

# Artículos distinguidos

*Amplias reseñas y trabajos de extensión convencional resumidos en una o dos páginas. Los textos se redactan en español en base a las pautas de estilo editorial de los Resúmenes SIIC que sintetizamos en los siguientes principios: objetividad, fidelidad a las opiniones de los autores, sin comentarios de los médicos especialistas que los redactan, brevedad y amenidad.*

## 1 - Estudio Aleatorizado Controlado de Entrevistas Motivacionales Domiciliarias Realizadas por Parteras para Ayudar a las Embarazadas Fumadoras a Abandonar o Disminuir el Consumo

Tappin D, Lumsden M, Gilmour W y colaboradores

Paediatric Epidemiology and Community Health Unit, Department of Child Health, Division of Developmental Medicine, University of Glasgow, Glasgow, Reino Unido

*[Randomised Controlled Trial of Home Based Motivational Interviewing by Midwives to Help Pregnant Smokers Quit or Cut Down]*

BMJ 331(7513):373-375, Ago 2005

*Se estudia la utilidad de las entrevistas motivacionales domiciliarias realizadas por parteras entrenadas para ayudar a las embarazadas fumadoras a abandonar el hábito.*

Según el Sistema Nacional de Salud del Reino Unido, las embarazadas que fuman deberían recibir asesoramiento y apoyo intensivo para abandonar el hábito.

Varios estudios han confirmado la efectividad de los programas para disminuir el consumo de tabaco y los casos de bajo peso al nacer. Sin embargo, no existen intervenciones convencionales, y la utilización del tratamiento de reemplazo con nicotina es discutible.

La entrevista motivacional constituye un estilo de asesoramiento individualizado diseñado para tratar adicciones.

El objetivo de este estudio aleatorizado controlado consistió en determinar si la tasa de abandono del hábito de fumar de las embarazadas aumenta con el empleo de una entrevista motivacional domiciliaria efectuada por parteras entrenadas.

### Métodos

Fueron seleccionadas para participar del estudio todas las embarazadas fumadoras con una edad gestacional < 24 semanas que se registraron en 2 hospitales de Glasgow. Entre el 1 de marzo de 2001 y el 31 de mayo de 2003 se incluyeron 351 mujeres en el grupo de intervención y 411 en el grupo control.

La designación fue realizada según la estratificación en 3 niveles de consumo de tabaco antes del embarazo (< 10, 10 a 20, > 20 cigarrillos por día [nivel de consumo]) y su disminución (fumaban la mitad o menos de la cantidad previa al embarazo al momento de registrarse [cambio]). El grupo de intervención y el grupo control eran similares en cuanto a sus características de base. Tanto las participantes como las parteras conocían el grupo al que habían sido asignadas.

Un especialista entrenó a las parteras para las entrevistas motivacionales durante 5 días, y luego 1 día por mes durante el estudio. Las parteras realizaron promoción de la salud y brindaron información acerca del hábito de fumar y el embarazo. A las mujeres del grupo de intervención se les ofrecieron de 2 a 5 visitas domiciliarias adicionales, de aproximadamente 30 minutos de duración, con la misma partera.

Se registró un total de 625 visitas domiciliarias. A través de una entrevista telefónica estructurada se estableció un resultado primario respecto del consumo (abandono, disminución, igual, aumento) luego de la visita prenatal de las 36 semanas. Esta información fue corroborada mediante la concentración de cotinina en muestras de sangre o de saliva. Se agregaron a las muestras de sangre de 290/351 (83%) embarazadas de término en el grupo de intervención y de 364/411 (89%) participantes del grupo control, muestras de saliva de 27 (8%) y 20 (5%) mujeres, respectivamente.

El abandono del hábito de fumar fue definido mediante el informe de la paciente y las concentraciones de cotinina sérica < 13.7 ng/ml o en saliva < 14.2 ng/ml. Se consideró como disminución del consumo de tabaco el informe de la paciente de haberlo llevado a la mitad, más los valores de cotinina correspondientes al 50% de los valores previos. El consumo se consideró igual, si así lo informaban las pacientes, a menos que los valores de cotinina fueran el doble de los previos. El aumento del consumo fue definido como una concentración de cotinina doble respecto de los valores al momento del registro, o por la comunicación de haber duplicado la cantidad consumida. Las 15/351 (4%) mujeres del grupo de intervención y las 14/411 (3%) del grupo control que fueron perdidas en el seguimiento quedaron incluidas en la categoría «igual». Las pacientes también fueron interrogadas acerca de la utilización de terapia de reemplazo con nicotina durante la gestación.

