

## Novedades distinguidas

*Estudios recientemente publicados en prestigiosas revistas internacionales, redactados por los médicos que integran la agencia Sistema de Noticias Científicas (aSNC), brazo periodístico de SIIC. Cada trabajo de Novedades distinguidas ocupa alrededor de una página.*

### 10 - La Anticoncepción Prolongada se Asocia con un Excelente Perfil de Aceptación

Edelman A, Gallo M, Nichols M y colaboradores

**Human Reproduction** 21(3):573-578, Mar 2006

«¿Es necesaria la menstruación mensual?» En tiempos pasados, cuando las mujeres amamantaban a sus hijos durante largos períodos, las menstruaciones eran muy infrecuentes porque durante la lactancia se suprime la ovulación y la menstruación. Además, era común que las mujeres murieran más jóvenes. En opinión de los autores, el esquema tradicional de pastillas anticonceptivas (AC) —de 21 días con tratamiento activo más 7 días con placebo— que permite un sangrado por interrupción hormonal no tiene sustento biológico y, de hecho, la creación del primer preparado de AC oral se realizó fundamentalmente bajo presiones sociales y culturales y no por consideraciones biológicas.

La falta de menstruación a través de la AC oral durante períodos más prolongados o mediante la administración continua (ACC) es una estrategia segura para tratar la endometriosis, la dismenorrea y los síntomas menstruales. La ACC también permite a las mujeres evitar la menstruación por motivos personales. Más aun, la fisiología de la AC oral y sus efectos sobre el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal avala la seguridad de la administración continua: la AC inhibe la producción de las hormonas foliculoes timulante (FSH) y luteinizante (LH) y este fenómeno evita la maduración folicular, el crecimiento del endometrio y la ovulación. La administración continua de AC se acompaña de un efecto progestacional con un endometrio delgado y con una supresión hipofisaria más intensa. No obstante, los efectos a largo plazo sobre la salud aún no se han establecido. En esta revisión se analizan los estudios clínicos controlados y aleatorizados que compararon la ACC y los esquemas tradicionales de AC oral.

Se incluyeron los estudios que evaluaron la ACC (de más de 28 días) y los esquemas tradicionales (21 días de terapia activa más 7 días de placebo) en mujeres en edad reproductiva que utilizaban la medicación como método de anticoncepción. Los criterios de evaluación considerados incluyeron la satisfacción de las usuarias, el índice de interrupción del estudio, el cumplimiento de la terapia, el índice de gestación, el espesor o la histología del endometrio, los patrones de sangrado, la mejoría en los síntomas asociados con la menstruación y los efectos adversos. Se revisaron las bases de datos Cochrane; Medline, Embase y Popline.

Se identificaron 17 artículos, 6 de los cuales cumplieron los criterios de inclusión. Uno de los grupos utilizó la misma fórmula para ACC y para AC convencional (20 µg de etinilestradiol y 100 µg de levonorgestrel) mientras que el resto de los investigadores indicó una diversidad de combinaciones de etinilestradiol en distintas dosis más desogestrel, levonorgestrel o norgestrel. La duración de la AC clásica fue siempre la misma; en cambio la ACC varió según la investigación: 70 días por 5 ciclos; 365 días; 49 días durante 4 ciclos; 91 días por 4 ciclos; 168 días y 336 días. La ACC se administró por vía oral, con excepción de un trabajo que utilizó la vía vaginal. La manera de informar el sangrado difirió de un estudio a otro. Algunos aplicaron las definiciones de la Organización Mundial de la Salud (sangrado leve que no requiere toalla protectora y sangrado importante que sí la requiere). En algunos estudios se efectuó ultrasonografía transvaginal para conocer el espesor endometrial y establecer la seguridad del tratamiento: se consideró normal el endometrio con un espesor de menos de 5 mm.

El patrón de sangrado fue la principal variable de evolución en los 6 estudios. La mayoría no encontró diferencias entre los grupos u observó menos sangrado (leve o importante) en asociación con la ACC. La satisfacción de las participantes no fue un parámetro determinado regularmente en todos los trabajos. Dos investiga-

ciones aplicaron la escala de Likert y no observaron diferencias en este punto entre los dos esquemas de AC. Otro estudio, en cambio, encontró que las participantes preferían una menor frecuencia de sangrado.

Cuando se analizó el índice de abandono como consecuencia de sangrado, dos investigaciones encontraron una frecuencia mayor entre las mujeres asignadas a AC convencional (OR de 3.0 y de 3.6). Los otros 4 trabajos no observaron diferencias significativas en este punto.

La adhesión a la terapia (según diferentes criterios) no difirió entre los grupos en los 3 estudios que analizaron este parámetro. El índice de gestación tampoco fue distinto entre mujeres de ambos grupos, con excepción de un trabajo que encontró menos embarazos en el grupo de ACC. En todas las participantes que accedieron a estudio endometrial se constató un espesor inferior a los 5 mm. La ACC se asoció con beneficio considerable sobre la frecuencia de cefalea; en cambio no se observaron diferencias en relación con otras manifestaciones asociadas con la menstruación (náuseas, nerviosismo, mareos, depresión, acné o dismenorrea). Un estudio que evaluó la incidencia de síntomas importantes (calambres, cefalea, tensión mamaria, irritación genital y cansancio) encontró que la irritación genital, la cefalea y el cansancio eran menos frecuentes en las mujeres tratadas con ACC. En 5 estudios no se registraron efectos adversos asociados con la medicación; en un trabajo se refirieron 3 manifestaciones adversas posiblemente relacionadas con el tratamiento (embolismo pulmonar en el grupo de ACC, colecistitis en el grupo de AC tradicional y exacerbación de depresión previa en el grupo de AC clásica). Se comprobó menor frecuencia de cefalea en relación con la ACC en comparación con la AC tradicional.

Los trabajos que compararon la AC clásica y la ACC son, por lo general, de buena calidad, señalan los autores. Sin embargo, en virtud de que los distintos grupos emplearon diferentes preparados y esquemas de tratamiento no es posible efectuar una comparación directa.

