Sin embargo, la evidencia en relación con la reducción del riesgo de fracturas no es tan categórica. Sólo unos pocos trabajos encontraron que la THS reducía el riesgo de fracturas vertebrales. Por su parte, en el HERS y el HERS II no se observaron diferencias sustanciales en la incidencia de fracturas entre mujeres asignadas a THS o a placebo. En cambio, el WHI confirmó la capacidad de la THS de prevenir fracturas de cadera, columna y otras localizaciones esqueléticas (RR = 0.76). De todos modos, éste no era el parámetro principal para la evaluación, por cuya razón los resultados deben interpretarse con cautela.

Un metaanálisis reciente de 22 trabajos mostró reducción de 27% en la incidencia de fracturas no vertebrales (RR = 0.73) y el beneficio pareció mayor entre las mujeres de 60 años o más (RR = 0.67). Cuando se consideraron los datos relacionados con fractura de cadera y muñeca, la eficacia de la THS se mantuvo (RR = 0.60). Por lo tanto, la evidencia parece firme respecto de los beneficios de la THS en el aumento de la DMO. En cambio, el efecto favorable sobre la reducción del riesgo de fracturas es menos convincente. La FDA (Food and Drug Administration) recomienda la THS para la prevención -aunque no para el tratamiento- de la OP. En forma semejante, la Sociedad de Osteoporosis de Canadá avala el uso de THS como terapia de primera línea en mujeres posmenopáusicas con DMO baja, pero sólo como tratamiento de segunda línea en mujeres con OP establecida.

Función cognitiva y demencia. Aunque es frecuente que las mujeres refieran mejoría en la función cognitiva y en la memoria en asociación con THS, los trabajos han sido contradictorios. El Cache County Study, un estudio de observación sobre prevalencia e incidencia de enfermedad de Alzheimer y otras formas de demencia, sugirió que la THS durante más de 10 años reducía

considerablemente el riesgo de enfermedad de Alzheimer (*hazard ratio* [HR] = 0.41). La mayoría de los estudios al respecto presenta errores metodológicos importantes que complican la interpretación y comparación de los resultados. Es probable, añaden los autores, que al aliviarse los síntomas vasomotores, las pacientes noten cambios favorables en la función cognitiva. Cuatro investigaciones mostraron mejoría en algunas (no todas) escalas de demencia en pacientes con enfermedad de Alzheimer. En conclusión, sólo hay débil evidencia de que la THS reduce el riesgo de demencia o preserva la función cognitiva. Se requieren más estudios de buen diseño para establecer el verdadero papel de la THS en este sentido.

Cáncer de mama. Los datos en relación con la THS y el cáncer de mama tampoco son homogéneos. La magnitud del riesgo es variable según el preparado, la dosis y la duración del tratamiento. Varios metaanálisis y algunos estudios de observación indican mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres tratadas con THS (RR variable entre 1.06 y 1.3). El análisis de los datos originales de 51 trabajos epidemiológicos que abarcaron 52 705 enfermas con cáncer de mama y 108 411 mujeres sin la neoplasia reveló aumento significativo del RR del tumor en relación con la THS (RR = 1.14; $p < 0.001$). Así, por cada mil mujeres que inician la THS a los 50 años y la mantienen durante 10 a 15 años, hay 6 casos más de cáncer de mama sin modificaciones notables en la supervivencia global. Sin embargo, cabe mencionar que los estudios de observación pueden estimar en menos el riesgo, ya que a menudo incluyen mujeres con síntomas vasomotores graves, con niveles muy bajo de estrógenos y, por ende, menor riesgo de presentar la neoplasia. También es posible una estimación en exceso, atribuible al rastreo y detección precoces.

Aunque la información en relación con el uso de progestina es limitada, varios estudios de observación indican asociación entre estos preparados hormonales y el riesgo de cáncer de mama. En una cohorte de 46 355 mujeres posmenopáusicas, la THS con estrógenos y progesterona se acompañó de incidencia más alta del tumor, en comparación con las enfermas que sólo recibieron estrógenos (RR de 1.4 y 1.2, respectivamente). El RR se incrementó en 8% por cada año de THS combinada versus 1% por cada año de estrógenos en forma aislada. El WHI fue el primer estudio aleatorizado que confirmó la asociación adversa (RR de cáncer de mama = 1.26).