Los resultados secundarios fueron los intentos por abandonar y disminuir el consumo de tabaco durante el embarazo, los cambios en el compromiso de abandonarlo o disminuirlo, el peso al nacer y los costos de la atención en maternidad medidos como días de internación de la madre o del neonato, o de ambos, que estuvieron disponibles de 308/351 (88%) mujeres del grupo de intervención y de 378/411 (92%) del grupo control.

Se recolectaron datos de los eventos adversos como las intervenciones durante el embarazo, abortos, terminación del embarazo, parto pretérmino (< 37 semanas de gestación), muy bajo peso al nacer (< 1 500 g), muerte neonatal, parto asistido (fórceps o cesárea) e ingreso a la unidad de neonatología.

Mediante regresión logística múltiple se estimaron los *odds ratios* del abandono del consumo y de su aumento, que fueron ajustados por potenciales factores de confusión y las variables utilizadas en la estratificación. Se compararon las concentraciones medias de cotinina y los pesos promedio al nacer, y mediante regresión lineal múltiple se ajustó por los factores de confusión y las variables.

### Resultados

Un total de 625 entrevistas se llevaron a cabo en 259 (74%) mujeres del grupo de intervención; 97 participantes tuvieron una sola entrevista, 58 tuvieron 2, a 26 se les realizaron 3, 61 tuvieron 4, y 17, 5 o más. El tiempo medio de intervención fue de 56 (9-219) minutos.

Al comparar el grupo de intervención con el grupo control, no se observaron diferencias significativas en cuanto al cambio en el hábito de fumar para ninguna de las 3 variables de respuesta primaria (concentración de cotinina más cuestionario, concentración de cotinina únicamente, y sólo cuestionario), aunque los amplios intervalos de confianza indican que pudo existir alguna. Un número menor de mujeres del grupo de intervención comunicó que había aumentado el consumo de tabaco, y esto fue significativo para el resultado combinado y para el del cuestionario. Estos resultados se mantuvieron luego del ajuste por edad, nivel de privación, vida en pareja, hijos previos, el nivel de consumo de tabaco antes del embarazo y su disminución antes del ingreso al estudio. Tampoco se observó una diferencia significativa entre los grupos en las concentraciones de cotinina al momento de registrarse, en la mitad del embarazo o al final. La evaluación de los resultados secundarios tampoco demostró diferencias entre el grupo de intervención y el grupo control.

Por lo general, la terapia de reemplazo con nicotina no constituye una recomendación de rutina durante el embarazo. Sólo 2 de las 389 mujeres del grupo control emplearon terapia de reemplazo con nicotina, y una de ellas continuaba utilizándola en la última entrevista; ambas fumaban 15 cigarrillos por día. Cuatro de las 329 mujeres del grupo de intervención utilizaban terapia de reemplazo con nicotina, pero al momento de la última entrevista la habían interrumpido. Tres de ellas dejaron de fumar y 2 participaron de la intervención. Noventa y dos mujeres (26%) no pudieron ser convencidas de


participar en la intervención domiciliaria. No hubo diferencias significativas en el hábito de fumar al inicio, en el compromiso de abandonarlo o disminuirlo, ni en las variables de resultado (aunque las que no cumplieron tendieron a presentar concentraciones más bajas de cotinina). Se utilizaron los valores de las variables de resultado primarias para obtener una estimación del beneficio de recibir una entrevista motivacional, a diferencia de sólo recibir el ofrecimiento. La relación de tasas de abandono del hábito (intervención/control) en este análisis de cumplimiento fue de 1.07 (0.42 a 2.69) para el resultado combinado, 0.79 (0.41 a 1.53) para la cotinina sola y 0.87 (0.43 a 1.76) para el cuestionario solo –similares a los resultados del análisis por intención de tratar–. La disminución de la tasa de aumento del consumo de tabaco en las mujeres del grupo de intervención fue más acentuada en el análisis de cumplimiento: 0.36 (0.18 a 0.72) para el resultado combinado, 0.59 (0.24 a 1.49) para cotinina sola y 0.38 (0.19 a 0.77) para el cuestionario únicamente.

