

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.

8 - Analizan los Efectos de la Terapia de Reemplazo Hormonal

Burger H

ANZJOG 46(2):84-91, Abr 2006

Los anuncios en los medios de comunicación, en julio de 2002, sobre los resultados del tratamiento hormonal combinado continuo (TCC) del estudio controlado y aleatorizado *Women's Health Initiative* (WHI) tuvieron un profundo efecto sobre las percepciones acerca de la terapia hormonal tanto en la opinión pública como en el ámbito médico.

El WHI fue un ensayo de prevención de enfermedades crónicas diseñado para evaluar el papel de la terapia hormonal en la reducción de los riesgos de enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas y, al mismo tiempo, documentar los efectos sobre el riesgo de cáncer de mama.

Se incluyeron en este estudio mujeres sanas posmenopáusicas estadounidenses con una edad promedio de 63 años que fueron divididas al azar para recibir 0.625 mg de estrógenos equinos conjugados y 2.5 mg de acetato de medroxiprogesterona en forma diaria y continua o placebo.

La duración prevista del ensayo era de 7 años, pero se interrumpió abruptamente a los 5.2 años debido a que la tasa de cáncer de mama en el grupo de tratamiento activo excedió a la del grupo placebo. El anuncio provocó ansiedad y pánico. Sin embargo, según el autor, el anuncio pudo ser engañoso. Al respecto, el incremento en la incidencia de cáncer de mama se observó sólo en las mujeres que habían utilizado previamente hormonas y no en el 75% de las que no usaron terapia hormonal antes del ingreso al estudio. El aumento del 26% en el riesgo de carcinoma mamario parece ominoso, pero es difícil de interpretar desde el punto de vista del incremento en el riesgo real sin conocimiento de la tasa inicial. Equivale a un caso extra de cáncer de mama por cada 240 mujeres (25% de las usuarias de terapia hormonal a largo plazo, 75% de las usuarias sólo en el lapso de duración del ensayo) en un período de 5.2 años, menos de 1 en 1 000 casos extra por año.

En este artículo se consideran los efectos de la terapia hormonal sobre el riesgo cardiovascular, las recomendaciones terapéuticas en las mujeres posmenopáusicas y perimenopáusicas y las alternativas a la terapia hormonal.

El WHI comprendió 2 estudios controlados y aleatorizados sobre terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas. El primero de estos estudios correspondió al que debió interrumpirse prematuramente, que incluyó 8 506 mujeres que recibieron TCC con estrógenos equinos conjugados (0.625 mg por día) y acetato de medroxiprogesterona (2.5 mg/día) y 8 102 tratadas con placebo. El criterio principal de valoración fue la enfermedad coronaria (EC), con el cáncer de mama invasivo como el efecto adverso más importante.

La media de edad de las participantes fue de 63 años (50-79 años), el 33% contaba 50-59 años, el 45% 60-69 años y el 21% 70-79 años. El 84% de las mujeres era de raza blanca y el 74% nunca había utilizado hormonas; mientras que el 26% usaba o había utilizado terapia hormonal. El 30% de las usuarias había empleado hormonas por 5 años o más. El índice de masa corporal (IMC) medio fue de 28.5; el 30% de las participantes tenía un IMC < 25 y el 34%, > 30 (obesidad). El 50% de las mujeres eran fumadoras o ex fumadoras, mientras que 36% habían sido tratadas por hipertensión o tenían una presión arterial de 140/90 mm Hg o más.

El *hazard ratio* (HR) para EC fue de 1.29 (intervalo de confianza del 95% ajustado [IC] 0.85-1.97); para accidente cerebrovascular, de 1.41 (IC 0.86-2.31); para embolia pulmonar, 2.13 (IC 0.99-4.56); cáncer de mama invasivo (total), 1.26 (IC 0.83-1.92); cáncer colorrectal, 0.63 (IC 0.32-1.24); fractura de cadera, 0.66 (IC 0.33-1.33); fracturas totales, 0.76 (IC 0.63-0.92). El análisis por subgrupos demostró que no hubo un incremento en el riesgo de EC (HR 0.89) con la TCC en las mujeres con menos de 10 años de posmenopausia (36% del total), mientras que el HR fue de 1.22 para aquellas con 10 a 19 años de posmenopausia y de 1.71 para las mujeres con más de 20 años de posmenopausia; muy significativo.

El WHI no tuvo el poder suficiente para calcular adecuadamente los efectos en las mujeres con menos de 5 años de posmenopausia. El riesgo de cáncer de mama no estuvo aumentado significativamente en las participantes que no habían recibido terapia hormonal previa.

El segundo ensayo aleatorizado se realizó en 10 379 mujeres histerectomizadas de 50 a 79 años que recibieron estrógenos equinos conjugados (0.625 mg) o placebo. El seguimiento promedio fue de 6.8 años y la distribución etaria fue similar a la del estudio con TCC. El 35% había usado hormonas en el pasado y el 13% eran usuarias actuales. El 45% de las participantes tuvo un IMC > 30 y el 21% un IMC normal. La distribución de las fumadoras fue similar y el 48% de las mujeres eran hipertensas. En este estudio no hubo una diferencia significativa en los resultados para EC, tromboembolismo pulmonar, cáncer de mama, cáncer colorrectal o muerte, pero se observó un incremento significativo en el riesgo de accidente cerebrovascular y una disminución significativa en las fracturas. Para las mujeres de entre 50 y 59 años, el HR para EC fue de 0.56 (IC 0.30-1.02), mientras que en los grupos de 60 a 69 años y 70 a 79 años, el HR fue de 0.92 y de 1.04, respectivamente. Para el accidente cerebrovascular no hubo diferencias significativas en el grupo de 50 a 59 años (HR 1.08, IC 0.57-2.04), pero el incremento en la tasa fue significativo en el grupo de 60 a 69 años (HR 1.65, IC 1.16-2.36). El HR para el cáncer de mama invasivo fue de 0.77 (IC 0.59-1.01), un 23% de descenso en la tasa de carcinoma de mama en el grupo de tratamiento, casi estadísticamente significativo.

Los ensayos WHI fueron conducidos en mujeres posmenopáusicas de edad avanzada en las cuales fue muy probable la presencia de enfermedad vascular aterosclerótica subclínica dada su edad, IMC, tratamiento para la hipertensión y antecedentes de hábito tabáquico.

Por último, hay otro trabajo controlado y aleatorizado, el *Heart, Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS), que fue un ensayo de prevención secundaria con terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas con EC documentada. El HERS demostró que las dosis estándar de terapia hormonal administradas por vía oral no fueron cardioprotectoras como prevención secundaria en las mujeres que presentaron previamente EC clínicamente significativa.

Las conclusiones que pueden extraerse de estos estudios controlados y aleatorizados son las siguientes: generalmente no incorporaron mujeres en la posmenopausia temprana o perimenopáusicas; se demostró claramente un riesgo incrementado de tromboembolismo venoso y un aumento en el riesgo de EC en el HERS y el WHI con terapia hormonal combinada; en el HERS no hubo beneficios netos para la prevención de EC. El riesgo de cáncer de mama no estuvo aumentado significativamente en las mujeres en el WHI que no habían recibido previamente terapia hormonal. Tampoco se observó un incremento significativo en el riesgo de cáncer de mama en el HERS. En total, el WHI mostró un aumento pequeño en el riesgo de cáncer de mama después de 67 meses de seguimiento. El riesgo incrementado de carcinoma de mama con TCC no apareció durante al menos 5 años de tratamiento. Los principales beneficios fueron la reducción en el riesgo de fracturas y en el riesgo de cáncer colorrectal.