En relación con el sangrado como variable de análisis, la mayoría de los estudios no encontró diferencias sustanciales entre los dos esquemas de terapia; sólo en una investigación los autores observaron menos días de sangrado leve en las participantes asignadas a AC tradicional. Los pocos trabajos que evaluaron los síntomas asociados con la menstruación encontraron mejoría sustancial en relación con la ACC, en especial en términos de cefalea, irritación genital, cansancio y dolor menstrual. En un único trabajo, el índice de abandono fue más bajo en las participantes del grupo de AC convencional; en los restantes estudios, este parámetro fue semejante en todas las mujeres. Lo mismo ocurrió al considerar la interrupción prematura como consecuencia del sangrado. Los resultados de esta revisión en conjunto sugieren que la ACC (más de 28 días de tratamiento activo) y la AC tradicional (21 días de terapia activa más 7 días de placebo) se asocian con un índice de satisfacción semejante; con índices de interrupción similares y con igual satisfacción por parte de las usuarias. Sin embargo, las manifestaciones clínicas asociadas con la menstruación mejoran en pacientes asignadas a ACC mientras que el patrón de sangrado es igual en ambos grupos o tiende a ser mejor entre mujeres tratadas con ACC. Las muestras de los trabajos no permiten sacar conclusiones definitivas en términos de seguridad pero globalmente todo indica que la ACC es una estrategia segura y eficaz de AC para mujeres que no presentan contraindicaciones puntuales.

## 11 - Evalúan la Administración de Hormona Luteinizante en los Ciclos de Fertilización *In Vitro*

Tarlatzis B, Tavmergen E, Szamatowicz M y colaboradores

**Human Reproduction** 21(1):90-94, Ene 2006

Las hormonas luteinizante (HL) y foliculoestimulante (HFE) son necesarias para la esteroidogénesis ovárica en las pacientes con deficiencia de gonadotrofinas (HG); sin embargo, se debate sobre la necesidad de administrar o no suplementos de HL a mujeres en quienes se realizan técnicas de reproducción asistida con agonistas del tipo de la hormona liberadora de gonadotrofinas. En un trabajo previo se informó que los niveles residuales de HL de las pacientes serían suficientes para la maduración ovárica; además, en otros trabajos se indicó que la exposición de los folículos en desarrollo a niveles elevados de HL puede alterar la maduración folicular y la del oocito.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la necesidad de dosis adicionales de HL recombinante humana (HLrh) durante la estimulación ovárica en mujeres que se someterían a fertilización asistida.

El estudio fue a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y prospectivo, y se desarrolló en 6 centros de cuatro países. Fueron incluidas las mujeres que formaron parte de protocolos de reproducción asistida que requerían tratamiento de estimulación ovárica. La edad varió entre los 18 y 37 años y las pacientes debían presentar el útero y ambos ovarios sanos, sin otras enfermedades ginecológicas, excepto patología tubárica. Todas las pacientes tuvieron ciclos ovulatorios normales de 24 a 35 días y concentraciones de HFE y prolactina máximas de 12 UI/l y 1 040 mUI/l, respectivamente, durante la fase folicular temprana.

Las participantes recibieron buserelina en dosis de 200 mg/día desde el segundo día del ciclo menstrual. El tratamiento con HFErh comenzó en las mujeres con niveles de estradiol menores de 200 pmol/l o que no presentaban folículos con diámetro superior a 15 mm cuando se les realizó una ecografía. El tratamiento se inició con dosis de 150 UI/día de HFErh durante 5 días –dosis utilizada en otros trabajos previos– que luego se ajustó con un máximo de 450 UI/día según la respuesta del ovario.

Cuando un folículo alcanzó un diámetro de 14 mm, las pacientes recibieron la HLrh en dosis de 75 UI/día o placebo durante 10 días. Esta dosis fue eficaz para inducir la maduración folicular y la secreción de estradiol, según se informó en otras investigaciones previamente publicadas.

La ovulación fue inducida con gonadotrofina coriónica humana (GCH) en dosis de 10 000 UI cuando dos folículos alcanzaron un diámetro superior a los 17 mm. A las 34 a 38 horas de la administración de GCH se realizó la recuperación de oocitos con aspiración guiada por ecografía. Luego se continuó el protocolo con las técnicas de reproducción asistida según la normativa de cada centro. A las 48 horas se transfirió un máximo de 4 embriones a cada paciente y se indicó progesterona micronizada por vía vaginal por 3 semanas. Los embarazos fueron confirmados mediante ecografía y se tomaron como parámetros la presencia del saco fetal y de los latidos cardíacos. Los estudios se realizaron a los 35 días de la recuperación de los oocitos.

Los objetivos evaluados incluyeron el promedio de oocitos recuperados en cada grupo, la duración del tratamiento con HFErh y las dosis necesarias para lograr la estimulación ovárica.

Las pruebas estadísticas utilizadas incluyeron análisis de varianza y la prueba de Mantel-Haenzel y se consideró significativo el valor de  $p < 0.5$ .

El estudio incluyó un total de 123 pacientes, de las cuales 114 recibieron el tratamiento. En dos casos la respuesta a la estimulación ovárica fue reducida, lo que motivó la exclusión de las pacientes; por lo tanto, el número total de mujeres en quienes se llevó adelante el estudio fue de 112.

Las pacientes fueron divididas en forma aleatoria en dos grupos: el primero recibió tratamiento con HLrh e incluyó 55 mujeres; el segundo lo formaron 57 y fue tratado con placebo. Respecto de los datos demográficos, la edad promedio de las pacientes que recibieron placebo fue de  $30 \pm 3.6$  años y de  $30 \pm 3.5$  años en aquellas tratadas con HLrh. El tiempo promedio de infertilidad en

el grupo que recibió placebo fue de  $5 \pm 3.7$  años y, en el otro grupo, de  $5.6 \pm 2.9$  años. En cuanto a la causa de la infertilidad, el 33.9% del grupo placebo presentaba factor tubárico y en el 61% la causa radicaba en el hombre. En el grupo de pacientes que recibieron la droga activa, la causa tubárica de la infertilidad fue del 38.2% y la causa masculina, del 50.9%.