## Discusión

En este estudio, las entrevistas motivacionales domiciliarias realizadas por parteras no aumentaron significativamente el abandono del hábito de fumar en las embarazadas que aún continuaban fumando al momento de registrarse en la maternidad. Un número menor de mujeres en el grupo de intervención comunicó un aumento del consumo entre el momento en que se registraron y la última etapa del embarazo. Los autores sostienen que, dado que la nicotina se metaboliza más rápido durante la gestación y puesto que su vida media es más corta, es posible que las mujeres fumen en mayor medida al final del embarazo para mantener el mismo nivel de nicotina.

Sólo 19/411 (4.62%) participantes del grupo control abandonaron el consumo de tabaco. Según los autores, la mayoría de las mujeres que logran dejar de fumar por razones relacionadas con el embarazo probablemente lo hacen al momento de registrarse en la maternidad, lo que indica que este estudio pudo haber incluido fumadoras más dependientes. La media de peso de nacimiento de los hijos del grupo control (3 048 g) fue menor que la hallada en otros estudios (3 260 g), lo que sustenta esta afirmación.

Si bien el empleo del tratamiento de reemplazo con nicotina en el embarazo puede evitar la exposición a los teratógenos del humo del tabaco, los autores recomiendan examinar cuidadosamente la aceptabilidad, efectividad y los eventos adversos antes de indicarlo a las pacientes embarazadas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dat/dat046/05n14023.htm](http://www.siicsalud.com/dat/dat046/05n14023.htm)

## 2 - Fitoestrógenos y Riesgo de Cáncer de Mama: Revisión de la Literatura

Mokbel K, Gikas P

Department of Breast Surgery, St George's Hospital, Londres, Reino Unido

*[Phytoestrogens and the Risk of Breast Cancer: A Review of the Literature]*

International Journal of Fertility and Women's Medicine  
50(6):250-258, Nov 2005

*Aunque algunos estudios epidemiológicos han sugerido que la dieta rica en fitoestrógenos se acompaña de cierto efecto antineoplásico, se requiere mayor investigación para establecer con certeza si ofrecen algún beneficio en relación con el riesgo de cáncer de mama.*

Los fitoestrógenos son sustancias naturales de origen vegetal. Existen 3 clases principales: isoflavonas, cumestanos y lignanos. Las primeras se encuentran esencialmente en semillas de soja y sus productos derivados y son de gran interés biológico por su similitud con los estrógenos. Las más importantes son la genisteína y daidzeína. Los cumestanos se hallan en brotes de habas, mientras que los lignanos, como tales, no forman parte de la dieta habitual del ser humano.

El cáncer de mama es una de las neoplasias más frecuentes en el mundo occidental; sin embargo, la frecuencia de este tumor varía considerablemente de una región geográfica a otra. La edad, el antecedente familiar, el peso corporal, el número de embarazos, la concentración y el metabolismo hormonal, la exposición a radiación y la lactancia son algunos de los factores relacionados con el riesgo de cáncer de mama. Tal vez las distintas dietas en las diferentes poblaciones del mundo expliquen, en parte, la variación en la incidencia. En este artículo, los autores revisaron los trabajos que evaluaron la relación entre los fitoestrógenos de la dieta y el riesgo de cáncer de mama.

## Efecto antitumoral de los fitoestrógenos

### Isoflavonas

Las isoflavonas poseen una acción estrogénica débil y tal vez éste sea el mecanismo por el cual tengan un efecto antineoplásico. De hecho, al unirse a los receptores de estrógenos evitan la unión de estrógenos con mayor actividad biológica. Además, algunos estudios también revelaron que las isoflavonas modifican los niveles hormonales: por ejemplo, inducen una reducción en la concentración de estradiol en suero y disminuyen los niveles de las hormonas foliculoestimulante y luteinizante. Por lo tanto, el efecto antitumoral podría estar asociado con modificaciones en el metabolismo de los estrógenos.