El único riesgo significativo de la terapia hormonal estándar es el pequeño incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso,



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

estimado como un aumento en el riesgo absoluto de < 1 por 1 000 mujeres por año en el grupo de edad comúnmente tratado con terapia hormonal (mujeres de aproximadamente 50 años). Es aconsejable comenzar con preparaciones hormonales con bajas dosis en las mujeres sintomáticas sin contraindicaciones específicas para el uso de terapia hormonal, ya que demostraron ser efectivas para el alivio de los síntomas.

El tratamiento hormonal con bajas dosis no incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular. La duración de la terapia hormonal es difícil de establecer y discutible. Parece apropiado sugerir a las mujeres la reducción de las dosis o la suspensión del tratamiento con 2 a 4 años de terapia hormonal.

Si los síntomas predominantes son atrofia urogenital, sequedad vaginal, dispareunia o frecuencia miccional se recomienda la terapia vaginal tópica. No hay estudios a largo plazo disponibles sobre la seguridad de las preparaciones tópicas, pero los datos a corto plazo indican que son seguras.

El tratamiento profiláctico con terapia hormonal para reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas es discutible. El factor más importante a ser considerado es el riesgo individual absoluto de fractura. La terapia hormonal en bajas dosis tiene efectos positivos sobre la densidad mineral ósea, aunque no hay datos disponibles provenientes de ensayos controlados y aleatorizados sobre su eficacia para reducir el riesgo de fracturas. Si el incremento en el riesgo de cáncer de mama surge lentamente sólo después de 5 años de TCC con dosis estándar, parece razonable proponer la terapia hormonal, especialmente en dosis bajas, como una estrategia inicial apropiada para mujeres posmenopáusicas en riesgo, ya sean sintomáticas o no.

El lugar de la terapia hormonal para la protección cardiovascular no es claro. Es posible que la terapia hormonal iniciada dentro de los 7 años de la menopausia pueda ser cardioprotectora, mientras que el tratamiento comenzado una vez transcurridos más de 7 a 10 años de la menopausia puede no ser cardioprotector y provocar efectos adversos como se demostró en el HERS y con la TCC en el WHI.

Las explicaciones para estos efectos adversos comprenden los efectos del estradiol más la progesterona sobre la estabilidad de las placas ateroscleróticas. No hay pruebas de que la terapia hormonal con bajas dosis iniciada en la perimenopausia produzca resultados adversos cardiovasculares.

Definitivamente, la terapia hormonal no debe utilizarse para la reducción del riesgo de EC en mujeres con evidencias de enfermedad vascular aterosclerótica y en aquellas con 7 a 10 años de posmenopausia. Es menos claro el papel de la terapia hormonal en las mujeres con menos de 7 años de posmenopausia, aunque la mayoría de las opiniones están a favor de su empleo. La prevención primaria es discutible y debe evaluarse en las personas con antecedentes familiares de muertes prematuras por causa cardiovascular.

Con respecto a la terapia hormonal y la enfermedad de Alzheimer, se realizó un subestudio del WHI, el *Women's Health Initiative Memory Study* (WHIMS) en mujeres con más de 65 años, 72 en promedio. La terapia hormonal con dosis estándar demostró incrementar levemente, más que disminuir, el riesgo de enfermedad de Alzheimer. Hay datos que indican que el comienzo temprano de la terapia hormonal y su uso a largo plazo puede ser protector contra el riesgo de enfermedad de Alzheimer, mientras que el inicio tardío, muchos años después de la menopausia, no es beneficioso y podría ser peligroso. En ausencia de datos más completos, no pueden establecerse recomendaciones firmes, pero parece razonable sugerir a las mujeres con antecedentes familiares de enfermedad de Alzheimer la consideración de terapia hormonal a largo plazo.

Una importante observación con la TCC en el WHI fue la reducción significativa en el riesgo de cáncer colorrectal que no se observó con la terapia con estrógenos solamente. La magnitud de la disminución en el riesgo de cáncer colorrectal fue aproximadamente la misma que el incremento en el riesgo de cáncer de mama. No hay datos disponibles acerca de si las mujeres particularmente en riesgo de cáncer colorrectal pueden experimentar estos efectos protectores.

Los estudios sobre terapia hormonal en las mujeres con diabetes no sugieren que haya contraindicaciones para el tratamiento. Tanto

el HERS como el WHI demostraron una reducción en el riesgo de presentar diabetes tipo 2.

La tibolona es una molécula sintética precursora de los esteroides que tiene efectos estrogénicos sobre el hueso, la vagina y los síntomas menopáusicos pero no sobre la mama. También presenta efectos progestágenos sobre el endometrio y efectos androgénicos sobre el bienestar y la libido. La tibolona constituye un tratamiento al menos tan efectivo como la terapia hormonal convencional para el mejoramiento de los síntomas y la reversión de la atrofia vaginal, con alivio de la sequedad vaginal, la dispareunia y los síntomas urinarios.

Afecta positivamente el bienestar sexual, aunque no hay estudios aleatorizados y controlados. Influye en forma positiva sobre el estado de ánimo y la calidad de vida y se demostró que evita la pérdida ósea, aunque no se cuenta con datos acerca de la prevención en el riesgo de fracturas. La tibolona produce menos sensibilidad mamaria y mastalgia que la terapia hormonal estándar y no incrementa la densidad mamográfica. Sus efectos sobre el riesgo de cáncer de mama y la seguridad sobre el endometrio son sujeto de estudio en ensayos aleatorizados y controlados. Los efectos cardiovasculares no son claros.

La tibolona puede ser útil en las mujeres posmenopáusicas sintomáticas con libido disminuida, trastornos del estado de ánimo, bajo tratamientos psicoactivos, con riesgo de pérdida ósea acelerada, con antecedentes de mastalgia premenopausia, con elevada densidad mamaria, con miomas y con síntomas urogenitales.

Según el autor, las preocupaciones surgidas respecto de los resultados del WHI parecen inapropiadas ya que la extrapolación de los resultados de este estudio con mujeres en edad avanzada a las mujeres perimenopáusicas y en el comienzo de la posmenopausia no es correcta.

Los datos limitados existentes indican que no hay un incremento en el riesgo de EC o accidente cerebrovascular en la población de mujeres que habitualmente se tratan con terapia hormonal, especialmente cuando se administra en bajas dosis.

Los resultados del WHI no alteraron las normas actuales sobre el uso óptimo de terapia hormonal por 3 a 5 años en las mujeres sintomáticas y en aquellas con riesgo aumentado de fracturas osteoporóticas. Se sugiere que las bajas dosis de terapia hormonal constituyan la nueva práctica estándar. En ciertos grupos de mujeres sintomáticas debe considerarse el uso de tibolona como una alternativa.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/84806

9 - La Tibolona Acentúa la Anticoagulación en Pacientes Tratadas con Warfarina

Elbers J, Hagelken C, Wadham A

Maturitas 56(1):94-100, Ene 2007

Los síntomas climatéricos y la reducción de la densidad mineral ósea se deben al descenso de los estrógenos que se produce en la posmenopausia. La terapia hormonal con estrógenos es la estrategia terapéutica que más se utiliza para aliviar estas manifestaciones y para reducir el riesgo de pérdida de masa ósea. La tibolona, un regulador selectivo tisular de la actividad estrogénica, es una alternativa al tratamiento con estrógenos. Este agente ejerce efectos favorables sobre el hueso, la sequedad de la mucosa vaginal, los síntomas climatéricos, el estado de ánimo y el bienestar general y, además, no se asocia con efectos indeseados en el endometrio y la mama. Después de la ingesta, la tibolona es rápidamente convertida, en intestino e hígado, en dos metabolitos estrogénicos (3 alfa hidroxitibolona y 3 beta hidroxitibolona), responsables de los efectos terapéuticos. Un tercer metabolito, el isómero 4 Delta, tiene propiedades progestacionales y androgénicas; se forma en poca cantidad en hígado, intestino y endometrio, de manera que se evita la estimulación endometrial.

