

Artículos Originales

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo.

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

A - Ligadura de la Arteria Hipogástrica en el Cáncer Cervical Avanzado. Descripción de la Técnica, Reparos Anatómicos y Aplicación en Oncología Ginecológica



Piotr Sobiczewski

Columnista Experto
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: PhD, Gynecologic oncology.
The Maria Skłodowska-Curie Memorial Cancer Center,
Institute of Oncology, Warsaw, Poland.

Otro trabajo de su autoría: Sobiczewski P, Olszewski W, Bidzinski M, Olszewski W. Ocena ploidi DNA jako czynnika prognostycznego u chorych z guzami jajnika o granicznej złośliwości. Nowotwory Journal of Oncology 53 (2): 70-72, 2003.

La ligadura de la arteria hipogástrica (ilíaca interna) por laparoscopia es una técnica bien conocida que permite efectuar hemostasia en diferentes situaciones de sangrado obstétrico y ginecológico. Inicialmente, la indicación más frecuente para realizar esta ligadura en obstetricia fue el sangrado masivo en la hemorragia posparto causada por hipotonía uterina.¹

La maniobra de ligadura es también útil para asegurar la hemostasia durante las intervenciones quirúrgicas ginecológicas. El tratamiento quirúrgico de los cánceres ginecológicos, especialmente en los casos más avanzados de tumores vaginales cervicales, puede relacionarse a veces con sangrado masivo en el área pelviana. La ligadura de la arteria hipogástrica es útil para disminuir el flujo sanguíneo a la pelvis y reducir el sangrado.²

En los casos avanzados de cánceres cervicales, el tumor puede causar sangrado persistente y prolongado, que requiere repetidos taponajes con compresas de gasa y –a veces– transfusiones sanguíneas. Cuando se sospeche la existencia de infiltración pelviana masiva, la paciente no será pasible de histerectomía hemostática, debiendo considerarse la ligadura de la arteria hipogástrica.²

Descripción de la técnica

Durante muchos años, hemos llevado a cabo en nuestro departamento la ligadura mediante laparotomía, utilizando la siguiente técnica.

La laparotomía es llevada a cabo por incisión longitudinal mediana baja para ganar buen acceso a la pelvis. El peritoneo suprayacente al área ilíaca es incidido, identificándose los vasos ilíacos. La identificación de los vasos ilíacos izquierdos requiere a menudo la resección y movilización del sigmoides. La arteria hipogástrica derecha es identificada mediante visualización directa o palpación y aislada de los tejidos circundantes. Se

coloca una pinza desde lateral hacia medial, con el fin de disminuir el riesgo de lesiones de la vena ilíaca interna. Se pasa una sutura «0» de prolene por debajo de la arteria y el nudo se ata con tres lazadas simples. El mismo procedimiento se lleva a cabo del lado izquierdo. La arteria hipogástrica se divide en las ramas anterior y posterior, 2 a 3 cm por debajo de su origen. Existen tres variantes anatómicas principales de esta división. La variante más frecuente tiene lugar en alrededor del 65% de los casos, y es la división en dos ramas: tronco anterior (glúteo-pudendo) y tronco posterior (glúteo superior). El tronco anterior se divide en arteria glútea interna y arteria pudenda interna. El diámetro de la arteria hipogástrica es de aproximadamente 8 a 9 mm en promedio² (figuras 1, 2 y 3).

Desde el año 2000 comenzamos a realizar el mismo procedimiento por laparoscopia.⁴ La paciente es colocada en posición de Trendelenburg y se logra neumoperitoneo mediante aguja de Veress. El laparoscopio es introducido a través del trócar umbilical, y se insertan dos trócares auxiliares 5 cm hacia los costados derecho e izquierdo del ombligo. El intestino es alejado con movimientos suaves con un sujetador atraumático. En

Figura 1. División de la arteria hipogástrica.

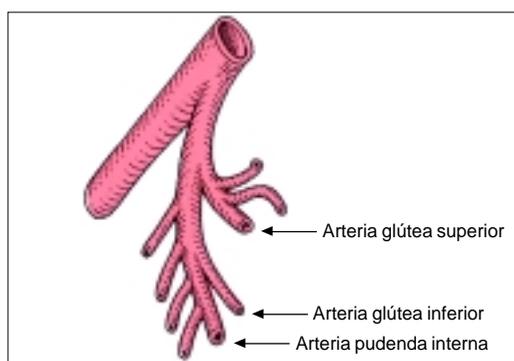
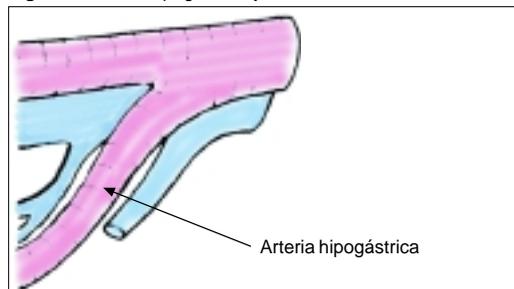


Figura 2. Arteria hipogástrica y venas ilíacas.



Información adicional en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía completa, abstract,
full text, aprobación y patrocinio.

Figura 3. Arteria hipogástrica izquierda ligada.



Figura 4. Resección de la arteria hipogástrica derecha mediante laparoscopia.

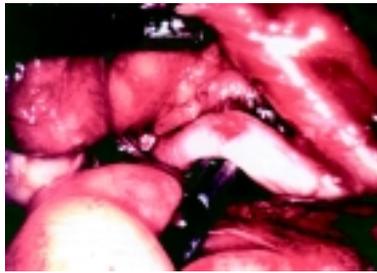
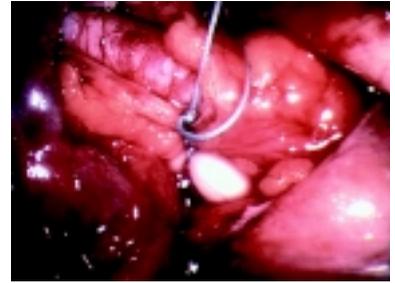


Figura 5. Arteria hipogástrica derecha ligada por laparoscopia.