Estudios experimentales mostraron que las isoflavonas inhiben el crecimiento de varios tipos celulares, dependientes e independientes de hormonas. Asimismo, *in vitro*, actúan como antioxidantes, inhiben la angiogénesis y estimulan la apoptosis de células de cáncer de mama, con lo cual, en teoría, reducirían la capacidad de diseminación de las células neoplásicas. Un grupo de estudio comprobó que las isoflavonas de soja suprimen la adhesión y la movilidad de células de cáncer de mama altamente invasivo. Asimismo, se observó que la genisteína induce apoptosis en células epiteliales de mamíferos.

Las investigaciones en animales sugirieron que los fitoestrógenos podrían desempeñar un papel antitumoral relevante. Por ejemplo, en ratas, las dietas ricas en soja se asocian con un efecto sobre el tamaño del tumor.

Por su parte, un estudio canadiense indicó que el aporte de isoflavonas después de la cirugía se acompañaría de una disminución del crecimiento de las células tumorales. No obstante, estos resultados alentadores no fueron homogéneos en todos los trabajos, un fenómeno que manifiesta la importancia de la estandarización de los modelos animales cuando se estudia el posible efecto antitumoral de los fitoestrógenos.

En cambio, los trabajos que tuvieron en cuenta las diferencias geográficas coinciden en que las isoflavonas de la dieta tendrían un efecto protector sobre el cáncer de mama. Las mujeres de países occidentales que ingieren cantidades elevadas de derivados de soja tienen una incidencia más baja de esta neoplasia. Tres de 10 investigaciones epidemiológicas de casos y controles encontraron que el efecto protector se limitaba a mujeres premenopáusicas y cuando la ingesta de soja era muy frecuente; otro trabajo halló una relación similar en adolescentes y en mujeres de más edad. La mayoría, sin embargo, no encontró un beneficio sustancial. La desventaja principal de estos estudios se relaciona con la metodología empleada para cuantificar la ingesta de soja, dado que los cuestionarios por lo general no permiten estimar con precisión el contenido verdadero en los alimentos.

Cuatro de 8 trabajos prospectivos hallaron una leve disminución en la frecuencia de cáncer de mama en mujeres que ingerían cantidades elevadas de soja (como fuente de isoflavonas); pero en ningún caso se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. En un estudio se determinó el efecto del aporte de soja sobre los niveles de estrógenos en mujeres posmenopáusicas, pero no encontró una disminución sustancial de la concentración hormonal. Otra investigación tampoco halló modificaciones sobre el ciclo menstrual o la concentración sérica de hormonas en mujeres premenopáusicas.

Por su parte, en otro trabajo tampoco se observó una diferencia considerable sobre la densidad mamográfica entre el grupo control y las mujeres con mayor consumo de soja. Asimismo, un estudio *in vitro* reveló que el cociente entre apoptosis y mitosis en tejido neoplásico no difería significativamente antes y después del aporte de isoflavonas. Un estudio reciente analizó si el aporte de soja puede

ayudar en el tratamiento de los síntomas climatéricos en mujeres tratadas por cáncer de mama. En el trabajo no se encontraron diferencias significativas en el puntaje sintomático o en la calidad de vida entre los grupos tratados y no tratados.

Dos estudios prospectivos evaluaron la relación entre la excreción urinaria de isoflavonas y el riesgo de cáncer de mama; uno de ellos demostró una disminución leve, no significativa, de la probabilidad de la neoplasia. Debe destacarse que en el otro trabajo todas las isoflavonas medidas se asociaron con mayor riesgo de cáncer de mama.

### Lignanos

Los precursores de los lignanos mamíferos se encuentran en alimentos ricos en fibras. Se metabolizan en el intestino del ser humano y producen los fitoestrógenos, la enterolactona y el enterodiol. Los resultados *in vitro* y en animales fueron contradictorios. Un estudio reveló que los lignanos y el tamoxifeno, usados aisladamente o en combinación, podrían reducir la adhesión, invasión y migración de células de cáncer de mama. Otra investigación en ratas sugirió que las semillas de lino podrían inhibir el crecimiento y las metástasis de cáncer de mama sin expresión de receptores de estrógenos. Sin embargo, los resultados no han sido homogéneos en todos los trabajos.

Un análisis conjunto de 8 estudios epidemiológicos encontró una reducción marginal en el riesgo de cáncer en asociación con el consumo elevado de lignanos. Asimismo, 6 de 7 ensayos de casos y controles hallaron una reducción del riesgo, aunque sólo en mujeres premenopáusicas y en relación con tumores sin expresión de receptores para estrógenos. La limitación principal de estos trabajos se asocia con que la concentración de lignanos se determinó después de la aparición de la enfermedad, con lo cual la interpretación de los resultados se complica considerablemente.