No se hallaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la estimulación ovárica cuando se evaluaron los parámetros siguientes: duración de estimulación en días, tiempo transcurrido hasta que un folículo tuviese un diámetro superior a 14 mm, unidades de HFErh necesarias y número de folículos con un diámetro superior a 14 mm el día de administración de GCH. El parámetro que presentó una diferencia sustancial entre ambos grupos fue la concentración sérica de estradiol el día de la administración de GCH. Tampoco se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto al desarrollo del embarazo.

Este comparó la eficacia de la administración de HFErh sola contra HFErh junto con HLrh en mujeres que realizaron técnicas de reproducción asistida posteriores al tratamiento de inducción ovárica. Los autores comunican que el agregado de un suplemento de HLrh durante la maduración folicular no produce beneficios en cuanto a la recuperación de oocitos, en una población de mujeres con un promedio de 30 años.

Recientemente se publicaron otros trabajos similares que compararon la administración de HFErh sola o en combinación con HLrh, sin encontrar diferencias sustanciales entre los grupos. En la bibliografía hay dos trabajos que utilizaron el mismo esquema pero en mujeres con más de 35 años, e informaron un índice de implantación significativamente mayor en aquellas pacientes que recibieron la terapia combinada.

En las pacientes con anovulación de tipo I y deficiencia de gonadotrofinas, el efecto sinérgico sobre la foliculogénesis de la HL más HFE está demostrado y, en ellas, la administración exógena de HL tendría un efecto beneficioso.

Durante la estimulación ovárica con HFE y agonistas del factor liberador de gonadotrofinas, el nivel de HL disminuye hasta un valor mínimo durante la fase de estimulación tardía. Por este motivo, los autores administraron HL en la fase tardía de la estimulación ovárica, con el objetivo de obtener un efecto positivo.

En un estudio publicado hace 7 años se compararon dos grupos de pacientes que recibieron HFE sola o HFE más HL, y se informó que aquellas participantes que recibieron HFE sola tuvieron un índice de implantación superior y mayor número de embarazos. Incluso, otros estudios señalan que la HFE disminuye su eficacia cuando se administra en combinación con HL.

En conclusión, este trabajo fue el primero de tipo prospectivo, a doble ciego y aleatorizado que evaluó el impacto de la administración de HL en la fase tardía de estimulación ovárica con HFE. El grupo de pacientes que recibió HL tuvo un nivel sérico de estradiol superior el día en que se les administró la GCH; sin embargo, no se observaron beneficios con la terapia combinada de HFE con HL. Si bien se requieren más estudios, el suplemento con HL parece útil sólo en un subgrupo de pacientes.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06703005.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06703005.htm)

## 12 - Los Marcadores Séricos y la Ecografía Transvaginal Periódica son Útiles para Detectar Cáncer de Ovario

Chu C, Rubin S

**Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology** 20(2):307-320, Abr 2006

En los países desarrollados, el cáncer de ovario (CO) es la principal causa de muerte por enfermedad ginecológica neoplásica. El riesgo es de 1 cada 55 mujeres, lo cual representa un incremento respecto de la relación de 1 en 70 que existía en 1970. En 2005, se

estima que en los EE.UU. se diagnosticaron 22 220 nuevos casos, con 16 210 muertes debidas a esta enfermedad. Uno de los factores pronósticos más importantes es el estadio al momento del diagnóstico. Las pacientes en estadio I superan el 85% de supervivencia a los 5 años pero sólo un cuarto de los casos se diagnostican en esta etapa evolutiva.

Debido a la ausencia de síntomas específicos, la mayoría de los casos con cánceres epiteliales de ovario se diagnostican en estadios avanzados, cuando la enfermedad ya se diseminó en la pelvis y el abdomen superior. A pesar del tratamiento intensivo que emplea citorreducción por cirugía y quimioterapia, los índices de supervivencia a los 5 años se aproximan sólo a un 25% a 30%.

Una mejor comprensión de los factores de riesgo asociados al CO llevó a la identificación de síndromes familiares y de las mutaciones genéticas asociadas con la neoplasia. A pesar de la falta de pruebas definitivas que muestren el incremento de la mortalidad y la morbilidad, se recomienda la vigilancia cada 6 o 12 meses de las mujeres y sus familias. Un consenso sobre CO llevado a cabo en 1995 concluyó que se recomienda realizar examen pélvico bimanual, ecografía transvaginal y dosaje de CA125 en suero. En 1997, una sociedad dedicada al tema sugirió que la misma ecografía y también el análisis de CA125 se iniciaran a la edad de 25 a 35 años.

A pesar de la atención que merecen las estrategias de pesquisa, debe tenerse en cuenta que el CO hereditario sólo constituye del 5% al 10% de todos los casos, razón por la cual los autores de este trabajo optaron por dedicarse con especial interés a la pesquisa en la población general.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) especificó ciertos criterios que deben cumplirse antes de considerar efectiva una prueba para pesquisa. El CO representa un problema sanitario y, al tomar en cuenta la relación entre el estadio al momento del diagnóstico y la supervivencia, existen fundamentos verdaderos para programar estrategias. Es evidente que debe existir tiempo suficiente entre la enfermedad en la etapa inicial y en la avanzada para permitir una pesquisa. Diversos autores que realizaron exámenes con periodicidad anual notaron un aumento en la proporción relativa de diagnósticos de la neoplasia en estadios tempranos, y que ello podría derivar en un incremento de 3.4 años de vida por paciente, por lo cual infirieron que la duración de la enfermedad preclínica —es decir, entre el verdadero comienzo y la detección— era mayor de 1.3 año. Otras publicaciones estimaron en  $1.9 \pm 0.4$  años la duración del período preclínico, luego de analizar los valores de CA125 en 28 pacientes con CO extraídas de una pesquisa entre 22 000 mujeres británicas.