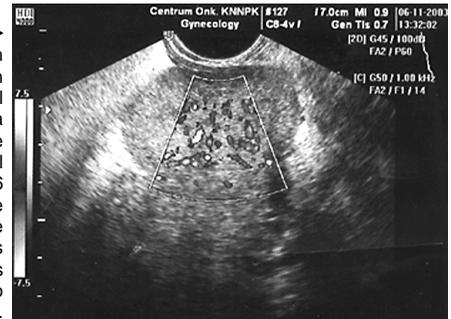
pacientes con condiciones anatómicas difíciles (adherencias, obesidad) o con preparación intestinal inadecuada, nosotros introducimos un cuarto trócar adicional medial, a la mitad de la distancia desde el ombligo al pubis. El peritoneo suprayacente a los vasos ilíacos derechos es incidido con tijeras agudas, identificándose las arterias ilíaca común, ilíaca externa e hipogástrica. Se identifica el cruce del uréter y los vasos ilíacos, y el uréter es empujado hacia medial con un sujetador. La arteria hipogástrica es disecada y aislada del tejido circundante. Se pasa una sutura "0" de prolene por debajo de la arteria con la ayuda de un sujetador. Nosotros utilizamos actualmente el roticulator, en reemplazo de un simple sujetador, para facilitar la maniobra de pasar el hilo. Este instrumento ofrece la posibilidad de curvar la punta a 90°, permitiendo mayor seguridad en la maniobra y eliminando el riesgo de lesión de la vena ilíaca. En nuestras series previamente publicadas, nosotros atábamos los nudos intracorpóreamente. Desde entonces hemos cambiado nuestra técnica, y ahora utilizamos suturas extracorpóreas con 3 lazadas simples. La suturas extracorpóreas son simples y rápidas de realizar. Además, el fuerte ajuste de los nudos extracorpóreos asegura mejor oclusión del vaso que las suturas intracorpóreas. Seguidamente, se coagula el ligamento infundíbulo-pélvico junto con los vasos ováricos y el ligamento redondo. El mismo procedimiento se efectúa del lado izquierdo, luego de la resección y movilización del sigmoides (figuras 4 y 5).

Discusión

La maniobra de ligadura por laparoscopia se utiliza para asegurar la hemostasia durante el tratamiento quirúrgico de los cánceres ginecológicos, pero puede ser también de utilidad en la cirugía de emergencia. En caso de complicación (sangrado posoperatorio) la paciente requiere relaparotomía inmediata para asegurar la hemostasia. Este tipo de intervenciones se efectúan a menudo en pacientes en malas condiciones generales o con bajos niveles de hemoglobina debido al sangrado posoperatorio de vasos deficientemente ligados. El objetivo primario es lograr hemostasia inmediata en el área pelviana. Puede ser necesario efectuar la ligadura de la arteria hipogástrica antes de identificar y suturar el vaso sangrante.

El sangrado proveniente de tumores exofíticos, en el cáncer cervical avanzado, puede representar un verdadero problema para un departamento de ginecología. Este problema es de difícil resolución en pacientes con infiltración parametrial y de los fórnxes, situaciones que contraindican la cirugía, dado que la radioterapia es el tratamiento adecuado para el estadio avanzado del tumor. Además, si existe infiltración masiva, es imposible realizar una histerectomía hemostática sin riesgo de complicaciones graves. En pacientes con sangrado persistente, cuando el tratamiento conservador es infructuoso, es necesario realizar un tratamiento más agresivo. Una opción posible es la embolización de la arteria hipogástrica en el departamento radiológico. De acuerdo con algunos informes, la eficacia de la embolización para el control del sangrado en tumores uterinos es tan alta como 77.4% a 90%.^{5,6} Su principal ventaja es evitar la cirugía; sin embargo, es un procedimiento costoso, que requiere instrumental sofisticado y oneroso. La eficacia de la embolización es alta pero en algunos casos de cáncer cervical es imposible

Figura 6. ▶ Rica vascularización del cérvix uterino en el cáncer cervical avanzado. La paciente fue internada en el centro oncológico 6 meses después de la embolización de las arterias hipogástricas debido a sangrado masivo.



lograr la hemostasia. La vascularización del tumor cervical puede persistir y continuar el sangrado, aun después de haber realizado la embolización (figura 6). El aporte sanguíneo es todavía posible a través de la arteria ovárica y la recanalización del ligamento redondo. Por otra parte, la embolización está contraindicada en presencia de coagulopatías. En el caso de que exista contraindicación o falta de posibilidades técnicas para realizar el procedimiento, la ligadura de la arteria hipogástrica representa una excelente solución. La ligadura por laparotomía es realizada en los departamentos oncológicos en los casos de sangrado por cáncer cervical avanzado; esta técnica es simple y bien definida.² Pueden ocurrir problemas en pacientes previamente irradiados, debido a la fibrosis de la pelvis, la cual puede hacer difícil la resección retroperitoneal. El abordaje quirúrgico brinda la posibilidad adicional de realizar la oclusión de los vasos ováricos y la coagulación del ligamento redondo en el mismo tiempo operatorio, lo cual hace a este procedimiento más efectivo para detener el sangrado. Un informe previo describió el fracaso para detener el sangrado luego de la ligadura de la arteria hipogástrica debido a la persistencia del aporte sanguíneo uterino a través de la arteria ovárica o el ligamento redondo recanalizado.⁷ La recanalización del ligamento redondo es posible y fue bien documentada mediante Doppler color luego de la oclusión laparoscópica de la arteria uterina.⁸ Se ha informado previamente acerca de ligadura laparoscópica de la arteria ilíaca interna, en casos de hemorragia vinculados con cáncer cervical uterino.⁹ Este método resultó tan efectivo como el clásico abordaje abierto en cuanto a la reducción del sangrado, a la vez evitó que la paciente fuera sometida a una laparotomía innecesaria.

Hemos desarrollado nuestra técnica con el uso del roticulator y nudos extracorpóreos. Es extremadamente importante evitar la laparotomía en los casos de cáncer cervical avanzado. La ligadura laparoscópica brinda la posibilidad de continuar la radioterapia sin ninguna demora, lo cual es la piedra fundamental del tratamiento en este grupo de pacientes. La ventaja del abordaje quirúrgico es la posibilidad de realizar la oclusión de la arteria ovárica y el ligamento redondo.¹⁰

B - Parto mediante Cesárea Programada o Fórceps Medio: ¡Dejemos Elegir a la Paciente Informada!



Scott A. Farrell

Columnista experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Professor Obstetrics and Gynecology, Dalhousie University, Nova Scotia, Canadá

Otro trabajo de su autoría: McLeod NL, Gilmour DT, Joseph KS, Farrell SA, Luther ER. Trends in major risk factors for anal sphincter lacerations: A 10-year study, *Journal Obstetrics and Gynaecology of Canada* 25(7):586-593, 2003.