Un grupo evaluó en forma retrospectiva la relación entre los niveles séricos de lignanos y la frecuencia de cáncer de mama en mujeres con quistes palpables; en el trabajo se confirmó un efecto protector. Una investigación aleatorizada, a doble ciego y controlada con placebo demostró una disminución en la expresión de c-erb-b2 y mayor índice de apoptosis en mujeres con cáncer de mama de diagnóstico reciente, asignadas a una dieta rica en semillas de lino en comparación con las que recibieron placebo. Los resultados sugieren que este componente de la dieta podría inducir una supresión del crecimiento tumoral en pacientes con la neoplasia. Por el contrario, 2 trabajos prospectivos no pudieron demostrar un efecto protector de los lignanos en la aparición de cáncer de mama.

### Posible efecto carcinogénico de los fitoestrógenos

La información en conjunto parece indicar que los fitoestrógenos se asocian con un efecto protector sobre la aparición de cáncer de mama. No obstante, no debe olvidarse que estos compuestos tienen efecto estrogénico sustancial *in vitro* e *in vivo* y la exposición a estrógenos a lo largo de la vida ejerce una influencia decisiva sobre el riesgo de cáncer de mama. Por lo tanto, por el momento es difícil explicar el efecto protector que se le atribuye a estos compuestos.

### Discusión

Los fitoestrógenos son estrógenos no esteroideos que motivan gran interés biológico por su posible efecto antitumoral. Estos compuestos que incluyen, entre otros, a isoflavonas y lignanos están ampliamente distribuidos en el reino vegetal y ejercen numerosas funciones hormonales y no hormonales en modelos animales y experimentales.

La información en conjunto sugirió que las dietas ricas en fitoestrógenos podrían cumplir un papel fisiológico y algunos estudios preliminares en seres humanos indicaron que ejercerían una influencia decisiva en ciertas enfermedades dependientes de hormonas. Sin embargo, su efecto biológico es complejo y está determinado por la combinación de numerosos factores, entre ellos, el tipo de compuesto, la línea celular que se emplea en la investigación y la especie evaluada.

El efecto antitumoral que se les atribuye dependería esencialmente de su unión a los receptores de estrógenos, con lo cual se impide la acción de estrógenos más fuertes. De hecho, su estructura tiene cierta semejanza con el tamoxifeno, una droga antiestrogénica. El efecto antioxidante, antiproliferativo, antiangiogénico y proapop-

tótico, en cambio, no parece relacionarse con los receptores de estrógenos. Asimismo, es posible que el metabolismo diferencial de los fitoestrógenos, por las bacterias intestinales, explique en parte las diferencias en las actividades biológicas de un individuo a otro. De hecho, se ha observado que sólo del 30% al 50% de la población humana puede transformar daidzeína en ecudol.

Un total de 19 trabajos evaluaron el efecto antitumoral de las isoflavonas; 9 de ellos fueron de diseño prospectivo y ninguno encontró un beneficio significativo en términos de reducción del riesgo de cáncer de mama. Los 10 estudios restantes de casos y controles sugirieron cierto efecto protector aunque limitado a mujeres que consumen elevadas cantidades de soja desde edades tempranas de la vida.

Cabe destacar, sin embargo, que la mayoría de estas investigaciones se realizó en poblaciones asiáticas que naturalmente consumen cantidades elevadas de estos compuestos. Otro hecho que debe tenerse en cuenta es que se incluyeron mujeres sanas; por lo tanto, se desconoce la verdadera influencia del consumo elevado en pacientes con alto riesgo de presentar cáncer de mama (neoplasia anterior o predisposición genética particular). Seis estudios determinaron la excreción urinaria de isoflavonas en relación con la probabilidad de aparición de esta neoplasia; no obstante, sólo 2 fueron prospectivos: uno encontró una disminución no significativa del riesgo, mientras que el otro detectó un aumento de la probabilidad de padecer la neoplasia.