Los criterios de la OMS para considerar efectiva una prueba de pesquisa diagnóstica son: la entidad rastreada debe representar una causa de mortalidad significativa y tener alta prevalencia entre la población. Debe conocerse bien la historia natural desde la etapa de latencia hasta la de enfermedad declarada. La enfermedad latente o en su etapa inicial debe tener un tratamiento efectivo que mejore los resultados. La prueba de pesquisa debe ser aceptable para la población. Disponibilidad de tratamientos efectivos para la enfermedad. Accesibilidad de los métodos para el diagnóstico. Debe existir una política acordada acerca de qué individuos recibirán tratamiento. La pesquisa debe ser costo-efectiva. Las pruebas deben tener altos valores predictivos positivo, negativo, sensibilidad y especificidad.

A pesar de que el CO satisface muchos de los requerimientos de la OMS, la población potencialmente beneficiaria presenta varios desafíos. En primer lugar, debido a que no se identificó un factor precursor específico, la pesquisa debe limitarse a detectar enfermedad temprana. A pesar de que existe una franca diferencia en los índices de supervivencia, que dependen del estadio al momento del diagnóstico, con los conocimientos actuales sobre la biología tumoral aún no es posible establecer la manera en que la enfermedad en estadios III o IV progresó desde el estadio I. Además, no se definió si los métodos que hoy se emplean habitualmente son capaces de identificar neoplasias en etapas suficientemente tempranas como para mejorar la historia natural de la enfermedad. La mayor parte de los estudios eligieron mujeres mayores de 50 años, debido a que en este grupo aparece el 90% de los CO esporádicos. Además, se considera que otros factores —como el número de partos, el empleo de anticonceptivos y la menopausia— afectan

el riesgo y por ello podrían contribuir a definir cuáles son las mujeres apropiadas para ingresar en una pesquisa de CO. Dado que la prevalencia de CO es de 40 por 100 000 por año entre mujeres posmenopáusicas, las pruebas deben mostrar una sensibilidad de por lo menos 75% y una especificidad mayor del 99.6% para alcanzar un valor predictivo positivo de 10%; además, se requieren 10 cirugías por cada caso de CO detectado. Las estrategias de uso actual incluyen marcadores bioquímicos y ecografía, a pesar de que los proteómicos séricos podrían ser motivo de investigaciones futuras.

El marcador empleado con más frecuencia para el CO —CA125— es una mucina de alto peso molecular originalmente identificada con anticuerpo murino monoclonal purificado después de relacionarlo con líneas celulares de CO. Se lo encuentra en la trompa de Falopio, el endometrio y el endocérvix. El mesotelio adulto (pleura, pericardio y peritoneo), así como otros epitelios distintos de los del tracto genital (pulmón, mama, conjuntiva y próstata), también puede expresar CA125. El epitelio normal de la superficie ovárica no expresa CA125, a pesar de que sí se lo encuentra en quistes y papilomas. Los niveles séricos del marcador se hallan elevados en más del 80% en pacientes con CO epitelial y en más del 90% de las mujeres con enfermedad en etapa avanzada.

Los niveles podrían incrementarse en forma exponencial en los meses previos al diagnóstico, con lo cual la comparación entre los valores sucesivos de determinaciones seriadas podría ser de mucha utilidad. Sólo el 50% de las mujeres en estadio I muestran cifras elevadas. Los tumores mucinosos se asocian con menor probabilidad de CA125 elevado. Sin embargo, la especificidad del antígeno es un tema conflictivo. En efecto, ciertas enfermedades ginecológicas benignas —como endometriosis, adenomiosis y enfermedad inflamatoria pélvica— también pueden señalar elevaciones, con lo cual los resultados de las determinaciones pueden calificarse como falsos positivos. Además puede aparecer esta situación en varias entidades no ginecológicas, como diverticulitis, insuficiencias cardíaca y hepática y tumores de hígado, páncreas, mama, vesícula y pulmón.

La pesquisa «multimodal» es un área de investigación importante. La especificidad del CA125 mejoró mediante el agregado de la ecografía. En un estudio de cohorte en el que participaron 22 000 mujeres, se evaluó CA125 seguido por ecografía si la determinación superaba las 30 U/ml, y por cirugía si se encontraban alteraciones sugestivas en la ecografía. El protocolo logró una sensibilidad de 78.6% al año con especificidad de 99% y valor predictivo positivo de 26.8%. Los autores detectaron 11 CO, pero 8 mujeres con pesquisa negativa presentaron CO con posterioridad. En otro estudio, sobre 10 997 mujeres con un grupo control de cantidad similar, se encontraron 6 CO y se presentaron con posterioridad 30 cánceres más, de los cuales 20 aparecieron en el grupo de pesquisa y 10 en el grupo control.

Aún no está claro si la conformidad de las pacientes impactará sobre la efectividad final de una pesquisa de población a gran escala. Los estudios demuestran que muchas mujeres no siguen las recomendaciones sobre vigilancia. Aun en las de alto riesgo debido a mutaciones los investigadores percibieron que sólo el 26% del total se sometió a ecografía transvaginal en el primer año y 11% en el segundo año. En cambio, fueron más consecuentes las mujeres que concurrieron voluntariamente al control, con verdadera conciencia sobre el cuidado de su salud y, en su mayoría, casadas.

El CO es una causa importante de morbimortalidad. A pesar de que algunas pacientes podrían ser calificadas de alto riesgo sobre la base de sus antecedentes familiares, aproximadamente el 90% de los casos aparece en forma esporádica en la población general.

La determinación de CA125 en forma seriada, en lugar de una determinación aislada, lleva a establecer en forma más segura el riesgo de CO. La especificidad de este método se incrementa con el agregado de ultrasonido.

A pesar de los esfuerzos en desarrollar estrategias de detección o pesquisa aún no se ha establecido de qué modo la conformidad de la población impactará sobre la efectividad final de cualquier programa a gran escala.

### 13 - Importancia del Cumplimiento de un Programa de Prevención de Infección Neonatal por *Estreptococo del Grupo B*

Mcllwaine K, Kneebone K, Barkehall-Thomas A y Wallace E

ANZJOG 46(3):199-201, Jun 2006

Del 15% al 20% de las mujeres australianas presentan colonización vaginal por el estreptococo del grupo B (EGB). Sin embargo, la administración de antibióticos intraparto a las madres que presentan factores de riesgo disminuye la infección neonatal temprana por el EGB (INTEGB).