El creciente cúmulo de datos provenientes de la literatura médica respecto de los factores de riesgo específicos durante el nacimiento y el periparto acarrea significativa angustia e incertidumbre entre los profesionales de la salud que atienden mujeres durante sus embarazos.^{1,2} Ya no se cuestiona el hecho de que se produzcan lesiones estructurales y neurológicas durante el parto y, más precisamente, durante el nacimiento por vía vaginal.³⁻⁵ El núcleo del debate gira en torno de dos factores interconectados. El primer factor involucra el debate acerca de las evidencias que relacionan las lesiones del piso pelviano con el nacimiento. Mientras que la mayoría ha aceptado que ocurre daño, y que éste se asocia incuestionablemente con el nacimiento, muchos no creen que, como obstetras, nos encontremos en posición de saber si las elecciones que realizamos durante la conducción del trabajo de parto producirán efectos positivos o negativos sobre la salud del piso pelviano.⁶ Muchos argumentan que no existen suficientes datos que indiquen que la operación cesárea, utilizada como alternativa a las demás vías de parto, protege la función del piso pelviano.⁷ Además, se argue que los riesgos de la cesárea a corto y a largo plazo son sustancialmente mayores para la madre y el bebé que los del parto vaginal, y que estos riesgos exceden cualquier beneficio potencial respecto del piso pelviano logrado por dicha operación.^{8,9}

El segundo aspecto del debate tiene que ver con los valores sostenidos tanto por los profesionales de la salud como por sus pacientes respecto de los variados riesgos y potenciales resultados que deben considerarse durante la conducción del trabajo de parto. Si bien es sabido desde hace tiempo que no todas las parturientas comparten los mismos valores, existen mujeres que vienen con una larga lista de exigencias que refuerzan su deseo de parto "natural", sin embargo se tiene menos conciencia de que los profesionales posean sus propias tendencias. Estas tendencias pueden surgir de varios factores inherentes como el sexo y la experiencia personal en nacimientos,¹⁰ pero particularmente de los preceptos inculcados por el entrenamiento de los profesionales de la salud. Estas tendencias por lo general no se basan exclusivamente en la realidad, sino que lo hacen más en el modo como ésta es sopesada y evaluada.^{7,11,12} Pueden existir diferencias significativas entre profesiones respecto de estas evaluaciones. La mayor brecha tiene lugar entre obstetras y obstétricas. Las obstétricas son entrenadas para facilitar el nacimiento por parto vaginal y minimizar la interferencia con los procesos naturales que resultan del parto vaginal. Estas profesionales tienden a favorecer el nacimiento domiciliario y los métodos de control del parto que apoyan los esfuerzos maternos durante el trabajo de parto. Las obstétricas tienden a oponerse a cualquier intervención durante el trabajo de parto y el parto en sí. Dado que ellas no están

calificadas para utilizar fórceps, copa de succión o para realizar operaciones cesáreas, se encuentran naturalmente dispuestas en contra de dichas "intervenciones".¹³ Los obstetras, por su parte, son entrenados para manejar las complicaciones médicas anteparto y para tratar las complicaciones del trabajo de parto y el parto en sí. Este entrenamiento naturalmente produce en ellos tendencias hacia la intervención.¹⁴

Es poco probable que el debate se resuelva en el corto plazo debido a la sobrecogedora avalancha de datos contradictorios. El hecho es que los argumentos son multifacéticos y complejos.^{6,7,15} Es posible, sin embargo, encontrar facetas en las que la evidencia debería inclinar abrumadoramente al médico y la parturienta hacia una opción. Dos de estos aspectos nos vienen a la mente: la prueba de fórceps y la cesárea programada.

Mientras que podría argumentarse que el parto vaginal espontáneo es el mecanismo más natural para parir un neonato, podría argüirse del mismo modo que el parto con fórceps ofrece el mayor riesgo respecto de la función del piso pelviano y, particularmente, respecto del mecanismo de continencia anal.¹⁶⁻¹⁸ Tanto el parto con fórceps como el espontáneo se asocian con disfunción de la contractilidad muscular estudiada pelviana, que resulta en disminución de las presiones intravaginales en la perineometría y reducción de las presiones máximas de contracción anal voluntaria en la vectormonometría.^{17,19} Ello se asocia también con disminución de las presiones máximas y de reposo del canal anal, presumiblemente como resultado de lesiones ocultas del esfínter anal interno. El parto con fórceps provoca una particular disminución de la sensación en el canal anal y disminución del índice de simetría en la manometría anal.¹⁹ El parto con fórceps se asocia –además– con las más altas tasas de lesiones del esfínter anal, agravando el problema de la continencia.¹⁸

La cesárea programada parece proteger el mecanismo de continencia anal. No disminuye la fuerza de la musculatura pelviana ni cambia la fuerza de compresión máxima y de reposo del canal anal.²⁰ El tamaño del esfínter anal permanece inalterado luego del parto por cesárea programada.²¹ El parto por cesárea, luego de establecido el trabajo de parto, resulta en un significativo aumento de la latencia del nervio pudendo²² y la indicación tardía de cesárea durante el trabajo de parto produce significativa disminución de los parámetros de la manometría anal.²² Mientras que la cesárea intraparto no parece proteger contra la incontinencia de gases, sí evita el trauma perineal que se asocia significativamente con incontinencia fecal, una patología que produce un impacto significativo sobre la calidad de vida.¹⁶

La mayoría de las mujeres que optan por la cesárea primaria programada hacen esta elección por dos motivos. El primero es el temor al dolor, las dificultades y la impredecibilidad asociada con el parto vaginal anticipado. El segundo es el deseo de evitar las lesiones potenciales de los órganos pelvianos y su consiguiente disfunción, que puede acarrear secuelas a largo plazo que afecten la calidad de vida y que necesiten de una intervención adicional. Existe un significativo cúmulo de certezas que apoyan las ventajas de la cesárea programada para la preservación de la función del piso pelviano. En nuestro estudio sobre mujeres primíparas que eran continentes antes de su embarazo, hallamos que la cesárea, en cualquier etapa del trabajo de parto, reducía las tasas de incontinencia urinaria posparto.⁴ En un estudio adicional hallamos que el parto con fórceps incrementaba significativamente el riesgo de incontinencia fecal en comparación con la cesárea.⁶

Las evidencias que sugieren que los riesgos de la operación cesárea respecto del feto y la madre pueden ser exagerados son cada vez mayores. El riesgo fetal primario atribuido a la operación cesárea programada es la prematuridad, con sus complicaciones asociadas, particularmente complicaciones respiratorias. Morrison halló que este riesgo era más elevado si el



Información adicional en www.siicsalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía completa, abstract,
full text, aprobación y patrocinio.

parto ocurría a las 37 semanas de gestación o antes, y que era mayor con la cesárea programada.⁹ Las evidencias recientes que surgen de una gran base de datos poblacional hallaron –sin embargo– que pese a que la morbilidad neonatal global aumenta, la morbilidad respiratoria no se incrementa. La morbilidad materna asociada con la vía de parto puede ser dividida en dos categorías generales: morbilidad periparto inmediata y morbilidad a largo plazo.²³ Los estudios acerca de las consecuencias a largo plazo son pocos y los principales riesgos parecen vincularse con el desprendimiento y el acretismo placentarios. Un gran estudio reciente de tipo poblacional halló que las mujeres con embarazos de bajo riesgo sometidas a cesárea programada no experimentaban mayores tasas de complicaciones periparto que no fuesen la morbilidad febril.²⁴