### Conclusión

Once trabajos estudiaron el posible efecto antitumoral de los lignanos sobre el riesgo de cáncer de mama: cuatro de ellos fueron prospectivos, dos no encontraron beneficio sustancial, uno mostró una reducción del riesgo en asociación con el aumento de la concentración sérica de enterolactona y el cuarto demostró una menor expresión del marcador tumoral de cáncer de mama en relación con la mayor excreción urinaria de lignanos.

En conjunto, señalan los autores, 29 de 30 estudios epidemiológicos no sugirieron mayor riesgo de la neoplasia en las mujeres que ingieren grandes cantidades de estos compuestos. En coincidencia, la soja se consume desde hace varios siglos y la exposición prolongada parece ser segura. No obstante, para poder establecer conclusiones definitivas se requieren más investigaciones a nivel celular, tisular y orgánico con cada uno de los compuestos en particular.

También son necesarios trabajos a largo plazo en animales con preparados de fitoestrógenos bien caracterizados y estandarizados para determinar con precisión los posibles beneficios y efectos adversos. Los ensayos farmacológicos son necesarios para establecer qué compuestos de la dieta son bien absorbidos y qué cantidades son suficientes para que se produzcan efectos biológicos favorables. Por último, una vez que se descarte por completo la posibilidad de una acción desfavorable deberán realizarse estudios clínicos a largo plazo para confirmar los beneficios en el ser humano y, en particular, para establecer definitivamente si se asocian o no con disminución del riesgo de cáncer. Por el momento, la información en conjunto no parece avalar la teoría de que la ingesta de fitoestrógenos influya significativamente en este sentido.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06710007.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06710007.htm)



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

### 3 - Efecto del Suplemento con Vitamina E junto con la Terapia de Reemplazo Hormonal o sin ella sobre los Marcadores Circulatorios de la Inflamación en Mujeres Posmenopáusicas

Khan N, Adams-Huet B, Carr B y colaboradores

Division of Reproductive Endocrinology and Infertility, Department of Obstetrics and Gynecology, Center for Mineral Metabolism and Clinical Research, Department of Internal Medicine, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, EE.UU.

*[Effect of Vitamin E Supplementation with and without Hormone Therapy on Circulatory Inflammatory Markers in Postmenopausal Women]*

**Fertility and Sterility** 85(3):667-673, Mar 2006

*El suplemento con 400 UI/d de vitamina E en mujeres posmenopáusicas tratadas con estrógenos con progestágenos o sin ellos no parece tener efectos significativos sobre los marcadores de la inflamación.*

En los EE.UU., la enfermedad cardiovascular (CV) constituye una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en mujeres. El estudio *Women's Health Initiative* (WHI) realizado en pacientes posmenopáusicas mostró un incremento de la tasa de eventos tromboembólicos y CV con terapia de reemplazo hormonal (TRH) con estrógenos equinos conjugados (EEC) por vía oral y acetato de medroxiprogesterona (AMP) luego de una media de 5.2 años. Estos resultados estuvieron en contraposición con los de estudios previos en los que la TRH parecía tener un efecto cardioprotector y provocar la mejoría del perfil lipídico.

La inflamación y el estrés oxidativo son mecanismos conocidos de lesión CV. En las mujeres posmenopáusicas se observó un incremento del riesgo CV en relación con los marcadores inflamatorios circulantes como la proteína C-reactiva (PCR) y la interleuquina 6 (IL-6). En mujeres aparentemente sanas con perfiles lipídicos normales, la PCR es uno de los predictores independientes más fuertes de mortalidad CV e infarto de miocardio. Tanto la terapia de reemplazo con estrógenos en mujeres posmenopáusicas como la TRH combinada parecen afectar los marcadores de la inflamación. Muchos estudios han demostrado un aumento de los niveles de PCR en mujeres tratadas con TRH y con terapia de reemplazo con estrógenos, lo que podría explicar el incremento de los eventos CV asociados con ambos tratamientos.

Por otro lado, se ha observado una relación entre los bajos niveles de vitamina E (alfa-tocoferol) y el incremento del riesgo de enfermedad CV, mientras que los niveles superiores de vitamina E parecen ser protectores. El suplemento con altas dosis de esta vitamina (600 UI/d y 1 200 UI/d) tiene efectos antiinflamatorios significativos: reduce los niveles de marcadores inflamatorios como IL-6, IL-1beta, PCR y factor de necrosis tumoral alfa (FNT-alfa).