Las pacientes con riesgo de transmitir la infección suelen ser identificadas mediante pesquisa bacteriológica o mediante factores de riesgo clínicos (antecedente de un hijo afectado por INTEGB, bacteriuria positiva para EGB en el embarazo, parto pretérmino, rotura prematura de membranas más de 18 horas antes del parto y fiebre materna intraparto por encima de 38°C).

Si bien los Centros para la Prevención y el Control de Enfermedades de los EE.UU. (CDC) recomiendan utilizar la pesquisa bacteriológica universal como única estrategia de prevención, los obstetras australianos se han cuestionado la necesidad de abandonar el abordaje centrado en los factores de riesgo, dado que esta estrategia puede exponer a un menor número de pacientes a la administración de antibióticos intravenosos, en comparación con la pesquisa universal.

El objetivo del presente estudio fue evaluar el cumplimiento de un programa establecido de profilaxis para EGB, sobre la base de los factores de riesgo, para determinar si aún constituye un abordaje razonable para la prevención de la INTEGB.

Se realizó una auditoría del manejo intraparto de todas las pacientes de la institución, en relación con la administración de antibióticos para prevenir la INTEGB en quienes presentaban factores de riesgo de EGB, desde agosto de 2001 hasta enero de 2002. Tres factores de riesgo fueron seleccionados: hipertermia intraparto > 38° C, rotura prolongada de membranas > 18 horas, y parto pretérmino < 37 semanas.

Sólo se consideraron apropiados los esquemas antibióticos que cumplieran con las guías de procedimientos de los CDC e inadecuado el tratamiento con una única dosis de penicilina intravenosa cuando hubo tiempo suficiente para su administración cada 4 horas.

En total, 1 243 mujeres tuvieron su parto entre agosto de 2001 y enero de 2002. De ellas, se identificaron 287 mujeres con al menos un factor de riesgo. En total, 193 de estas 287 pacientes recibieron algún antibiótico en el trabajo de parto y 160 recibieron la profilaxis adecuada para EGB. Por lo tanto, de las 1 243 mujeres, el 15% recibió algún antibiótico y el 13% recibió la profilaxis adecuada. Del resto de las pacientes que recibieron antibióticos, 22 fueron tratadas con un esquema que no coincidía con las recomendaciones de los CDC, pero que habría sido efectivo.

Por lo general, estos regímenes incluyeron antibióticos de un espectro más amplio que el requerido. Once pacientes recibieron un tratamiento inadecuado. La tasa de administración del antibiótico varió según el factor de riesgo, ya que 97 de 179 mujeres en trabajo de parto pretérmino; 117 de 131 con rotura prematura de membranas (RPM), y 35 de 39 con hipertermia intraparto recibieron algún antibiótico.

De las 94 mujeres que no recibieron antibióticos, 83 (88%) tuvieron parto pretérmino; 5 de ellas presentaron rotura de membranas prolongada y 1 de las 5 tuvo hipertermia intraparto; 8 de las 94 pacientes tuvieron una rotura de membranas prolongada al término y 3 de ellas experimentaron hipertermia intraparto. Se observó que en 26 de los 94 casos no había razones que justificaran la falta de tratamiento. Al considerar las 68 pacientes que no recibieron antibióticos, la tasa global corregida de administración de cualquier antibiótico fue de 193/219 (88%) y la de un régimen antibiótico recomendado por los CDC fue de 160/219 (73%).

Los resultados del presente estudio demuestran un adecuado cumplimiento de un programa de profilaxis del EGB, sobre la base de los factores de riesgo. Debido a esto, los autores consideran razonable continuar utilizándolo, tal como lo recomiendan en Nueva Zelanda, en lugar de reemplazarlo por la pesquisa bacteriológica. Si bien algunos estudios sugieren que los programas diseñados

sobre la base de los factores de riesgo pueden ser más susceptibles al incumplimiento, en comparación con la pesquisa bacteriológica, los resultados del presente estudio, demuestran que los errores en el cumplimiento no son inherentes a un programa de este tipo. Por cierto, la tasa de cumplimiento observada fue similar a la obtenida con la pesquisa bacteriológica universal en EE.UU. (88% vs. 89%, respectivamente), aunque el porcentaje de mujeres que recibieron los antibióticos recomendados por los CDC, fue más bajo (73%).

Los autores recomiendan educar al personal de salud para mejorar las tasas de administración de la profilaxis antibiótica, e incluir un formulario que contenga una lista para verificar los factores de riesgo de EGB en las historias clínicas, con el fin de optimizar la identificación de las pacientes susceptibles.

Por último, sugieren que el abordaje sobre la base de los factores de riesgo se asocia a niveles aceptables de cumplimiento y que podría ser más costo-efectivo realizar las modificaciones necesarias para mejorarlo que implementar una estrategia de pesquisa bacteriológica universal.



+ Información adicional en

[www.siicsalud.com/dato/dat050/06830016.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06830016.htm)

### 14 - La Fertilización *In Vitro* no se Asocia con Evolución Neonatal Adversa

Schimmel M, Hammerman C, Lusky A y Reichman B

Fertility and Sterility 85(4):907-912, Abr 2006

Los servicios de fertilidad asistida se expandieron considerablemente a partir del nacimiento del primer niño concebido *in vitro*, en 1978. En la actualidad se estima que en los Estados Unidos los nacimientos de este tipo representan el 1% del total, mientras que en Suecia constituyen alrededor del 2%. La rapidez de los avances tecnológicos a menudo obliga a enfrentar problemas éticos; la reproducción asistida (RA) no es una excepción. Sin embargo, poco se sabe aún acerca de la verdadera evolución de las gestaciones que siguen a la RA.