Se sabe que las mujeres con antecedente familiar directo de cáncer de mama tienen más riesgo de presentar el tumor. En esta población, la THS se ha asociado con aumento del riesgo, pero sólo en algunas investigaciones. Independientemente, algunas organizaciones no recomiendan el uso de THS en este contexto.

Aunque históricamente el uso de THS en pacientes con historia personal de cáncer de mama estuvo contraindicado, no hay evidencia firme de que la terapia se asocie con mayor riesgo de recurrencia. De manera similar, algunas series pequeñas de casos y controles mostraron que las enfermas con historia personal no tenían mayor riesgo de recidiva tumoral. Por lo tanto, el uso de THS en pacientes con riesgo de cáncer de mama es controvertido. Los autores del WHI encontraron incremento del riesgo independientemente de los

antecedentes personales o familiares, lo cual sugiere el efecto acumulado de la exposición.

Cáncer de endometrio

En un estudio observacional, Grady y colaboradores encontraron incremento del riesgo de cáncer de endometrio en relación con el uso de estrógenos sin progesterona (RR = 2.3), hallazgo posteriormente confirmado por estudios aleatorizados que revelaron mayor incidencia de hiperplasia endometrial con dosis más altas de estrógenos y mayor duración del tratamiento. En cambio, el uso combinado de estrógenos y progesterona se asocia con efecto protector y reduce considerablemente el riesgo de hiperplasia endometrial. Los esquemas que consisten en progesterona cíclica son igualmente eficaces que aquellos con dosis bajas en forma continua. El efecto se logra con los diversos preparados de progestágenos.

Tromboembolismo. Estudios aleatorizados confirmaron recientemente que hay riesgo más elevado de enfermedad tromboembólica en relación con el uso de THS. En el WHI, el HR fue de 2.11. Un metaanálisis permitió calcular la sumatoria del RR en 2.14, mientras que los datos combinados de tres trabajos revelaron RR de 3.75. Otra investigación en mujeres con antecedente de tromboembolismo venoso también encontró mayor probabilidad de recurrencia en comparación con placebo (10.7% versus 2.3%). Los preparados para uso transdérmico parecen carecer de este efecto deletéreo. Las recomendaciones vigentes establecen evitar el uso de THS en mujeres con antecedente de eventos tromboembólicos, y uso cauteloso en aquellas con más riesgo de presentar enfermedad tromboembólica (por ejemplo durante un largo período de inmovilización). Debido a que los trastornos trombofílicos congénitos son entidades infrecuentes, su rastreo rutinario antes del inicio de la THS no está recomendado.

Otras enfermedades. Hay evidencia de que la THS se asocia con 1.5 a 2 veces más riesgo de patología vesicular. A pesar de ello, se observó disminución sustancial en la probabilidad de presentar cáncer de colon, por mecanismos que no se comprenden por completo. Los datos globales de los estudios observacionales indican una reducción aproximada del 30% en el riesgo de cáncer de colon y de pólipos colorrectales entre las mujeres tratadas con THS. Sin embargo, el beneficio parece desaparecer cuando el tratamiento se interrumpe.

Terapia de reemplazo con andrógenos

A pesar de que la información es escasa, se extiende la aceptación de que el uso de andrógenos, en mujeres posmenopáusicas que reciben THS, se asocia con aumento de la DMO y la libido, y con sensación de bienestar. Sin embargo, las pacientes deben ser alertadas acerca de los posibles efectos adversos.

Conclusión

La indicación de THS debe ser individualizada y los riesgos y beneficios han de ser valorados para cada mujer en particular.

Según los resultados del WHI, la THS durante un año en 10 000 mujeres posmenopáusicas sanas se asocia con 7 eventos cardiovasculares más, 8 cánceres invasivos de mama más, 8 episodios más de ACV, 8 eventos más de embolia de pulmón, 6 casos menos de cáncer colorrectal y 5 episodios menos de fractura de cadera. El papel del profesional es discutir con la enferma todos estos aspectos y tener en cuenta la preferencia de la paciente y sus preocupaciones.