Los autores realizaron un estudio para examinar el efecto de la vitamina E (400 UI/d) junto con TRH o con estrógenos sobre los marcadores de la inflamación en mujeres posmenopáusicas. La hipótesis planteada era que la vitamina E podría inhibir el aumento de los marcadores inflamatorios inducido por la TRH con reducción de los efectos cardíacos adversos.

Las participantes fueron 75 mujeres posmenopáusicas quienes, luego de un período de 4 semanas de suplemento con vitamina E, fueron asignadas al azar a 3 grupos de tratamiento: vitamina E + placebo, vitamina E + EEC y vitamina E + EEC y AMP. Para evaluar los marcadores de la inflamación se tomaron muestras de suero a intervalos preestablecidos. Los marcadores evaluados fueron: PCR, FNT-alfa, IL-1, IL-6, proteína quimiotáctica de monocitos tipo 1 (MCP1), inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) e isoprostanos.

#### Materiales y métodos

El estudio, realizado en Dallas, EE.UU., fue de diseño aleatorizado y a doble ciego. En total, 75 mujeres de entre 40 y 65 años con menopausia natural o quirúrgica de más de un año de duración completaron las 12 semanas de estudio. Las participantes debían presentar niveles de hormona foliculoestimulante (FSH)  $\geq 30$  mUI/ml

y de estradiol sérico  $\leq 30$  pg/ml. Además, durante o antes de los 3 meses de estudio no podían recibir suplementos con vitaminas, estrógenos, progestágenos o glucocorticoides.

Los criterios de exclusión comprendieron: infarto de miocardio, tromboembolismo, enfermedad coronaria, ictus, enfermedad renal o hepática crónica, hiperplasia endometrial o cáncer de endometrio, cáncer de mama, enfermedad vesicular o tabaquismo.

En la primera fase del estudio todas las mujeres recibieron 400 UI de vitamina E durante las primeras 4 semanas y se evaluaron las modificaciones de los marcadores de la inflamación en respuesta a este suplemento. En la segunda fase del estudio, las pacientes fueron asignadas en forma aleatoria a uno de los 3 grupos. Entre la semana 4 (TRH inicial) y la semana 12 (8 semanas de TRH), las participantes continuaron con 400 UI/d de vitamina E más placebo (grupo 1), 0.625 mg de EEC (grupo 2) o 0.625 mg de EEC + 2.5 mg de AMP (grupo 3).

Se tomaron muestras séricas al inicio y luego de cada período de tratamiento. Se midieron los niveles de FSH, 17 beta-estradiol, PCR, IL-1beta, IL-6, FNT-alfa, PAI-1, MCP1 y de vitamina E.

#### Resultados

La distribución étnica de las participantes fue la siguiente: 59 mujeres de raza blanca, 8 hispanas y 7 afroamericanas. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de estudio respecto de la media de edad (54.7 años en el grupo EEC/progesterona y 57.5 años en el grupo que recibió sólo vitamina E), la mediana del peso (67 kg en el grupo tratado con estrógenos y 74 kg en el que recibió vitamina E), el índice de masa corporal (entre 26 y 28 kg/m<sup>2</sup>) y la estatura (entre 160 y 162.5 cm).

Durante las primeras 4 semanas, el tratamiento con vitamina E produjo incrementos significativos de los niveles séricos. El grupo con placebo y el que recibió EEC mostraron reducciones leves pero estadísticamente significativas entre la semana 4 y la semana 12. No obstante, los niveles de vitamina E permanecieron sustancialmente elevados durante todo el estudio. En el mismo período, los niveles de PCR permanecieron inalterados. Luego de las 4 semanas con vitamina E, los niveles de IL-6 presentaron un aumento significativo pero reducido (23%). No se observaron modificaciones significativas respecto de los niveles de IL-1, FNT-alfa, MCP1, PAI-1 o isoprostanos con 400 UI/d de vitamina E durante 4 semanas. Los autores infieren que el tratamiento con 400 UI/d de vitamina E en mujeres posmenopáusicas no parece afectar en forma sustancial los niveles de los marcadores de la inflamación luego de 4 semanas. Además, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con vitamina E + placebo, vitamina E + EEC o vitamina E + EEC y AMP en ninguno de los marcadores de la inflamación luego de 8 semanas más de tratamiento. No se detectaron aumentos significativos de los niveles de PCR con el agregado de EEC durante 8 semanas. Los autores señalan que esto podría deberse a la atenuación del aumento de la PCR relacionado con la terapia con estrógenos debido al tratamiento con vitamina E. Por el contrario, luego de 8 semanas con EEC y AMP, los niveles de PCR presentaron un incremento estadísticamente significativo; según los expertos, el aumento de la PCR por la TRH no parece atenuarse de manera sustancial con el tratamiento con vitamina E.