Recientemente se informó una posible interacción entre la tibolona y la warfarina: incremento de la anticoagulación poco tiempo después de comenzado el tratamiento con tibolona en mujeres tratadas con warfarina. El intervalo hasta el incremento de la anticoagulación varía entre 1 día y 2 meses, aproximadamente. Los estudios clínicos mostraron que los efectos de la tibolona sobre la coagulación son distintos de los que produce la terapia hormonal; este agente no induce un estado procoagulante y estimula la fibrinólisis.

En este trabajo se analiza la posible interacción entre ambas drogas en mujeres con anticoagulación estable con warfarina. Para ello se prestó especial atención a los factores II, VII, VIIa y X, porque la warfarina inhibe la síntesis de los factores II, VII y X al interferir con la función de la vitamina K; el efecto final es la prolongación del tiempo de protrombina que, en la actualidad, se expresa como rango internacional normalizado (RIN), cociente entre el tiempo de protrombina del paciente y el tiempo promedio de protrombina de sujetos sanos.

El estudio tuvo un diseño a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y transversal. Se incluyeron mujeres sanas de 50 a 65 años con índice de masa corporal de 20 a 29 kg/m² y al menos 12 meses de intervalo desde la última menstruación o sometidas a histerectomía; debían presentar niveles de FSH de más de 40 UI/l y de E2 de menos de 20 pg/ml.

Se prohibió la administración concomitante de vitamina K, suplementos con esta vitamina o cualquier otra medicación que presentara interacción farmacológica con la tibolona o con la warfarina. Tampoco se incluyeron mujeres que hubieran recibido terapia hormonal por vía oral o transdérmica con anterioridad, inyecciones hormonales en los últimos 6 meses o implantes hormonales en cualquier momento antes del estudio. El consumo de alcohol se limitó a 1 unidad por día y se prohibió la ingesta de alimentos ricos en vitamina K, entre ellos, brócoli, coliflor o hígado. No se permitió fumar durante el estudio.

La investigación se inició con 14 días de preinclusión, durante los cuales las pacientes recibieron dosis individualizadas de warfarina (en comprimidos de 1 mg) hasta lograr un RIN de 1.4 a 2.0 durante 3 días consecutivos, con variaciones inferiores a 0.3. En algunos casos, esta primera etapa se prolongó durante 21 días; con posterioridad, la dosis de warfarina se mantuvo estable. Las primeras 16 participantes que mostraron estabilización del RIN luego fueron asignadas a 2.5 mg diarios de tibolona durante 21 días, 7 días de lavado y otros 21 días de placebo; el otro grupo recibió la secuencia inversa (n = 8 en cada grupo).

Todos los fármacos debían ingerirse por la mañana. Se consideró la diferencia en el RIN entre el tratamiento con tibolona más warfarina y tibolona más placebo de 0.14 y 0.20. El tiempo de protrombina se estableció con tromboplastina de alta sensibilidad con factor tisular recombinante de conejo, estandarizado según parámetros convencionales.

La actividad coagulante de los factores II, VII y X se conoció con el tiempo de protrombina con plasma deficiente en cada uno de los factores a medir, mientras que la concentración de factor VIIa se determinó con un ensayo de coagulación con factor tisular soluble recombinante, que tiene una función específica de cofactor para el factor VIIa. La presencia de efecto residual durante el período entre las 2 fases de terapia se conoció mediante la determinación seriada de globulinas de unión a hormonas sexuales (SHBG), dado que en estudios previos se vio que la tibolona disminuye los niveles de estas globulinas.

Las 16 participantes completaron la investigación. Si bien se registraron diferencias demográficas leves entre los grupos (en peso corporal, signos vitales y tiempo desde la menopausia), debido al diseño cruzado de la investigación, estas discrepancias no afectaron los resultados, señalan los autores. Dos participantes de cada grupo fueron incluidas a pesar de presentar un IMC más alto que el considerado pero esto no influyó en la evolución del estudio.

La dosis de warfarina para lograr el RIN necesario varió sustancialmente de una paciente a otra. En las mujeres que recibieron

tibolona y luego placebo, la dosis estuvo entre 2 mg y 6.5 mg diarios (5 de 8 recibieron 3 mg por día); en el otro grupo (placebo y luego tibolona), la dosis varió entre 1 mg y 8.5 mg por día. En tres mujeres del grupo tibolona/placebo no se logró la estabilización de la anticoagulación pero la exclusión de estos casos no modificó los resultados finales de la investigación.

El RIN promedio durante el tratamiento con tibolona fue significativamente más prolongado que el registrado durante la administración de placebo (p = 0.002), con una diferencia promedio estimada de 0.40. Por su parte, la actividad de todos los factores de coagulación determinados durante la administración de tibolona fue sustancialmente más baja (p ≤ 0.001 en todos los casos); la diferencia absoluta promedio varió entre -6.9 para el factor VIIa y -31% para el factor VII. También se observaron diferencias interindividuales sustanciales en el perfil de respuesta del RIN y en los factores de coagulación durante los dos períodos de tratamiento. En 2 de las 16 pacientes se detectó aumento mayor del RIN y descenso marcado de los factores de coagulación; en el resto, las modificaciones fueron muy inferiores. En el grupo que recibió primero placebo y luego tibolona, los valores de los estudios fueron más fluctuantes y hubo mayor variabilidad interindividual, por lo que se produjeron desviaciones estándar más marcadas en comparación con aquellas tratadas primero con tibolona y después con placebo.

Para comprobar la validez de los resultados estadísticos en términos de efecto residual (ausente para todos los parámetros medidos) se validaron los niveles de SHBG al principio y al final de cada fase de terapia. Como se esperaba, la tibolona indujo el descenso en la concentración promedio de SHBG en ambos grupos, mientras que el placebo no produjo cambios en ningún caso y no se observaron indicios de un efecto remanente significativo.

La administración simultánea de tibolona o de placebo y warfarina fue bien tolerada; no se observaron efectos adversos clínicamente relevantes. La cefalea fue la manifestación más frecuente, en todas las fases. No se produjeron diferencias importantes asociadas con las drogas en ninguno de los parámetros de seguimiento, bioquímicos y hematológicos, tampoco en los signos vitales.

La finalidad de este estudio fue conocer los efectos del agregado de tibolona al tratamiento con warfarina en mujeres sanas posmenopáusicas. Se constató que la tibolona aumenta significativamente la anticoagulación lograda antes de su introducción con un incremento sustancial del RIN y con disminución de la actividad de los factores de coagulación dependientes de la vitamina K. Sin embargo, los efectos fueron muy variables de una mujer a otra. Todavía no se conoce el mecanismo por el cual la tibolona origina estos cambios pero es posible que las propiedades farmacocinéticas de la warfarina (elevada unión a proteínas y metabolismo hepático mediado por el sistema enzimático citocromo P450) se relacionen con el fenómeno. También es posible que exista una interacción directa de las drogas sobre el proceso de la coagulación.

No obstante, es improbable que la tibolona interactúe con la warfarina en el sistema enzimático P450, dado que estas vías no se encuentran particularmente involucradas en el metabolismo de las inhiben muy levemente. En cambio, se sabe que la mayor parte de la tibolona se une a proteínas pequeñas, especialmente albúmina. La competencia por sitios de unión podría inducir la elevación de los niveles plasmáticos del anticoagulante e inhibición más fuerte de la síntesis de factores de la coagulación. Asimismo, no puede descartarse la participación de un mecanismo farmacodinámico en la interacción entre tibolona y warfarina. Esta última no inhibe por completo la síntesis de factores dependientes de la vitamina K; sólo bloquea parcialmente la síntesis de éstos para alcanzar el nivel de equilibrio.

Sin embargo, a partir de los resultados de este estudio no es posible determinar si existe un efecto inhibitorio directo de la síntesis o si éste obedece al incremento indirecto en la concentración de warfarina no unida a proteínas.