Dos estudios recientes relacionaron claramente el parto vaginal con mayores tasas de disfunción de los órganos pelvianos. Rortveit y col., en un gran estudio noruego, hallaron que las tasas de incontinencia urinaria era menores en mujeres nulíparas, seguidas de aquellas que habían sido sometidas a cesárea exclusivamente.²⁵ Deitz y colaboradores hallaron que el soporte de los órganos pelvianos se veía significativamente afectado por el parto vaginal con fórceps, al provocar el cambio más marcado en el soporte pelviano luego del nacimiento.²⁶ El estudio *Women's Health Initiative* (Iniciativa por la Salud de las Mujeres) halló una fuerte asociación entre paridad y prolapso de los órganos pelvianos.²⁷

El dilema enfrentado por los médicos deseosos de involucrar a sus pacientes en un diálogo acerca de las opciones disponibles para el manejo del embarazo y el parto es cómo compilar las evidencias médicas y presentarlas de un modo desprovisto de sesgos. Las mujeres tienen el derecho de ser informadas acerca de las elecciones tomadas en su nombre por los médicos, así como de los fundamentos para tales elecciones. Se les debe brindar la oportunidad de sopesar las evidencias concernientes a los riesgos y beneficios y de participar en las decisiones finales. No puede defenderse más el argumento de que las evidencias no son suficientes para proveer fundamentos para las decisiones. Debemos trabajar con lo que sabemos, aunque sea inadecuado el conocimiento del que disponemos. La elección de una cesárea programada es la opción correcta para algunas mujeres, y ellas deberían tener oportunidad de ejercer esa opción. Las mujeres que van a ser sometidas a parto con fórceps deberían ser exhaustivamente informadas acerca de las claras evidencias que señalan que dicha modalidad de parto se asocia con mayor riesgo de incontinencia, tanto urinaria como anal, y de prolapso pelviano.

Scott A. Farrell

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004

C - Lesões Intraepiteliais Cervicais Durante a Gestação



Eddie Fernando Candido Murta

Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Professor Titular da Disciplina de Ginecologia e Obstetricia. Mestre e Doutor em Ginecologia e Obstetricia. Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, Brasil

Otro trabajo de su autoría: Murta EFC, Da Silva CS e Ribeiro Aquino O. Frequency of glove perforation and the protective effect of double gloves in gynecological surgery, *Archives Gynecology Obstetrics* 268:82-84, 2003.

Introdução

Nos últimos anos, tem-se observado um aumento na incidência de neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC) na população feminina em geral.¹⁻³ Aparentemente, o aumento da frequência tem ocorrido durante a gestação, principalmente das lesões intraepiteliais cervicais de baixo grau (LSIL).⁴⁻⁷ Uma incidência de 0.93 a 5% de NIC em gestação tem sido descrita.^{4,8,9} A taxa de progressão de NIC para carcinoma invasivo durante a gestação é baixa, e não há dados mostrando que essa progressão é mais rápida em gestantes que em não gestantes.⁴ Além disso, a gestação não parece ser fator de risco para o desenvolvimento de NIC, porque sua incidência é similar em mulheres não grávidas.⁷⁻⁹ A taxa de regressão das lesões intraepiteliais de alto grau (HSIL) para o normal é em torno de 12^{4,5} a 53.5%.¹⁰

Diferentes tratamentos têm sido propostos para LSIL e HSIL,

incluindo alça diatérmica (LEEP), conização e seguimento com biópsias dirigidas pela colposcopia.¹⁰⁻¹⁴ A última conduta tem sido mais aceita, devido aos riscos de complicações maternas e fetais da conização.⁵

Nosso objetivo é analisar o manejo clínico de LSIL e HSIL durante a gestação.

Pacientes e métodos

Foram realizados dois estudos. O primeiro, um estudo retrospectivo de 1979 a 1998, onde 511 casos de HSIL foram diagnosticados. Nenhuma paciente foi tratada durante a gestação. Sete pacientes com suspeita citológica e histológica para invasão foram excluídas dessa análise. Foi feito um grupo-controle aleatório de mulheres não grávidas com HSIL diagnosticado por citologia e/ou biópsia.

Outro estudo retrospectivo foi conduzido de 1993 a 2000, e 946 casos de LSIL foram diagnosticados, com 148 (15.6%) durante o período gravídico-puerperal. 75 gestantes foram excluídas (parto ou pós-parto em outro serviço). No mesmo período, a frequência de citologias oncológicas anormais (LSIL e HSIL) em nosso serviço foi de 2.6% (1 732 em 65 739), das quais 3.3% (253 em 7 581) foram em gestantes.

Foi considerado período gravídico-puerperal até 12 meses pós-parto. Outras informações obtidas de registros médicos incluíram idade, idade gestacional ao diagnóstico, paridade, sexarca, número de parceiros antes da gestação, tabagismo, achados citológicos e colposcópicos, via de parto, seguimento pós-parto, e tipo de tratamento. Achados citológicos foram classificados de acordo com o sistema de Bethesda.¹⁵ Nós utilizamos a nomenclatura citada por Staff e Wilbanks.¹⁶

Resultados

No primeiro estudo, 58 gestantes com diagnóstico citológico ou histológico de HSIL foram analisadas. A idade média foi de 27.9 ± 5.2 anos (variação de 16 a 39 anos). O diagnóstico de

Participaron en la investigación: Rosekeila Nomelini Simões (Professor Substituto da Disciplina de Ginecologia e Obstetricia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro); Carlos Geraldo Viana Murta (Professor Colaborador da Disciplina de Obstetricia da EMESCAM); Sheila Jorge Adad (Professor Adjunto da Disciplina de Patologia Especial da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro).

Tabela 1. Distribuição de 44 gestantes com HSIL submetidas a biópsia cervical de acordo com a citologia e histologia antes e após o parto. (Murta et al. Tumori 2002; 88: 246-50).

| Diagnóstico | Avaliação anteparto | | Avaliação pós-parto | | | |
|-------------|---------------------|------|---------------------|------|-----------|------|
| | Cit | Hist | Vaginal | | Cesariana | |
| | | | Cit | Hist | Cit | Hist |
| Normal | - | - | 2 | 1 | 3 | - |
| Ascus** | - | - | 1 | - | 1 | - |
| LSIL | 1 | - | 3 | 4 | - | - |
| HSIL | 43 | 44 | 24 | 23* | 10 | 11 |
| Total | 44 | 44 | 30 | 28 | 14 | 11 |

* p não significante, comparado à cesariana.

**Células escamosas atípicas de significado indeterminado.

HSIL foi feito no primeiro trimestre em 12 (20.7%) mulheres, no segundo trimestre em 30 (51.7%) e no terceiro trimestre em 16 (27.6%) mulheres. A paridade média foi 2.8 ± 2 partos (variação de 0 a 10). A idade da primeira relação foi de 16 ± 3.3 (13 a 29) anos. 32 (55.1%) tiveram mais que um parceiro antes da gravidez. 37 (63.8%) referiram tabagismo.