Por ejemplo, en un trabajo se encontró mayor incidencia de nacimientos prematuros en comparación con los embarazos de concepciones naturales. Otro estudio mostró que la fertilización *in vitro* (FIV) y la transferencia intrafalopiana de gametos se asocian con mayor riesgo de evolución adversa respecto de las gestaciones que siguen a la terapia farmacológica. En cambio, otro trabajo no encontró diferencias significativas en la incidencia de bajo peso al nacer (por debajo de 2 500 g).

La base nacional de datos de Israel de niños con muy bajo peso al nacer (MBPN) incluye información sobre el 99% de todos los nacidos vivos que pesaron 1 500 g o menos. El objetivo de este estudio de población es determinar si la FIV se asocia con mayor morbilidad, mayor mortalidad y mayor frecuencia de malformaciones congénitas, en comparación con los niños de MBPN concebidos naturalmente.

En la base de datos se incluyen los recién nacidos vivos con 1 500 g o menos peso nacidos en Israel a partir de 1995; los datos que se recogen prospectivamente consisten en información demográfica de los padres, antecedentes gestacionales de la madre, atención prenatal, detalles del parto, estado del recién nacido en el momento del nacimiento, procedimientos diagnósticos y complicaciones durante la internación. También ofrece información sobre la evolución posterior al alta. En dicho país, todos los recién nacidos vivos reciben un número único de identificación de manera tal que la información puede analizarse conjuntamente con la del registro nacional de nacimientos.

La muestra de análisis en esta oportunidad estuvo integrada por 8 161 lactantes, 99% de todos los nacidos vivos con MBPN en Israel, entre 1995 y 2002. Los recién nacidos habían sido concebidos por FIV o naturalmente e incluyeron 5 975 embarazos únicos, 1 694 mellizos y 492 trillizos. En el análisis de evolución neonatal se excluyeron 110 niños que fallecieron en la sala de parto. La inci-

dencia de hemorragia intraventricular se determinó entre los 7 310 recién nacidos sometidos a ultrasonografía craneana, mientras que la frecuencia de displasia broncopulmonar se estableció entre los 6 504 niños que sobrevivieron hasta los 28 días de vida.

Las variables de evolución fueron definidas por un comité científico antes de la recolección de datos y no se modificaron posteriormente. Dichas definiciones se basaron en el *Vermont-Oxford Trials Network*. La edad gestacional se estimó a partir de la historia obstétrica, de la ultrasonografía prenatal y del examen físico posnatal. El bajo peso para la edad gestacional se definió con un peso más de dos desviaciones estándar por debajo de la media del peso, según los datos de Usher y Malean.

Se consideró la presencia de trastorno hipertensivo materno: hipertensión crónica o hipertensión inducida por la gestación cuando se registraron cifras de presión arterial de más de 145/95 mm Hg después de la semana 20 de embarazo. La necesidad de suplemento de oxígeno o de ventilación mecánica en combinación con hallazgos radiográficos sugestivos definió el síndrome de distrés respiratorio. La displasia broncopulmonar se estableció en lactantes con enfermedad respiratoria crónica y necesidad de aporte de oxígeno a los 28 días de vida. También se consideró la presencia de conducto arterioso permeable por ultrasonografía, mientras que el diagnóstico de enterocolitis necrotizante se basó en los criterios de Bell y col. (sólo se incluyeron pacientes con enfermedad definitiva, estadios 2 y 3). La hemorragia intraventricular se diagnosticó mediante ultrasonido realizado en el transcurso de los primeros 28 días de vida; se clasificó según los criterios de Papile y col. Las malformaciones congénitas se registraron según el sistema vigente en Israel. En la evaluación de mortalidad se tuvo en cuenta el fallecimiento antes del alta hospitalaria.

Alrededor del 40% de los mellizos y del 86% de los trillizos habían sido concebidos por FIV. La edad materna en los recién nacidos únicos y mellizos concebidos por FIV fue significativamente mayor; esta diferencia no se observó entre los trillizos. En el análisis sin ajuste, los índices de mortalidad y morbilidad neonatal fueron semejantes entre neonatos concebidos naturalmente y los concebidos por FIV; más aun, se registró una tendencia a menor riesgo de mortalidad entre los trillizos concebidos por FIV (16.5% y 26.1%,  $p = 0.055$ ) y una mortalidad significativamente más baja entre los mellizos (18.9% y 23%,  $p < 0.05$ ). La frecuencia de síndrome de distrés respiratorio fue inferior entre los embarazos únicos de concepciones por FIV (51.9% y 59.2%,  $p < 0.01$ ). La incidencia de conducto arterioso permeable, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y malformaciones congénitas fue similar en todos los grupos.

Después del ajuste según edad materna, edad gestacional, peso al nacer, bajo peso para la edad gestacional, origen étnico, terapia antenatal con esteroides, hipertensión materna, tipo de parto y reanimación no se encontró mayor riesgo de mortalidad o de morbilidad neonatal entre recién nacidos concebidos por FIV. La frecuencia de malformaciones congénitas tampoco se elevó en este grupo, después de considerar las diversas variables de confusión.

Cuando la concepción natural no tiene éxito, la RA ofrece las mayores posibilidades de gestación. Sin embargo, esta estrategia aún se asocia con problemas considerables de índole personal, financiero, médico y psicológico. A pesar de que se publicaron numerosos trabajos al respecto, la información disponible a la fecha todavía no era precisa en términos del posible mayor riesgo asociado con la RA. Básicamente, este procedimiento se acompaña de dos peligros esenciales: la probabilidad de malformaciones congénitas y la mayor morbilidad relacionada con la prematuridad.

Sin embargo, este estudio a partir de una amplia base de datos no demostró mayor riesgo de morbilidad o mortalidad entre los neonatos concebidos por FIV respecto de los concebidos naturalmente. Después de considerar el efecto de pluralidad no se encontraron indicios de que la FIV represente mayor riesgo de complicaciones neonatales mayores. De hecho, se observó que los embarazos múltiples dieron lugar a nacimientos prematuros, el principal factor que se asocia con evolución adversa en niños concebidos por FIV.