Por otra parte, varios trabajos sugirieron que la tibolona ocasiona un desequilibrio en el factor de la fibrinólisis. Si bien el efecto se observó con warfarina es probable que suceda lo mismo con otros derivados cumarínicos que se utilizan por vía oral.



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

Los resultados observados son clínicamente importantes dado que el uso simultáneo de las dos drogas puede acompañarse de hipoprotrombinemia relativa; sin embargo, el uso de ambos fármacos al mismo tiempo no estaría contraindicado. Sólo es necesario tener en cuenta las modificaciones que se producen en la anticoagulación para ajustar correctamente la dosis de warfarina. Por el momento no se conoce con precisión la acción de la tibolona sobre el sistema cardiovascular. Por lo general, la terapia hormonal está contraindicada en pacientes con enfermedad cardiovascular inestable, una situación frecuente en pacientes que reciben anticoagulación. Por el momento, la tibolona no se indica en pacientes con tromboembolismo venoso actual o idiopático y en mujeres con enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (angina de pecho o infarto de miocardio).

En conclusión, afirman los expertos, la tibolona genera aumento de la anticoagulación inducida por warfarina: se observa una elevación del RIN y descenso de la actividad de los factores II, VII, VIII y X, respecto del placebo. Por lo tanto, concluyen los autores, es estrictamente necesario el control permanente de la anticoagulación en pacientes que reciben simultáneamente ambos fármacos.

 Información adicional en
www.siicsalud.com/dato/resiic.php/88564

10 - Importancia Obstétrica de los Dadores de Oxido Nítrico y de su Precursor

De Pace V, Chiossi G, Facchinetti F

Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine
20(8):569-579, Ago 2007

En obstetricia, el óxido nítrico (NO) es fundamental en la fisiología del parto y en la maduración cervical, posiblemente también tenga un papel importante en la etiología de la preeclampsia y en la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y también se lo puede utilizar en vista de su capacidad para inducir relajación del músculo liso.

El NO es producido por un grupo de enzimas denominadas sintasas del óxido nítrico (NOS), estas enzimas requieren oxígeno y NADPH para convertir la L-arginina disponible endógena en L-citrulina. El NO activa la guanilato ciclasa (GC) soluble que cataliza la conversión de GTP a GMPC, un mensajero intracelular que regula la expresión genética y la actividad enzimática. Se han caracterizado dos isoformas de NOS: la constitutiva y la inducible, la primera se encuentra en las células endoteliales y neurales; la última, principalmente en el músculo liso vascular, células de Kupffer, macrófagos y neutrófilos. Las variantes constitutivas producen pequeños niveles basales de NO en una forma tónica y se activan por calcio/calmodulina. Las isoformas inducibles, por otro lado, son funcionalmente independientes del calcio, se regulan a nivel transcripcional y liberan grandes y no controladas cantidades de NO sólo cuando se las estimula.

Debido a su vida media breve, el NO es oxidado inmediatamente a nitritos y luego a nitratos. Esos metabolitos estables están presentes en la circulación y se excretan por la orina, y se los utiliza frecuentemente como marcadores de la actividad del NO en estudios clínicos, debido a que el análisis directo del aire expulsado es muy difícil y no aplicable en varios procedimientos de investigación.

El objetivo de la presente revisión es considerar las diferentes vías en las cuales el NO está involucrado en las complicaciones obstétricas y evaluar la utilidad clínica de los dadores de NO y de la L-arginina.

Durante el embarazo existe una adaptación vascular fisiológica que consiste en aumento del volumen minuto, del gasto cardíaco y en disminución de la resistencia vascular. Tales cambios se acompañan de un aumento en el NO endógeno. Si bien no se conoce la causa específica del aumento de la actividad de la NOS, en cultivo de células aórticas endoteliales se vio que el tratamiento con 17 β -estradiol aumenta la producción de NO independiente del calcio mediante la inducción de la NOS. Se ha sugerido que se

produce una alteración en el sistema del NO en las mujeres con preeclampsia, que es responsable de la disfunción vascular endotelial típica de esta enfermedad. El NO también parece interferir con la agregación y adhesión plaquetaria. Los estudios iniciales evaluaron la producción de NO mediante la observación de los niveles de sus metabolitos principales, nitratos y nitritos. Sin embargo, se comprobó que los niveles de estos metabolitos no correlacionan exactamente con la producción de NO debido a que son afectados por muchos otros factores, como la dieta, la medicación y la función renal. Por lo tanto, esas pruebas carecen de valor clínico.

Debido a que el NO tiene un papel fundamental en la modificación vascular del embarazo, se han utilizado dadores de NO para evitar o tratar la preeclampsia. Se investigó la administración en dosis bajas (5 mg/día) del gliceril trinitrato (GTN) transdérmico en forma profiláctica. La administración del fármaco fue ineficaz en la prevención de la preeclampsia y, si bien se comunicaron algunas mejoras en criterios secundarios de valoración, como disminución de la presión sanguínea materna y de la resistencia del flujo sanguíneo en la circulación feto-placentaria, no se documentó que su utilización se asocie a un mejor pronóstico materno o neonatal.

Tres estudios clínicos investigaron el tratamiento oral prolongado con L-arginina en el embarazo. Uno de ellos comunicó disminución de la presión arterial, de la resistencia de la arteria uterina y mejoría de la vasodilatación mediada por el endotelio; otro informó una disminución significativa de la presión arterial. En contraste, el tercer estudio no mostró ningún efecto antihipertensivo de la L-arginina cuando se administró a mujeres con preeclampsia. Sin embargo, la L-arginina se administró sólo por 5 días entre las semanas 28 y 36.

En un estudio aleatorizado a doble ciego, la incidencia de RCIU no fue significativamente diferente en mujeres con Doppler anormal de la arteria uterina que recibieron 5 mg/día de GTN o placebo durante 10 semanas o hasta el parto. Sin embargo, el grupo GTN presentó un 73% de reducción del riesgo de evolución negativa.

Un estudio comunicó que la administración de L-arginina en embarazos complicados con RCIU produjo una mejoría significativa en el peso fetal. De hecho se documentó una aceleración del desarrollo fetal en el grupo tratado.

En conclusión, la posible utilización de dadores de NO o de L-arginina como agentes terapéuticos/profilácticos en el tratamiento de las complicaciones vasculares del embarazo necesita mayores investigaciones y actualmente no se pueden realizar recomendaciones.

Tanto el NO como la biosíntesis de prostaglandinas tienen un papel fundamental en la maduración cervical. Los dadores de NO son clínicamente importantes en el remodelamiento cervical en humanos. En mujeres con aborto inducido en el primer trimestre, el nitroprusiato de sodio disminuyó la actividad contráctil de un espécimen de tejido cervical *in vitro*. Además, el mononitrato de isosorbide y el nitroprusiato de sodio demostraron ser efectivos y seguros para facilitar la terminación del embarazo en el primer trimestre, cuando se administran antes de la dilatación y del curetaje.

Varios estudios clínicos apoyan la utilización vaginal o intracervical de mononitrato de isosorbide o nitroprusiato de sodio para facilitar la expulsión uterina en el primer trimestre, en cambio, se cuenta con menos evidencia para la utilización en el segundo trimestre. Estas drogas abren el arsenal terapéutico disponible para la inducción del parto a término o posttérmino, aunque no se ha establecido el mejor protocolo para la combinación de dadores de NO/prostaglandina.

Los mismos mediadores bioquímicos tienen efectos biológicos completamente diferentes en distintos tejidos. En el cuello, el NO y la PGE₂ colaboran para promover la maduración cervical, mientras en el miometrio el NO evita la contracción de los miocitos uterinos, posiblemente con un papel fundamental en el mantenimiento del embarazo. La interacción entre el NO y la GC soluble en las células miometriales incrementa el contenido de GMPC. Esta interacción activa la proteína quinasa, que por último lleva a la fosforilación de la cadena liviana de la miosina aumentando la relajación muscular.