Das 58 gestantes com diagnóstico de HSIL, 53 (91.4%) tinham o diagnóstico de HSIL feito por biópsia dirigida por colposcopia durante a gestação, 4 (6.9%) foram submetidas a biópsia após o parto e 1 (1.7%) tinha carcinoma invasivo em biópsia cervical realizada durante a gestação. Das 53 pacientes com diagnóstico de HSIL feito por biópsia durante a gestação, 44 (83%) foram submetidas a tratamento conservador com avaliação citológica e colposcópica pós-parto.

A tabela 1 mostra a distribuição de 44 gestantes submetidas a biópsia cervical de acordo com a citologia e histologia durante a gestação e pós-parto. O diagnóstico de HSIL por biópsia cervical na avaliação pós-parto em 30 gestantes submetidas a parto normal foi 76.7%, e de 14 mulheres submetidas a cesariana foi 78.6%. NICIII foi diagnosticado histologicamente em 36 (81.2%) de 44 biópsias pré-natais. Em biópsia pós-parto, NICIII foi diagnosticado em 23 (76.7%) de 30 partos normais e 9 (64.3%) de 14 cesarianas. As outras 9 (17%) não tiveram seguimento após o parto; todas tinham HSIL em citologia e biópsia durante a gestação, mas decidiram tratar em outro serviço.

Grupo-controle: 68 não gestantes com diagnóstico citológico ou histológico de HSIL. Média de idade: 30.6 ± 7.8 (variação de 17 a 54 anos); paridade média: 2.6 ± 1.9 (variação de 0 a 9); sexarca: 16.8 ± 4.2 (13 a 44 anos); 39 (57.3%) tiveram mais que um parceiro; 42 (61.8%) eram tabagistas.

No segundo estudo, 74 gestantes com achados citológicos de LSIL foram analisadas. O achado citológico foi registrado durante o primeiro trimestre em 13 (17.6%) mulheres, durante o segundo trimestre em 33 (44.6%) mulheres, e durante o terceiro trimestre em 28 (37.8%) mulheres. A idade, paridade e sexarca das pacientes foram de 12 a 32 anos (21.2 ± 4.9), 0 a 5 partos (0.89 ± 1.14), e 9 a 32 anos (16.1 ± 3.5), respectivamente.

Do total de 74 gestantes com diagnóstico citológico de LSIL, 51 (68.9%) tiveram citologia normal no pós-parto, dessas, 39 após parto normal e 12 após cesariana, respectivamente. No pós-parto, 8 pacientes (10.8%) persistiram com LSIL e 10 (13.5%) apresentaram HSIL (tabela 2).

Discussão

A frequência de citologia oncológica alterada em nosso serviço (LSIL e HSIL) é similar em relação aos outros autores. Durante a gestação, é mais freqüente a LSIL. Dados epidemiológicos como idade média, paridade, sexarca e tabagismo foram similares àqueles mostrados por outros autores, e os fatores epidemiológicos são os mesmos em gestantes e não gestantes.³ A avaliação colposcópica durante a gestação pode ser realizada sem grandes dificuldades em qualquer idade gestacional. É geralmente satisfatória devido a transposição periférica da zona de transição.^{17,18} Carcinoma cervical e NIC nas gestantes têm a mesma frequência que em não gestantes. Durante a gravidez,

Tabela 2. Distribuição de 74 gestantes de acordo com a citologia antes e após o parto.

| Citologia | Avaliação pré-natal | | Avaliação pós-parto | | | |
|-----------|---------------------|-----|---------------------|------|-----------|------|
| | | | Vaginal | | Cesariana | |
| | n | % | n | % | n | % |
| Sem NIC | - | - | 39* | 70.9 | 12 | 63.1 |
| Ascus** | - | - | 4 | 7.3 | 1 | 5.3 |
| NICI | 74 | 100 | 7 | 12.7 | 1 | 5.3 |
| NICII | - | - | 3 | 5.5 | 2 | 10.5 |
| NICIII | - | - | 3 | 5.5 | 2 | 10.5 |
| Total | 74 | 100 | 55 | 100 | 19 | 100 |

* p não significante comparado à cesariana.

** Células escamosas atípicas de significado indeterminado.

aproximadamente 14% de todas as anormalidades cervicais foram classificadas em HSIL. A gestação não é um fator de risco para o desenvolvimento de NIC e a taxa de progressão de NIC durante a gestação é baixa.

De acordo com os resultados de nosso estudo, há uma taxa consideravelmente alta (83%) de regressão de NIC I após o parto, que não foi relacionada com a via de parto. Em poucos casos, nós utilizamos a biópsia em avaliação pré-natal, portanto, esta pode ser excluída como fator de regressão. Hipóteses como mudanças no status imune materno após a gestação pode ter papel na regressão espontânea do NIC I.⁵ O resultado desse estudo mostrou que 10 (13.5%) casos em avaliação citológica pós-parto apresentaram HSIL na avaliação citológica pós-parto. Apesar desses resultados, não há evidência de que LSIL progride mais rapidamente durante a gravidez. Em nenhum caso o diagnóstico de carcinoma invasivo foi feito. Vigilância colposcópica e citológica de lesões cervicais durante a gravidez parecem ser seguras. Complicações sérias, como hemorragia, trabalho de parto pré-termo e outras em LEEP ou conização podem ocorrer. Dados da literatura têm demonstrado que biópsia cervical durante a gestação não teve maiores complicações.

Nossos dados suportam que a via de parto não influenciou o prognóstico daquelas pacientes com diagnóstico de LSIL e HSIL que tinham avaliação citológica e colposcópica durante a gestação e após o parto. Nenhuma doença invasiva foi encontrada em nossas pacientes após tratamento durante o seguimento.

Tem sido postulado que a regressão espontânea de HSIL ocorre devido ao trauma do parto ou mudanças do sistema imune materno após a gestação. Nossos resultados mostram que 24% e 21.4% das pacientes não apresentaram HSIL na avaliação pós-parto com parto vaginal e cesariana, respectivamente.

Nós concluímos que a HSIL durante a gravidez parecem ter os mesmos fatores epidemiológicos que em não gestantes. A via de parto não influenciou a taxa de regressão. Uma conduta conservadora é proposta com avaliação colposcópica e biópsia durante a gestação e pós-parto.