A diferencia de otros trabajos, en el estudio actual tampoco se encontró mayor frecuencia de malformaciones congénitas entre

los recién nacidos concebidos por FIV, después de efectuar el ajuste según diversas variables de confusión. En conclusión, los resultados de esta investigación demuestran que los niños con MBPN concebidos por FIV no están expuestos a mayor riesgo de presentar malformaciones congénitas, mayor morbilidad o un incremento en la mortalidad respecto de los niños (de igual pluralidad) concebidos naturalmente.



Información adicional en  
[www.siicsalud.com/dato/dat050/06830019.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06830019.htm)

## 15 - La Metformina Podría Disminuir el Riesgo de Aborto Espontáneo en Pacientes con Ovarios Poliquísticos

Thatcher S y Jackson E

*Fertility and Sterility* 85(4):1002-1009, Abr 2006

Numerosos estudios comunicaron una mejoría de los parámetros metabólicos, endocrinos y ovulatorios y un aumento en las tasas de fertilidad en las pacientes con síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) tratadas con metformina. Sin embargo, se desconocen sus efectos sobre el resultado obstétrico en estas pacientes. El objetivo del presente estudio es analizar las complicaciones y los resultados obstétricos en pacientes con SOP tratadas con metformina.

La pesquisa de SOP incluyó los siguientes criterios: ciclo menstrual  $\geq 32$  días o alteraciones del ciclo, antecedente de aborto, antecedente de embarazo con un feto de más de 4 500 g o de diabetes gestacional,  $> 110\%$  del peso ideal, hiperandrogenismo clínico (hirsutismo, acné del adulto) o antecedentes familiares de diabetes tipo 2.

Para el diagnóstico de SOP, las pacientes debían reunir al menos un componente de 2 de los 3 criterios mayores (anatómico y bioquímico, bioquímico y clínico, anatómico y clínico, o anatómico, bioquímico y clínico). Con este fin, se constató la presencia de trastornos ováricos o de la ovulación, ovarios poliquísticos en la ecografía, e hiperandrogenismo clínico o bioquímico.

Todas las pacientes con SOP incluidas en la base de datos (de diciembre de 1997 a enero de 2005) que deseaban concebir comenzaron el tratamiento con metformina y, una vez diagnosticado el embarazo, fueron incluidas en el análisis. Fueron sometidas a una evaluación de su estilo de vida y recibieron asesoramiento nutricional.

La dosis de metformina fue de 500-2 000 mg en formulaciones convencionales o de liberación prolongada, según el peso, la tolerancia a la medicación y los niveles de insulina.

Las muestras de sangre fueron obtenidas tras 8 a 12 horas de ayuno, durante la fase folicular temprana, en los días 2-5. Los niveles de insulina se evaluaron semanalmente mediante un análisis inmunoradiométrico, al igual que los de las hormonas luteinizante (LH), folículoestimulante (FSH), sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEAS), testosterona (T) y de la proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG). La glucemia fue evaluada diariamente.

La información respecto de la presión arterial sistólica, diastólica y el peso previo al embarazo con hipertensión inducida por el embarazo (HIE), en ambos grupos, fue analizada mediante la prueba de la *t* de Student. La prueba de Mann-Whitney fue utilizada para determinar la significación de la diabetes gestacional (DG), en comparación con el peso corporal total, los niveles de insulina en ayunas, insulina en 1 hora, y la glucosa en ayunas, y para el resultado obstétrico, la macrosomía y la HIE, en comparación con la insulina y la glucosa en ayunas. La prueba ANOVA fue utilizada para analizar la DG en relación con la edad y el peso previo al embarazo, así como para la comparación entre el peso previo al embarazo y el resultado obstétrico y la macrosomía. La prueba de chi cuadrado fue utilizada para evaluar el índice de masa corporal (IMC) con la incidencia de nacidos vivos, el desarrollo de DG y la HIE. Mediante las pruebas de distribución binomial se compararon

los abortos con metformina y sin ella, y los partos pretérmino. Se consideró significativa un valor de  $p < 0.05$ .

En el grupo de 188 pacientes con una infertilidad promedio de 27.5 meses de evolución se produjeron 237 embarazos con 254 fetos (217 únicos, 17 gemelos y 1 gestación triple). El promedio de edad al momento del embarazo fue de 29 años (18-38 años). El tiempo promedio de utilización de la metformina antes del embarazo fue de 7 meses.

Aproximadamente la mitad de las pacientes recibieron tratamiento con metformina solamente; el resto requirió tratamiento adicional (citrato de clomifeno) para lograr el embarazo. Sólo dos pacientes utilizaron metformina hasta el final de la gestación; 139 interrumpieron el tratamiento a las 8-12 semanas, 5 luego de las 12 semanas y 35 lo interrumpieron apenas se diagnosticó el embarazo o antes de las 8 semanas. El 57% (107/188) de las pacientes en tratamiento con metformina al momento del embarazo eran nulíparas, 29% (54/188) habían tenido al menos 1 aborto y 14% (27/188) habían tenido al menos 1 embarazo de término. El 72% (171/237) de los embarazos culminó con el nacimiento de fetos vivos; 78% fueron partos de término ( $> 37$  semanas de gestación), y 22%, pretérmino. De los 171 partos nacieron 184 fetos vivos, de los cuales 4 (2.2%) presentaban una anomalía congénita. Dos de ellos sobrevivieron; un varón tuvo hiperplasia suprarrenal congénita, otro neonato tuvo paladar hendido. Uno de los neonatos falleció de síndrome de Potter; otro falleció por anomalías relacionadas con prematuridad grave. Un neonato prematuro de la gestación triple tuvo una enteritis necrotizante que requirió colostomía.

Tras el tratamiento, 61 pacientes tuvieron 62 abortos del primer trimestre y un ectópico (28% de embarazos). No hubo abortos tardíos y 4 pacientes tuvieron muerte fetal del tercer trimestre. Una de ellas se produjo por desprendimiento placentario, la segunda fue por distrés fetal intraparto, la tercera por síndrome de Potter y de la cuarta se desconocen las causas. Veinticinco (38%) de las 66 pérdidas fetales, se produjeron en nulíparas, 32 (49%) en mujeres con antecedentes de al menos un aborto y 9 (14%) en pacientes que habían tenido embarazos de término.