Debido a la capacidad del NO de producir la relajación de las células musculares lisas, se han empleado dadores de NO como tocolíticos. Sin embargo, existen muchas controversias alrededor de la eficacia de los tocolíticos en disminuir el parto pretérmino. El

GTN tiene un comportamiento similar a los beta agonistas y es superior al placebo. Además, se informó que tiene una mejor tolerabilidad que los beta agonistas. Por lo tanto, no se debería desaconsejar la utilización clínica de los dadores de NO para las contracciones uterinas pretérmino, teniendo en cuenta que las contracciones son solamente un síntoma.

La interacción entre NO y GC soluble en las células miometriales es responsable de la relajación muscular lisa. El GTN es un dador de NO utilizado efectivamente para relajar, por corto tiempo, el músculo liso con la posterior inducción de atonía uterina. De este modo, el GTN posibilita que las pacientes obstétricas con poco tiempo posingesta no sean expuestas a las complicaciones de la anestesia general asociada con la utilización de anestesia inhalatoria para obtener la relajación uterina.

A pesar de que la utilización de los dadores de NO es sólo anecdótica, la experiencia clínica hasta ahora permite considerar el GTN endovenoso como una buena herramienta para producir relajación uterina aguda.

Desde 1992, cuando el NO fue denominado "molécula del año" por la revista Science, se han realizado muchos estudios en el campo de la perinatología. Algunas de las aplicaciones clínicas han utilizado los efectos cardiovasculares y en el músculo liso, mientras que otras se han originado de la acción única ejercida por los dadores de NO para cambiar la estructura anatómica del cuello uterino.

Varios estudios clínicos comunicaron la capacidad de la aplicación tópica de dadores de NO para producir maduración cervical. Es necesaria la utilización de este efecto farmacológico en cada situación clínica que requiere el pasaje transcervical de instrumentos. De mayor importancia, ese efecto parece ser valioso cuando es inevitable la inducción del parto, ya sea en el segundo trimestre o a término.

Menos entusiasmo ha acompañado la aplicación periférica de dadores de NO para inhibir las contracciones pretérmino. La conclusión Cochrane estuvo en favor de la evidencia de que los dadores de NO no son diferentes de otros tocolíticos, aunque tienen mejor tolerancia. El tema principal en este campo, sin embargo, es la utilidad de las estrategias tocolíticas respecto del problema no resuelto del parto pretérmino. Si bien es anecdótica, la experiencia de la relajación uterina súbita mediante la utilización de dadores de NO en las emergencias obstétricas parece de gran valor clínico.

Existe mucha menos información de la utilización de los dadores de NO en las complicaciones vasculares del embarazo, ya sea como agentes profilácticos o terapéuticos.

A pesar de la aceptable cantidad de información científica, el traspaso de la experiencia básica y preclínica a la práctica clínica de cada día se encuentra en desarrollo. Sin embargo, la seguridad de los dadores de NO y de la L-arginina ha sido demostrada en cientos de mujeres embarazadas y también en sus fetos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resic.php/92636

11 - Proponen el Enfoque Centrado en las Pacientes para Indicar los Nuevos Anticonceptivos Orales

Nelson A

Journal of Women's Health 16(4):463-470, May 2007

El principal objetivo de la utilización de los anticonceptivos orales (ACO) es evitar la ovulación, al tiempo que se mantiene delgada la capa de endometrio, de modo que no existe necesidad ni fundamento biológico para reproducir el ciclo menstrual normal, destinado a preparar el aparato genital femenino para la fecundación e implantación del huevo. La comprensión de este

concepto y la distinción entre las finalidades del ciclo menstrual fisiológico y el artificial, inducido por los ACO, es fundamental para reforzar el empleo de las nuevas formulaciones de ciclo ampliado o uso continuo por parte de las mujeres.

Los anovulatorios constituyen el parámetro de referencia para la anticoncepción desde su introducción en la práctica clínica, en la década del '60. Además, se demostró que resultan beneficiosos para mejorar diversos trastornos asociados con la menstruación, como la dismenorrea, la menorragia, el síndrome premenstrual y el trastorno disfórico premenstrual. También se planteó su utilidad en afecciones que muestran incremento de los síntomas durante el período menstrual, tales como la epilepsia catamenial, la migraña y la labilidad del estado de ánimo, y se observó reducción del riesgo de lesiones mamarias benignas, embarazo ectópico y cáncer de ovario o endometrio. Finalmente, las mujeres con ciclos anovulatorios debido a poliquistosis ovárica obtienen beneficios con su indicación.

Las primeras formulaciones de ACO incluyeron 21 comprimidos con un principio activo (hormonal) y 7 con un placebo (21/7), debido a motivos considerados relevantes en ese momento: la inducción de sangrado menstrual que asegurara a las usuarias la ausencia de gestación y el funcionamiento normal de su sistema reproductivo. Luego de 47 años de experiencia con el uso de tales medicamentos, no se ha documentado ningún beneficio para la salud relacionado con la simulación del ciclo menstrual fisiológico y, por otra parte, las mujeres refieren síntomas de supresión hormonal durante los días libres del principio activo. A pesar de los notables cambios en el tipo y la dosis de los componentes hormonales utilizados en los comprimidos de los anovulatorios, la modificación del intervalo libre de ellos ha generado interés sólo recientemente. En la actualidad, se autoriza la comercialización de productos que acortan el lapso libre de hormonas a 4 días y conservan un período de sangrado menstrual por supresión.

El objetivo de este trabajo es describir la experiencia clínica con la indicación de los ACO de ciclo ampliado o de uso continuo, los cuales suprimen el sangrado menstrual durante varios meses, y resumir la información más importante que las mujeres deberían recibir de parte de los profesionales, para garantizar su comprensión y cumplimiento con los nuevos regímenes de anticoncepción.

La manipulación del intervalo libre de hormonas durante el empleo de los ACO es un hecho establecido en la práctica clínica desde hace décadas: las pacientes con endometriosis, así como otras con síntomas importantes relacionados con el período menstrual, se han beneficiado al utilizar los anovulatorios que permiten extender el ciclo. Los profesionales suelen aconsejar a sus pacientes la utilización de los comprimidos fuera de la posología habitual para evitar el sangrado durante eventos trascendentes, como la boda o competencias deportivas.

Las nuevas formulaciones autorizadas por las autoridades regulatorias ofrecen a las mujeres la posibilidad de controlar el sangrado menstrual o reducir los síntomas relacionados con las fluctuaciones de los niveles hormonales, ya sea mediante la disminución del número de días libres de hormonas o la extensión del tiempo entre dichos períodos. Aunque tales ventajas pueden obtenerse mediante el uso de comprimidos monofásicos, el costo se eleva notablemente. Diversos estudios clínicos demostraron que las formulaciones de ciclo ampliado o uso sin descanso reducen la frecuencia y la intensidad de la cefalea, la irritación genital, el cansancio, la sensibilidad mamaria, los edemas y el dolor relacionados con la menstruación. Las pacientes con afecciones que presentan exacerbación durante la menstruación (por ejemplo, crisis epilépticas catameniales o crisis asmáticas) logran mejor control sintomático al eliminar o reducir la periodicidad de esa fase del ciclo hormonal. Además, se dispone de pruebas acerca de que las formulaciones mencionadas reducirían el riesgo de maduración folicular inadvertida, especialmente en caso de omisión ocasional de algunos comprimidos.

Además de comprender los fundamentos y las ventajas de la utilización de los ACO de ciclo ampliado o uso continuo, tanto referentes a la fisiología reproductiva como a la calidad de vida en general, es importante que las usuarias conozcan los cambios posibles en el patrón de sangrado menstrual, especialmente durante los primeros ciclos posteriores al inicio de la anticoncepción. En

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

particular, resultan muy frecuentes el sangrado fuera de la fecha esperada, la oligometrorragia intermenstrual o ambos, como efecto secundario de la anticoncepción oral.