Eddie Fernando Candido Murta

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004

D - Diseño Estadístico de Estudios Clínicos en Fase II y sus Aplicaciones en Cáncer de Mama

Ottaiano A

Columnista Experto

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Médico especialista en Oncología, National Cancer Institute, Nápoles, Italia

Otro trabajo de su autoría: G. Palmieri, P.A. Ascierto, F. Perrone, S.M.R. Satriano, A. Ottaiano, A. Daponte, M. Napolitano, C. Caracò, A. Cossu, C. Gallo, R.A. Satriano, G. Castello on behalf of the Melanoma Cooperative Group. Prognostic value of circulating melanoma cells detected by reverse transcriptase-polymerase chain reaction, *Journal of Clinical Oncology*. 15:767-773, 2003

“Estudio de modalidades de valoración y comunicación de toxicidad en estudios prospectivos no comparativos de quimioterapia en cáncer de mama”

Recientemente realizamos una investigación¹ acerca de la forma de valorar y registrar la toxicidad en trabajos clínicos prospectivos no comparativos en cáncer de mama publicados entre 1995 y 1999 en siete revistas distinguidas de la especialidad (*Annals of Oncology; Breast Cancer Research and Treatment; British Journal of Cancer; Cancer; Clinical Cancer Research; European Journal of Cancer y Journal of Clinical Oncology*). Los artículos incluidos se seleccionaron en forma manual; dos investigadores independientes completaron un formulario de registro (*study report form, SRF*). En estos formularios se capturaron dos clases de información: datos sobre las características del estudio incluido (revista, año de publicación, año de inicio del trabajo, organización del estudio, apoyo de un patrocinador, número de ramas de la investigación, indicación de la fase del trabajo, diseño estadístico y puntos primarios de evaluación) y datos de las variables asociadas con el registro de toxicidad (escala empleada para codificar la toxicidad, indicación de exámenes planificados y su momento de realización, uso de tablas descriptivas de toxicidad, tipo de mediciones y frecuencia con la que se realizó hemograma). La idoneidad de las modalidades de valoración de toxicidad se estableció en función de cuáles fueron las evaluaciones indicadas por los autores y en qué momento fueron planificadas. Las modalidades pudieron ser adecuadas cuando se publicaron los detalles de ambos interrogantes e inadecuadas cuando uno o ambos parámetros estaban ausentes. Las revistas se clasificaron en dos subgrupos según el factor de impacto: impacto muy alto, representado por el *Journal of Clinical Oncology*, que siempre tuvo un puntaje cercano o superior a 7, e impacto alto en el que se incluyeron las seis publicaciones restantes, cuyo factor de impacto estuvo siempre por encima de 2 pero por debajo de 4. Los datos se cruzaron en tablas de eventos fortuitos con cinco variables relacionadas con el contexto (número de instituciones participantes; patrocinador; presencia de un diseño estadístico identificable y presencia de un rótulo explícito de fase II). Finalmente evaluamos las asociaciones entre las modalidades de valoración y registro de la toxicidad y de los factores relacionados con el contexto por la prueba de chi cuadrado.

Entre los 122 estudios seleccionados y revisados encontramos que la escala de la OMS fue la utilizada más frecuentemente (45.9%) para evaluar toxicidad, seguida por las escalas CTC (35.2%). Las modalidades de valoración de toxicidad se comunicaron en forma inadecuada o no se comunicaron en más del 20% de los estudios. La toxicidad fue una variable primaria de evaluación en el 45.9% de los estudios y se resumió predominantemente por paciente (69.7%). Se identificaron tres patrones de frecuencia de solicitud de recuento de blancos:

semanal (la modalidad más común); una vez al finalizar cada ciclo (la menos habitual) y más de una vez por semana. En el 21.3% de los trabajos no hubo información en relación con este parámetro. En la mayoría de los artículos, la toxicidad y su gravedad fueron comunicadas en forma completa (82.8% y 68.9%, respectivamente). En forma llamativa notamos que un factor de alto impacto se asoció significativamente con un uso más frecuente de las escalas CTC ($p = 0.001$) y con mayor frecuencia de hemogramas ($p = 0.002$). En los trabajos que refirieron los resultados de investigaciones multicéntricas más frecuentemente se adoptaron mediciones por paciente para comunicar la toxicidad ($p = 0.006$). La indicación explícita de la fase de estudio se correlacionó con el uso más frecuente de tablas para comunicar la toxicidad ($p = 0.0006$). Asimismo, la presencia de un patrocinador se correlacionó con un incremento relevante del uso de escalas CTC ($p = 0.0006$). El diseño estadístico identificable también se asoció en forma significativa con el uso de escalas CTC ($p = 0.006$) y con la aplicación de tablas para referir la toxicidad ($p = 0.05$). En forma similar, los estudios de inicio más reciente (1993-1997 versus 1986 a 1992) se asociaron con mayor uso de escalas CTC ($p = 0.03$) y de tablas para mostrar la toxicidad ($p = 0.05$). No hubo correlación significativa de las modalidades de valoración de la toxicidad y de su registro según el año de publicación y las variables principales de análisis del estudio. Dada la amplia diversidad de modalidades de registro y comunicación de la toxicidad observada, en nuestra opinión los estándares actuales deberían ser revisados y compaginados para mejorar la confiabilidad de cada dato.

Aspectos metodológicos ocultos en estudios publicados de fase II de tratamiento de cáncer de mama

Durante el análisis de los datos previos otro defecto importante fue la falta de un diseño estadístico formal el cual sólo pudo identificarse en un tercio de los trabajos seleccionados (34.4%), de manera que la mayoría carecía de un plan estadístico de estudio y una estimación a priori del tamaño de la muestra. Por otro lado, observamos que un diseño estadístico se asoció con el uso más frecuente de las escalas CTC y de tablas de toxicidad. Por este motivo, en el trabajo actual prestamos mayor atención a la aplicación de diseños en fase II en el contexto clínico del estudio previo y también analizamos datos de 23 trabajos de terapia hormonal que habían sido eliminados del ensayo anterior por el bajo índice de toxicidad. De hecho, esta actualización se basó en 145 ensayos de tratamiento de cáncer de mama publicados en las mismas revistas entre 1995 y 1999. En ella revisamos la magnitud de las estrategias estadísticas aplicadas en estudios en fase II de cáncer de mama. Recientemente se ha publicado un artículo extenso al respecto.²

Aplicación de los diseños de fase II a la investigación clínica en cáncer de mama: actualización del “Estudio de modalidades de valoración y comunicación de toxicidad en estudios prospectivos no comparativos de quimioterapia en cáncer de mama”

La investigación de drogas antineoplásicas se realiza con estudios en fase I, luego en fase II y, finalmente, con ensayos clínicos prospectivos en fase III. Las investigaciones en fase II tienen por objetivo evaluar si existe evidencia de acción antitumoral que justifique estudios futuros con la droga experimental; así se reduce la probabilidad de planificar investigaciones prolongadas, costosas y no éticas con terapias ineficaces. La metodología de los estudios en fase II intenta minimizar el número de pacientes tratados con terapias posiblemente inútiles, reducir el riesgo de concluir erróneamente que el nuevo fármaco es ineficaz o de rechazar en forma equivocada un fármaco potencialmente útil. El diseño estadístico de los estudios en fase II puede agruparse según las principales

Participaron en la investigación: Massimo Di Maio, MD; Ermelinda De Maio, MD; Francesco Perrone, MD, PhD, National Cancer Institute, Nápoles, Italia

Tabla 1. Características principales del diseño estadístico en estudios en fase II.