De los 61 abortos del primer trimestre, 11 pacientes interrumpieron el tratamiento con metformina al comienzo del embarazo, 2 lo interrumpieron a las 4 semanas, 2 lo abandonaron a las 7 semanas, 1 paciente a las 9 semanas y 1 a las 10 semanas de gestación. Cuarenta y cuatro mujeres continuaban tomando metformina al momento del aborto. El promedio de insulina y de glucosa en ayunas en las pacientes con abortos/muertes fetales no difirió en comparación con los de aquellas que tuvieron fetos vivos.

El 67% (54 pacientes) de las 81 pacientes que se embarazaron antes del tratamiento con metformina, tuvieron abortos. Dentro de este mismo grupo, el 36% (29/81 pacientes) concibió durante el tratamiento y tuvieron un aborto. Esta tasa de pérdidas fetales se dividió en partes iguales entre las pacientes que recibieron metformina y aquellas que fueron tratadas con esta droga y con agentes promotores de la fertilidad. Con el tratamiento, la pérdida de los embarazos fue significativamente menos probable ( $p < 0.001$ ).

El 29.6% (24/81) de las pacientes habían tenido abortos recurrentes. Con el tratamiento, 16/24 (67%) tuvieron un parto normal, pero 3/16 tuvieron una pérdida adicional antes de lograr un resultado obstétrico exitoso. Ocho de 24 tuvieron al menos una pérdida adicional y no lograron un embarazo durante el tratamiento con metformina.

Hubo un 22% (38/171) de partos pretérmino, de los cuales 30 se produjeron en embarazos únicos y 8 en gestaciones múltiples. El 19% (30/158) de los fetos únicos fueron pretérmino, en comparación con el 67% (8/12) de los partos de las gestaciones múltiples. La tasa de los partos pretérmino en gestaciones únicas es significativamente más alta ( $p < 0.01$ ) que la del 11% sugerida en la población general. Estas gestaciones tendieron a presentar complicaciones, ya que 8 pacientes tuvieron DG, 9 tuvieron HIE, 2 presentaron rotura prematura de membranas, 2 incompetencia cervical, y 1 desprendimiento placentario.

Cuatro (2.2%) de los 184 neonatos fueron pequeños para la edad gestacional; 2 nacieron de término y uno de los pretérmino fue no viable. Los niveles de insulina y de glucosa en ayunas no

tuvieron relación significativa con la macrosomía. El promedio de peso previo al embarazo no fue significativo en las pacientes que tuvieron fetos macrosómicos.

Se halló una relación significativa ( $p = 0.03$ ) entre el IMC y el aborto/muerte fetal, con una mayor posibilidad de abortos en las pacientes obesas. Si bien la relación entre el IMC y la DG no fue estadísticamente significativa, sugiere una asociación entre ambos factores. En 41 (24%) de las 171 pacientes con fetos vivos se diagnosticó DG mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa a las 3 horas. De ellas, 19 eran menores de 30 años y 22 superaban esa edad; no se observó relación con la edad. De las 39 pacientes, 3 habían tenido DG en una gestación previa, y 2 la presentaron durante el tratamiento con metformina. El 39% de las pacientes con DG requirieron insulino terapia. Mediante la aplicación de los valores establecidos de tamizaje durante el embarazo, de glucosa en ayunas  $\geq 100$  mg/dl y de glucosa a las 2 horas  $\geq 140$  mg/dl, sobre los valores previos al embarazo para pronosticar la DG se identificaron 16/188 pacientes en riesgo. El 56.3% (9/16) de ellas tuvo DG. Al expandir los parámetros pronósticos a un valor de glucosa en ayunas  $\geq 95$  mg/dl y a las 2 horas  $\geq 130$  mg/dl, se identificaron 40 gestaciones en riesgo, de las cuales 15 tuvieron DG. Las gestaciones complicadas con DG presentaron un promedio elevado de insulina en ayunas, de insulina a 1 hora y de glucosa en ayunas, antes del embarazo, así como un mayor peso previo a la gestación, en comparación con otros nacimientos.

La hipertensión inducida por el embarazo fue comunicada en 14% (24/171) de las gestaciones. De ellas, 11 (1 gemelar) llegaron al término y 13 (4 embarazos gemelares) fueron partos pretérmino ( $\leq 37$  semanas). Se observó una relación significativa entre la presión diastólica, la insulina en ayunas y el peso previo al embarazo y el riesgo de HIE.


De las 164 pacientes de las que se obtuvo información acerca de la lactancia, 97 (59%) lo lograron, 27 (17%) fracasaron en el intento y 40 (24%) no lo intentaron. Cuatro de las pacientes que no lograron amamantar refirieron una escasa producción de leche. Otras razones incluyeron las demandas de los embarazos múltiples, la prematuridad, el paladar hendido y la mastitis.

En el presente estudio, el tratamiento con metformina en los meses previos al embarazo disminuyó el número de abortos espontáneos. Los trastornos asociados con el SOP, como la obesidad, la resistencia a la insulina y la intolerancia a la glucosa, permitieron pronosticar potenciales complicaciones del embarazo, especialmente diabetes gestacional. Al comparar las pacientes que interrumpieron inmediatamente el tratamiento con metformina, con aquellas que lo continuaron durante el primer trimestre no hubo diferencias en los abortos espontáneos.

La metformina es una droga que pertenece a la categoría B de utilización en el embarazo, y hasta el momento no se hallaron efectos adversos fetales ni neonatales, asociados a su uso. Los datos acerca del transporte transplacentario de esta droga son limitados. Por lo tanto, los autores destacan la necesidad de estudios adicionales que evalúen su efectividad para disminuir las tasas de complicaciones en la gestación.

En la opinión de los autores, otra estrategia que también permitiría disminuir las complicaciones es la alimentación adecuada y el aumento de la actividad física antes y durante la gestación, y la consiguiente disminución del IMC. Por último, destacan la importancia de identificar los factores de riesgo específicos en las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat050/06830020.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06830020.htm)

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