Los especialistas deberían aclarar a sus pacientes que la prolongación del lapso hasta el período libre de hormonas no resulta en mayor volumen de sangrado, sino que por el contrario, éste es mucho menor y más breve desde los primeros ciclos. No obstante, la cantidad de días de sangrado no programado u oligometrorragia puede aumentar cuando comienzan a emplearse los nuevos ACO, hecho que se reduce notablemente en los ciclos posteriores. Aún durante los primeros meses, el volumen total de sangrado esperado o no cuando se emplean los ACO de uso extendido o continuo, es inferior al que ocurre al indicar los comprimidos de tipo cíclico.

Algunos ensayos clínicos en los cuales las participantes recibieron formulaciones de anovulatorios que contenían 150 mg de levonorgestrel y 30 mg de etinilestradiol (EE), y 7 comprimidos finales con un placebo o con 10 mg de EE, administrados en ciclos de 91 días (84/7) o 28 días (21/7), informaron mayor frecuencia de sangrado intermenstrual al inicio del tratamiento, que constituyó el motivo del abandono del ensayo por parte de más mujeres que las que recibieron los ACO de uso cíclico tradicional. Sin embargo, otros autores no hallaron incremento en la cantidad de días con oligometrorragia, entre las usuarias de ACO de uso continuo (42/7 o 168 días sin interrupción).

Un estudio comparó el uso de anovulatorios con 100 mg de levonorgestrel y 20 mg de EE, durante 12 ciclos de 28 días, que incluían 7 días de un placebo o ningún intervalo libre de hormonas, y halló que el 16% de las pacientes que recibían ACO de uso continuo presentaron amenorrea en los 3 primeros meses de tratamiento, porcentaje que se elevó al 72%, durante los 3 meses finales. La aspiración de endometrio al noveno mes del ensayo, reveló atrofia endometrial en el 88% y el 60% de las usuarias de las formulaciones de uso continuo o cíclico, respectivamente. Además, ninguna de las participantes que recibía el nuevo régimen presentó hiperplasia endometrial.

El uso de una formulación con 90 mg de levonorgestrel y 20 mg de EE, indicada en ciclos de 28 días sin descanso, resultó en amenorrea en el 44.8% de las mujeres luego del empleo del séptimo envase, y 70.8% de las participantes podía prescindir de protección sanitaria para la ropa interior.

Hasta la fecha, el perfil de seguridad de los ACO de uso ampliado o continuo ha sido similar al observado con los anovulatorios de tipo cíclico. El empleo de comprimidos con 75 mg de gestodeno y 30 mg de EE durante 24 semanas sin descanso, produjo efectos sobre los valores plasmáticos de la glucemia, los lípidos, la hemoglobina y la presión arterial semejantes a los observados con regímenes de 21/7 días. No obstante, las formulaciones con diferente composición de estrógenos o progestágenos pueden variar en su repercusión metabólica.

El riesgo de trombosis se incrementa al utilizar dosis de EE mayores de 35 mg, pero el uso de anticoncepción extendida o sin descanso no aumenta la dosis diaria de estrógenos, los que además no se acumulan temporalmente.

Algunos estudios investigaron la aceptación, por parte de las mujeres, de los ACO de ciclo extendido o uso continuo y coincidieron en el hecho de que porcentajes significativos de participantes (60% y 46%) continuaban con su empleo a los 2 años y a los 5 años, respectivamente, según análisis estadísticos basados en curvas de supervivencia.

La comunicación entre el profesional y sus pacientes resulta clave para la aceptación y el adecuado cumplimiento con los nuevos regímenes de anticoncepción. Las mujeres deben contar con información completa y comprensible acerca de la eficacia de los distintos tipos de anovulatorios, su seguridad y los eventos adversos relacionados. Debe explicárseles que carecen de efecto sobre la capacidad reproductiva y que pueden resultar ventajosos para controlar los síntomas asociados con la menstruación, además de reducir el riesgo de ciertas afecciones como las lesiones mamarias benignas, el cáncer de ovario o el de endometrio. Debe destacarse la importancia de la continuidad de su uso, sin saltar dosis, y la posibilidad de sangrado fuera de la fecha esperada.

A su vez, los especialistas deberían conocer las expectativas o preconceptos que sus pacientes tienen respecto de la anti-

concepción y, dada la amplia diversidad de formulaciones y regímenes de dosificación disponibles, será necesario explorar algunas alternativas para definir la preferencia de cada mujer.

Cuando se comente el empleo de los ACO de uso continuo deberían discutirse algunos aspectos adicionales, en particular, la ausencia de beneficios para la salud al utilizar los regímenes cíclicos de 21/7 días y las ventajas relacionadas con la eliminación del período menstrual, en relación con el estilo de vida actual de muchas personas. También debe alertarse sobre la frecuencia incrementada de sangrado no programado u oligomenorrea durante los meses iniciales de anticoncepción extendida, junto con la aseveración de la ulterior presencia de amenorrea o períodos prolongados entre cada menstruación.

Las mujeres deben participar activamente en la discusión acerca del uso de los ACO y deben ser alentadas a formular preguntas y debatir sus dudas.

De acuerdo con los distintos modelos de comunicación con el médico, centrados en la perspectiva del paciente, los elementos indispensables en la toma de decisiones informadas incluyen el papel activo del paciente, la discusión acerca de la trascendencia del tema, de las alternativas posibles, sus ventajas y desventajas, la valoración de la comprensión de la información por parte de las pacientes y la consideración de sus preferencias.

Se dispone de pruebas crecientes acerca de que la utilización de ACO de ciclo ampliado o uso continuo resulta tan segura y eficaz como los regímenes de tipo cíclico (21/7) convencionales; además, las nuevas formulaciones pueden proporcionar ventajas significativas a las usuarias, debido a la reducción de los síntomas secundarios a la supresión hormonal para inducir el sangrado menstrual, requerida con los anteriores anovulatorios. La adecuada comunicación entre los especialistas y las mujeres resulta indispensable, y se aconsejan los enfoques centrados en la paciente para lograr que los resultados de la anticoncepción sean óptimos.

 Información adicional en www.siicsalud.com/dato/resiic.php/92716

12 - Efecto de la Histerectomía o del Sistema Intrauterino Liberador de Levonorgestrel sobre la Función Ovárica

Halmesmäki K, Hurskainen R, Paavonen J y colaboradores

Maturitas 57(3):279-285, Jul 2007

Aproximadamente un tercio de las mujeres presentan hemorragias menstruales abundantes durante sus años reproductivos. Hay diversas modalidades terapéuticas disponibles para la menorragia, de las cuales la histerectomía y el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (SIU-LNG) son las más efectivas.

La histerectomía puede alterar la función ovárica y provocar síntomas menopáusicos prematuramente. El SIU-LNG produce bajas concentraciones séricas de levonorgestrel (LNG) que tienen sólo un mínimo efecto sobre la función ovárica. Después del primer año de uso del SIU-LNG, aproximadamente el 85% de los ciclos menstruales son ovulatorios, y los efectos adversos sistémicos, raros. La reserva ovárica puede estimarse mediante la medición de las concentraciones séricas de FSH, de inhibina B o de la hormona anti-mülleriana y por el recuento folicular antral. Los folículos antrales secretan inhibina, una glucoproteína dimérica que refleja el recuento folicular antral.

El nivel sérico de inhibina B se considera un marcador directo de la reserva ovárica. La disminución de la concentración sérica de inhibina B precede el ascenso en el nivel sérico de FSH y es un marcador más sensible de envejecimiento ovárico que la FSH. El flujo sanguíneo estromal ovárico puede medirse por ecografía Doppler color con el índice de pulsatilidad (IP) o por ecografía Doppler tridimensional (3D) y el índice de vascularización (IV).