| Punto de evaluación |
|--|
| Respuesta |
| Respuesta + índice de progresión |
| Tiempo hasta el evento (progresión o muerte) |
| Respuesta más toxicidad |
| Número de brazos |
| Uno |
| Múltiples (aleatorizado) |
| Estructura de inferencia |
| Prueba de la hipótesis |
| Estimación |
| Bayesiana |
| Teoría de selección |
| Número de estadios |
| Un estadio (no es posible la interrupción precoz) |
| Múltiples estadios (la interrupción prematura se basa en inactividad, toxicidad o ambos) |
| Número de drogas |
| Un único agente |
| Combinación de drogas |

Tabla 2. Características generales de los 145 estudios seleccionados.

| | N (%) |
|--------------------------------|------------|
| Revista | |
| <i>Ann Oncology</i> | 19 (13.1) |
| <i>Cancer</i> | 13 (9.0) |
| <i>Breast Cancer Res Treat</i> | 21 (14.5) |
| <i>Br J Cancer</i> | 15 (10.3) |
| <i>Clin Cancer Res</i> | 10 (6.9) |
| <i>Eur J Cancer</i> | 18 (12.4) |
| <i>J Clin Oncol</i> | 49 (33.8) |
| Año de publicación | |
| 1995 | 29 (20.0) |
| 1996 | 31 (21.4) |
| 1997 | 25 (17.2) |
| 1998 | 25 (17.2) |
| 1999 | 35 (24.1) |
| Año de inicio del estudio | |
| Sin referencia | 50 (34.5) |
| 1986-1992 | 4 (30.3) |
| 1993-1997 | 51 (35.2) |
| Centros participantes | |
| Único | 71 (49.0) |
| Múltiples | 74 (51.0) |
| Apoyo de un patrocinador | |
| Ninguno o sin referencia | 77 (53.1) |
| Parcial o total | 68 (46.9) |
| Tratamiento experimental | |
| Quimioterapia | 123 (84.8) |
| Terapia endocrina | 18 (12.4) |
| Otros | 4 (2.8) |
| Número de drogas | |
| Único agente | 62 (42.8) |
| Combinación | 83 (57.2) |

características: principales parámetros o criterios de valoración, número de tratamientos, tipo de estructura de la inferencia, cantidad de estadios, número de drogas (tabla 1).

También se tuvieron en cuenta otras variables relacionadas con la planificación de la fase de los estudios, pertinentes para esta actualización: presencia de un estudio en fase I, tipo de tratamiento experimental, cantidad de drogas (agentes en forma aislada o en combinación), número de pacientes enrolados. La aleatorización no se consideró *per se* un diseño estadístico identificable. Se consideró que los trabajos no estuvieron diseñados cuando no se reconoció un método en la planificación del tamaño de la muestra. Los artículos rotulados como de fase II pero planificados con métodos que son típicos en los trabajos en

fase III se consideraron con diseño, a pesar de lo inapropiado que pudiese ser el plan estadístico. Se registraron otras variables relacionadas con el éxito del estudio como la duración y los resultados. Estos últimos se definieron como negativos cuando estuvieron explícitamente comunicados en esta forma o cuando fueron ambiguos pero estuvieron seguidos por la convicción categórica de que la droga en cuestión no era apta para estudios futuros. Aquellos artículos en los cuales se concluyó que el tratamiento debería ser posteriormente evaluado en estudios en fase III se consideraron positivos. La duración de la investigación se definió como el tiempo transcurrido desde el inicio del trabajo hasta su publicación, utilizando al año como medición de ambas; usualmente no se dispuso de información más precisa. Las correlaciones entre la presencia o no de un diseño estadístico identificable y de otras variables se establecieron con la prueba de chi cuadrado. Los valores de $P = 0.05$ se consideraron significativos. Las variables de contexto clínicamente significativas en el análisis univariado se incorporaron posteriormente en el modelo de regresión logística multivariado. Las asociaciones se comunicaron como *odds ratios* (OR) con intervalo de confianza de 95% (IC 95%). Se aplicó la prueba de orden de suma (*rank-sum*) de Mann-Whitney para comparar la duración de los estudios con diseño estadístico o sin él.

Las características generales y metodológicas de los estudios se muestran en las tablas 2 y 3.

En 50 (34.5%) no se dispuso de información sobre la fecha de inicio del trabajo. En los restantes 95, la duración promedio (tiempo entre el inicio y la publicación del estudio) fue de 4.5 años (DE 2.2). La mitad tuvo una organización multicéntrica. No se informó patrocinador en el 53.1% de los casos. Más de la mitad de las investigaciones (57.2%) evaluó una combinación de drogas y no un único agente. En el 37.9% de los artículos no hubo referencia de un estudio previo en fase I. Como era de esperar, la respuesta tumoral fue el punto primario de análisis en el 89% de los trabajos, en forma aislada o en simultáneo con el registro de toxicidad; esta última fue el único parámetro de evolución en el 6.9% de las investigaciones. El número promedio de pacientes enrolados fue de 39 (variación intercuartilo: 26 a 51). En 24 (19.3%) de los ensayos no hubo indicación explícita de la fase del estudio; no se identificó un diseño estadístico en 94 (64.8%) trabajos. Entre estos estaban los 24 estudios en los cuales no había indicación explícita de la fase de investigación. La referencia de un estudio previo en fase I, el inicio del trabajo en años más recientes, el tratamiento experimental con un único fármaco, la organización multicéntrica y el apoyo de un patrocinador se asociaron significativamente con la presencia de un diseño estadístico específico en el análisis de variables únicas (tabla 4). El tratamiento con un único agente (OR 2.35; IC 95%: 1.01-5.51) y la organización multicéntrica (OR 3.24; IC 95%: 1.47-7.15) fueron factores predictivos independientes de la presencia de un plan estadístico en el modelo de regresión logística de múltiples variables (tabla 4). Tal como se muestra en la tabla 5, los trabajos con planificación estadística más frecuentemente se publicaron en revistas de alto impacto y tuvieron, en forma global, menor duración: transcurrió alrededor de un año menos entre el momento de inicio y de publicación en comparación con aquellos sin planificación estadística (3.9 *versus* 4.9 años). No se encontró asociación entre el diseño estadístico del estudio y los resultados finales en general.