La influencia de la histerectomía y del SIU-LNG sobre la función ovárica no está aclarada. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto de ambos métodos sobre la función ovárica.

De 107 mujeres, de entre 35 y 49 años derivadas por menorragia al hospital universitario de Helsinki, Finlandia, entre noviembre de 1994 y 1997, 54 fueron asignadas al azar al grupo de histerectomía y 53 al grupo de SIU-LNG. Las mujeres menstruaban, habían completado el tamaño de su familia y fueron elegibles para histerectomía (sin ooforectomía). En la visita de aleatorización, las pacientes completaron un cuestionario que incluyó información sobre índice de masa corporal (IMC), hábito de fumar, cantidad de partos, método anticonceptivo y antecedentes sobre el uso de medicamentos.

El SIU-LNG se insertó durante la visita de aleatorización. La histerectomía se realizó por vía abdominal, vaginal o laparoscópica a criterio del médico tratante. Las consultas de seguimiento se realizaron a los 6 y 12 meses después del tratamiento.

Las concentraciones séricas de inhibina B se midieron al inicio, a los 6 y 12 meses por ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA). Las muestras de sangre iniciales se obtuvieron durante la fase folicular temprana (días 1-7 del ciclo) y las otras muestras durante las consultas de seguimiento. A fin de documentar el momento del ciclo, se midieron las concentraciones séricas de progesterona a los 6 y 12 meses. Se determinaron los niveles de FSH. El límite de detección de la inhibina B se estableció en 7 pg/ml. A las concentraciones de inhibina B entre 0.01 y 7 pg/ml se les dio un valor de 3.5 pg/ml. Los niveles superiores a 300 pg/ml se excluyeron del análisis. Se realizaron ecografías transvaginales (ETV) con medición del flujo sanguíneo ($n = 60$) por un ginecólogo ecografista experimentado, al inicio y al comienzo del ciclo a los 6 y 12 meses después del tratamiento. La ETV se efectuó entre las 10 y las 12 horas para reducir el efecto de la variación circadiana. La ecografía Doppler color se utilizó para obtener imágenes de los ovarios y de las arterias intraováricas y se obtuvo el IP.

Para el análisis estadístico, el IP se brindó como la media de los valores de las arterias derecha e izquierda ováricas e intraováricas. En casos de quistes ováricos unilaterales mayores de 3 cm, sólo se utilizó el valor del lado sin el quiste. La reproducibilidad del IP se evaluó en 10 pacientes mediante la medición de las variables 3 veces, a intervalos de 10 minutos.

En cuanto a la metodología estadística, las diferencias en las variables categóricas en las características iniciales se evaluaron por la prueba de chi cuadrado o la exacta de Fisher. Los cambios en las medidas de resultados con distribución normal entre los grupos se valoraron con la prueba de Student para variables independientes; mientras que las que no siguieron una distribución normal se evaluaron con la prueba de la U de Mann-Whitney. Los cambios en las mediciones repetidas dentro de los grupos se analizaron por la prueba de Wilcoxon. Para evaluar la asociación entre las variables de resultados (cambios en las concentraciones de inhibina B y cambio en el flujo de la arteria intraovárica) y las modalidades terapéuticas se empleó un modelo de regresión lineal múltiple ajustado por los niveles séricos de FSH, edad, IMC, ligadura de trompas y hábito de fumar. Se consideraron significativos valores de $p \leq 0.05$.

La media de la edad de las participantes en el grupo de histerectomía ($n = 54$) fue de 43.7 años y en el grupo de SIU-LNG ($n = 53$) de 43.3 años ($p = 0.51$). Las características iniciales (número de partos, IMC, ligadura de trompas, hábito de fumar, concentraciones de FSH e inhibina B e IP) fueron similares entre los grupos, excepto para los quistes ováricos > 3 cm, que fueron más frecuentes en el grupo de SIU-LNG ($p = 0.03$). Después de un año, 50 mujeres en el grupo de histerectomía se sometieron al procedimiento, 2 cancelaron la cirugía, a una se le insertó un SIU-LNG y la restante se perdió del seguimiento. Dos participantes (4%) fueron sometidas a ooforectomía bilateral y 4 (7%) utilizaron terapia de reemplazo hormonal con estrógenos. Cuatro mujeres (8%) tuvieron quistes ováricos y 3 presentaron una concentración sérica de progesterona superior a 14 nmol/l, indicativa de la fase lútea. En total, se incluyeron 46 personas en el análisis.

Luego de un año, el SIU-LNG permaneció en su sitio en 36 mujeres (68%) del grupo de SIU-LNG. Doce participantes (23%) fueron sometidas a histerectomía, incluidas 2 (4%) con ooforectomía bilateral. En total, 4 (8%) de las mujeres del grupo de histerectomía y ninguna del grupo de SIU-LNG utilizaron terapia de reemplazo

con estrógenos. Una participante fue sometida a ablación endometrial, en 3 se removió el SIU-LNG y una se perdió del seguimiento. Doce participantes (24%) presentaron quistes ováricos. Cuatro mujeres tuvieron una concentración sérica de progesterona superior a 14 nmol/l, indicativa de la fase lútea. En total, se incluyeron en el análisis 36 personas.

En el grupo de histerectomía ($n = 46$) los niveles séricos de inhibina B disminuyeron de 48.62 pg/ml al inicio a 25.78 pg/ml a los 6 meses y a 18.86 pg/ml a los 12 meses ($p = 0.02$ para los primeros 6 meses con respecto al inicio). En el grupo de SIU-LNG ($n = 36$) las concentraciones séricas de inhibina B disminuyeron de 55.10 pg/ml al inicio a 25.63 pg/ml a los 6 meses y a 14.52 pg/ml a los 12 meses ($p = 0.001$ para los primeros 6 meses comparado con el inicio).

Las mujeres cuyos niveles séricos de inhibina B se encontraron por debajo de 7 pg/ml al inicio ($n = 26$) tuvieron concentraciones séricas significativamente más elevadas de FSH ($p = 0.01$) y tendieron a fumar más a menudo ($p = 0.06$) que aquellas cuyos niveles séricos se encontraron por encima de 7 pg/ml. En el modelo de regresión lineal múltiple, la disminución en los niveles de inhibina B se asoció con la modalidad terapéutica ($p = 0.05$) y con la concentración de FSH ($p = 0.01$).

En el grupo de histerectomía, el IP de las arterias ováricas no cambió durante el seguimiento. Sin embargo, el IP de las arterias intraováricas disminuyó significativamente a los 6 y 12 meses en el grupo de histerectomía, lo cual no se observó en el grupo de SIU-LNG. Las mediciones pudieron realizarse con éxito en 28 participantes al inicio, en 20 a los 6 meses y en 13 a los 12 meses. Las mujeres en las que se obtuvieron las mediciones de IP con éxito al inicio, fueron de menor edad ($p = 0.04$) y tuvieron niveles séricos de inhibina B más altos ($p = 0.03$) que aquellas en quienes no se obtuvieron las mediciones de IP adecuadamente. El IP de las arterias intraováricas se redujo de 0.99 al inicio a 0.67 a los 6 meses y a 0.66 a los 12 meses ($p = 0.01$).

Entre las usuarias del SIU-LNG, el IP de las arterias ováricas no cambió. Se obtuvieron con éxito mediciones de las arterias intraováricas en 18 participantes al inicio, en 12 a los 6 meses y en 16 a los 12 meses. A los 6 meses, el IP de las arterias intraováricas aumentó de 0.91 al inicio a 1 ($p = 0.04$), pero este cambió no se evidenció a los 12 meses. El cambio en el IP de las arterias intraováricas difirió significativamente entre ambos grupos a los 6 meses ($p = 0.0001$) y a los 12 meses ($p = 0.004$). El análisis de regresión múltiple mostró una asociación significativa entre el cambio en el IP de las arterias intraováricas y la modalidad terapéutica ($p = 0.03$).

Comentan los autores que el suyo es el primer estudio aleatorizado y controlado que comparó los efectos de la histerectomía o del SIU-LNG sobre los niveles séricos de inhibina B y el flujo sanguíneo. Los resultados mostraron que el IP de las arterias intraováricas disminuyó en el grupo de histerectomía y que las concentraciones séricas de inhibina B se redujeron en ambos grupos. En el modelo de regresión lineal multivariado, la histerectomía explicó ambos cambios. Estos hallazgos indican que la histerectomía, pero no el SIU-LNG, alteró el flujo sanguíneo intraovárico, lo que puede empeorar la función ovárica.

El mecanismo que causa la alteración en la función ovárica luego de la histerectomía no está claro, pero el deterioro en el flujo sanguíneo de los ovarios podría ser la explicación. Esto está avalado por los hallazgos histológicos que muestran congestión y edema, con la consiguiente hiperplasia de las células estromales, engrosamiento de la túnica albugínea, disminución significativa en la reserva folicular y alteraciones endocrinas. Además de la modalidad terapéutica, las concentraciones séricas de FSH también explicaron la disminución en los niveles de inhibina B.

En conclusión, la histerectomía, pero no el dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel, altera el flujo sanguíneo intraovárico, que a su vez puede disminuir las concentraciones séricas de inhibina B y empeorar la función ovárica.

13 - Utilidad de la Exploración Pelviana Bimanual Previa a la Histerectomía Total Laparoscópica

Condous G, Van Calster B, Van Huffel S, Lam A

Journal of Minimally Invasive Gynecology 14(3):334-338, May 2007

Habitualmente, las mujeres que presentan síntomas ginecológicos son sometidas a exploración pelviana bimanual. Esto permite estimar el tamaño uterino, el estado de los anexos y la presencia de molestias pelvianas.

La exploración bimanual es más precisa para la evaluación del útero en comparación con la evaluación de los anexos. Se halló una correlación adecuada entre el tamaño uterino y la evaluación ecográfica prequirúrgica en mujeres con leiomiomas.

La evaluación prenatal de rutina incluye la estimación del tamaño uterino en términos de semanas de gestación. Se halló una correlación significativa entre edad gestacional hallada mediante exploración bimanual y ecografía. Existen datos sobre la correlación entre el cálculo bimanual del tamaño uterino y el peso uterino real. No obstante, no existen publicaciones respecto de la comparación entre la apreciación prequirúrgica del tamaño del útero, su estimación durante el acto quirúrgico y la pérdida sanguínea estimada.

El objetivo del presente estudio fue evaluar la existencia de una correlación entre el tamaño uterino estimado clínicamente, el tiempo transcurrido desde el inicio del acto quirúrgico y la pérdida de sangre en mujeres sometidas a histerectomía total laparoscópica. Esto permite definir la necesidad de efectuar una evaluación bimanual pelviana prequirúrgica ambulatoria en las mujeres que serán sometidas a histerectomía total laparoscópica.

Se llevó a cabo un estudio prospectivo observacional en el cual se incluyeron las mujeres que serían sometidas a una histerectomía total laparoscópica en el *Centre for Advanced Reproductive Endosurgery* de Sydney, Australia, desde mayo de 2005 hasta junio de 2006.

Todas recibieron exploración bimanual pelviana ambulatoria prequirúrgica. Dicha exploración fue realizada por el mismo médico de acuerdo con una técnica definida y luego de la obtención del consentimiento de la paciente. El tamaño uterino se registró en términos de semanas gestacionales. El tamaño estimado se comparó con el peso uterino en gramos en el momento de la evaluación histológica. Asimismo, se efectuó una comparación respecto del tiempo transcurrido desde el inicio de la cirugía, estimado en minutos, y de la pérdida de sangre, valorada en mililitros. Esta última se efectuó sobre la base de la estimación visual de pérdida sanguínea.

Participaron 75 mujeres de 34 a 71 años. La duración media de la operación fue 110 minutos, la pérdida media de sangre fue 80 mililitros y el tamaño medio uterino fue 181 gramos. Los diagnósticos histológicos incluyeron, en orden decreciente de frecuencia, leiomiomatosis, adenomiosis, endometriosis, poliposis endocervical y útero normal. La correlación observada entre la estimación clínica del tamaño uterino y la duración de la cirugía y la pérdida de sangre fue moderada. La correlación entre el tamaño estimado y el peso del útero fue muy fuerte. Las tres correlaciones se consideraron estadísticamente significativas.

A medida que aumentó el tamaño uterino, se incrementó la duración de la operación. Asimismo, a medida que aumentó el tamaño uterino clínicamente estimado, lo hicieron el peso uterino real y la pérdida sanguínea. No obstante, esto fue más significativo para los úteros de mayor tamaño estimado.

De acuerdo con los resultados del presente estudio, a medida que aumentó el tamaño uterino clínicamente calculado, se incrementó la duración de la cirugía y la pérdida de sangre. Este efecto positivo fue de mayor magnitud a medida que aumentó la estimación clínica del tamaño uterino.

Según los hallazgos, la exploración bimanual pelviana ambulatoria de las pacientes que serán sometidas a histerectomía total laparoscópica está justificada. Dicha exploración se lleva a cabo habitualmente para evaluar el tamaño del útero, detectar la presencia de masas en los anexos y de molestias pelvianas. Su utilidad

para evaluar los anexos, determinar la ubicación de un leiomioma y diferenciar la adenomatosis de la miomatosis es limitada. No obstante, es un método confiable para estimar el peso uterino real. La movilidad uterina y el índice de masa corporal son variables que influyen en la planificación de la histerectomía total laparoscópica. Dado que dichos factores no fueron evaluados en el presente trabajo, son necesarios estudios adicionales con dicho propósito.

La ecografía transvaginal es un método complementario a la exploración clínica que permite evaluar los anexos, la localización y magnitud de un leiomioma y la presencia de adenomiosis con mayor exactitud. Existen datos que apoyan su empleo en mujeres con dolor pelviano agudo y crónico y metrorragia anormal. La evaluación transvaginal brinda imágenes de alta resolución de los órganos pelvianos y aporta información confiable y reproducible. Asimismo, permite evaluar con exactitud los anexos y caracterizar la patología benigna o maligna allí ubicada.

La correlación entre el tamaño del útero estimado antes de la cirugía y la duración de la operación fue significativa. En cambio, la correlación entre el tamaño estimado del útero y el tamaño real y la pérdida de sangre fue moderada. A medida que aumentó el tamaño uterino estimado también aumentó la pérdida de sangre estimada y el peso uterino real. Existiría una relación al menos lineal entre la estimación clínica del tamaño uterino y la duración de la cirugía. De confirmarse, esto podría ayudar a calcular la duración de la histerectomía total laparoscópica según el tamaño uterino clínicamente estimado. Asimismo, permitiría calcular la pérdida de sangre y el riesgo de transfusión.

Si bien la estimación visual de la pérdida de sangre es inexacta, en el presente estudio se observó una asociación positiva entre dicha estimación y la valoración clínica del tamaño uterino. Según refieren los autores, la extrapolación de los resultados debe ser cautelosa. Cada laparoscopista debería correlacionar su estimación bimanual del tamaño uterino prequirúrgica con el tamaño uterino real.

La histerectomía total laparoscópica es una técnica eficiente, reproducible, segura y predecible. La duración y la pérdida de sangre estimada durante la cirugía se relacionan con el tamaño uterino calculado prequirúrgicamente mediante exploración clínica bimanual.

 Información adicional en www.sicisalud.com/dato/resiic.php/92736



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