Discusión, críticas y debates sobre los datos actualizados

En esta actualización sólo 51 de los 145 trabajos (35.2%) seleccionados para el análisis tuvieron un diseño explícito; la organización multicéntrica y el tratamiento con un único fármaco experimental fueron las variables que más se relacionaron con la presencia de un diseño estadístico. Los artículos con un plan estadístico formal fueron de menor duración y se publicaron con un factor de alto impacto. El índice de estudios sin un diseño formal es "demasiado" elevado (64.8%). En más de 20 artículos no se hizo referencia en ninguna parte a un diseño estadístico o en fase II. Si bien se

Tabla 3. Características metodológicas de los 145 estudios seleccionados.

| | N (%) |
|--|------------|
| Estudio previo en fase I | |
| Sin referencia | 55 (37.9) |
| Con referencia | 90 (62.1) |
| Tipo de estudio | |
| Unico brazo | 134 (92.4) |
| Aleatorizado | 11 (7.6) |
| Punto primario de evaluación | |
| Respuesta (± toxicidad) | 129 (89.0) |
| Sólo toxicidad | 10 (6.9) |
| Otros | 6 (4.1) |
| Número de pacientes enrolados (por cuartiles) | |
| = 26 | 36 (24.8) |
| 27-38 | 36 (24.8) |
| 39-50 | 36 (24.8) |
| = 51 | 37 (25.6) |
| Indicación de la fase de estudio | |
| No explícita | 24 (16.6) |
| Fase II explícita (en el título o el texto) | 121 (83.4) |
| Diseño estadístico del estudio | |
| No identificable | 94 (64.8) |
| Identificable | 51 (35.2) |
| Resultados del estudio | |
| Negativo | 29 (20.0) |
| Positivo | 116 (80.0) |

comunicaron como estudios prospectivos es difícil saber si fueron realmente prospectivos o simplemente fueron la recolección retrospectiva de datos. Por ende, sus resultados son cuestionables porque las dos formas de valorar resultados (prospectiva versus retrospectiva) pueden dar lugar a información muy distinta.

El hallazgo de que el diseño estadístico fuese más frecuente en estudios con un único fármaco en comparación con investigaciones de dos drogas en forma simultánea debe considerarse con mucha atención. De hecho, el objetivo de los estudios en fase II de combinación de drogas no es simplemente el de mostrar eficacia sino también revelar que la actividad alcanza un nivel suficiente de interés que justifica la realización de estudios más amplios en fase III. La falta de modelo estadístico complica la interpretación de los resultados aun más que en los primeros estudios en fase II cuyo objetivo es mostrar, al menos, algo de actividad incluso cuando sea muy baja.

Sin embargo, el índice de artículos con comunicación de un diseño estadístico es mayor que el recientemente encontrado por Mariani y Marubini³ quienes mostraron que en sólo el 19.7% de los 308 estudios en fase II de cáncer publicados durante 1997 se identificaba un modelo estadístico. No obstante, estos investigadores prestaron atención a todas las revistas disponibles a través de Medline mientras que nuestra búsqueda se limitó a unas pocas revistas de muy buena calidad (por ejemplo, aquellas con un factor de impacto constantemente superior a 2 publicadas durante 1994-1999); es por ello que nuestros datos también deben considerarse negativos.

Tal índice bajo de estudios con planificación estadística puede tener varias explicaciones. En primer lugar, las asociaciones entre un plan estadístico y la organización multicéntrica y un inicio más reciente indican que la difusión de la cultura de la metodología es cada vez mayor, particularmente en aquellas situaciones en las que ciertos aspectos metodológicos y estadísticos específicos se tienen en cuenta durante la planificación de la investigación. Sin embargo, en una enfermedad frecuente como lo es el cáncer de mama, es posible alcanzar el tamaño de la muestra requerida para la mayoría de los estudios en fase II en muchas unidades clínicas y esto favorece el inicio de ensayos en fase II sin planificación. Además, la forma usual de resumir los datos provenientes de estudios en fase II sobre una determinada droga es una forma elemental de

Tabla 4. Análisis de variables únicas y múltiples de la asociación entre el diseño estadístico del estudio y las variables de contexto.

| Variables de contexto | No. (%) con diseño estadístico identificable (*) | P (chi cuadrado) | OR (IC 95%) |
|----------------------------------|--|------------------|------------------|
| Año de inicio del estudio | | | |
| | | 0.04 | |
| 1986-1992 | 10 (22.7) | | 1 |
| Sin referencia | 17 (34.0) | | 1.81 (0.67-4.89) |
| 1993-1997 | 24 (47.1) | | 2.60 (0.98-6.91) |
| Centros participantes | | | |
| | | 0.0005 | |
| Unico | 15 (21.1) | | 1 |
| Múltiples | 36 (48.6) | | 3.24 (1.47-7.15) |
| Apoyo patrocinador | | | |
| | | 0.03 | |
| Ninguno (sin referencia) | 21 (27.3) | | 1 |
| Parcial o total | 30 (44.1) | | 1.04 (0.44-2.43) |
| Número de drogas | | | |
| | | 0.004 | |
| Combinaciones | 21 (25.3) | | 1 |
| Unico agente | 30 (48.4) | | 2.35 (1.01-5.51) |
| Estudio previo en fase I | | | |
| | | 0.02 | |
| Sin referencia | 13 (23.6) | | 1 |
| Con referencia | 38 (42.2) | | 1.90 (0.83-4.32) |

(*) Porcentajes marginales de las tablas de contingencia con inclusión de los 145 artículos. OR = odds ratio. IC 95% = intervalo de confianza de 95%

Tabla 5. Asociación entre el diseño estadístico y las variables de valoración.

| Variables de valoración | Diseño estadístico identificable | | P |
|-------------------------------------|----------------------------------|-----------|----------|
| | No (n=94) | Sí (n=51) | |
| Factor de impacto, n (%) | | | |
| Alto | 69 (73.4) | 27 (52.9) | 0.01(*) |
| Muy alto | 25 (26.6) | 24 (47.1) | |
| Resultado del estudio, n (%) | | | |
| Negativo | 17 (18.1) | 12 (23.5) | 0.43(*) |
| Positivo | 77 (81.9) | 39 (76.5) | |
| Duración en años, media (DE) | | | |
| | No (n=61) | Sí (n=34) | |
| | 4.9 (2.4) | 3.9 (1.7) | 0.01(**) |

(*) Prueba de chi cuadrado. (**) Prueba Mann-Whitney

comunicar el índice de respuesta o de toxicidad, en el mejor de los casos con intervalos de confianza; desafortunadamente, los datos rara vez son interpretados y presentados acorde con el plan estadístico del estudio. Aun así, este tipo de interpretación requeriría una homogeneidad sustancial en los métodos para la planificación estadística que no podemos analizar en esta revisión por el escaso número de artículos con diseño encontrados.

Otro problema es la interpretación errónea del papel de los trabajos en fase II en investigación clínica. En forma ideal, deberían realizarse uno o unos pocos estudios en fase II para cada nueva droga o combinación de fármacos, inmediatamente después de la investigación en fase I y, en caso de resultados positivos, antes de trabajos en fase III. La mayoría de los planes estadísticos incluyen aspectos éticos y operativos coherentes con este contexto. Lamentablemente, muchos de los artículos que revisamos no reúnen este paradigma fundamental. En aproximadamente el 40% de los estudios no se menciona un análisis previo en fase I.

Algunos trabajos que abordan drogas no nuevas podrían leerse en forma optimista como estudios confirmatorios en fase II, pero más bien parecen tener la apariencia de un diseño hecho a medida acorde con la práctica clínica común.

(La segunda parte de este trabajo se publicará en el próximo número)

Ottiano A

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2004