#### Discusión

Los eventos ateroscleróticos como la enfermedad coronaria y el ictus pueden presentarse en ausencia de los factores de riesgo CV tradicionales, al menos en un tercio de los casos. Por ello, se ha intentado encontrar otros predictores de riesgo CV. Existen pruebas que señalan el papel de la inflamación en la patogenia de eventos cardíacos agudos, por lo que los marcadores proinflamatorios podrían ser útiles para predecirlos.

Los resultados de estudios previos –de laboratorio, retrospectivos y de casos y controles– mostraron un probable papel cardioprotector de los estrógenos en mujeres posmenopáusicas, con la consiguiente reducción del riesgo de enfermedad cardíaca. Esto, sin embargo, fue cuestionado luego de investigaciones más recientes bien diseñadas, que mostraron resultados opuestos. Algunos estudios comunicaron un efecto cardioprotector con el suplemento con vitamina E; no obstante, un metaanálisis reciente sugirió que la vitamina E en dosis elevadas ( $\geq 400$  UI/d) podría asociarse con aumento de la



mortalidad. Además, el estudio aleatorizado y controlado *Women's Angiographic Vitamin and Estrogen (WAVE)* no mostró mejoría de los hallazgos coronarios angiográficos en mujeres que recibieron vitamina C y E junto con TRH en comparación con placebo. Estos resultados redujeron el interés por los beneficios antioxidantes potenciales de la vitamina E.

En el presente estudio, los autores observaron un aumento de los niveles de vitamina E luego de las 4 semanas de suplemento (tal como se esperaba) y después de las 8 semanas adicionales de vitamina E y TRH o placebo, lo que confirma la adhesión de las participantes.

La terapia de reemplazo con estrógenos por vía oral o transdérmica no parece afectar los niveles endógenos de vitamina E. Este estudio demostró que la TRH no afecta el aumento de los niveles de vitamina E secundarios al suplemento.

Según los autores, el efecto clínico/biológico de 400 UI/d de vitamina E en la reducción de los marcadores de la inflamación fue leve. Los niveles de PCR no aumentaron en forma significativa con el agregado de la terapia de reemplazo con estrógenos al tratamiento con vitamina E. No obstante, la vitamina no atenuó la elevación de PCR inducida por la TRH.

Los autores reconocen que el empleo de mayores dosis de vitamina E no parece justificarse dado el aparente incremento de la mortalidad observado con el suplemento con este agente en altas dosis. Se advierte una discrepancia aparente entre el aumento de los niveles plasmáticos de PCR y la reducción o ausencia de modificación de otros marcadores inflamatorios en mujeres tratadas con TRH, probablemente por la activación hepática de la PCR. En el presente estudio no se observaron efectos significativos de la TRH combinada o del reemplazo con estrógenos sobre un número de otros factores inflamatorios.

Los autores concluyen que el suplemento con 400 UI/d de vitamina E y la TRH no parecen tener un efecto relevante sobre los marcadores de la inflamación.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06711001.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06711001.htm)

#### 4 - Insomnio en la Menopausia y Perimenopausia. Características Clínicas y Opciones Terapéuticas

Soares C

Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, McMaster University, Hamilton, Canadá

[*Insônia na Menopausa e Perimenopausa - Características Clínicas e Opções Terapêuticas*]

Revista de Psiquiatria Clínica 33(2):103-109, 2006

*Estudio de revisión acerca de los factores clínicos y hormonales que contribuyen a la aparición de insomnio durante la perimenopausia y la posmenopausia.*

En general, el insomnio se observa en todas las fases de la vida adulta. Estudios epidemiológicos sugieren que cerca del 15% de la población padece insomnio crónico; en tanto que 20% a 40% presentan síntomas de insomnio de manera intermitente. Las mujeres muestran un riesgo significativamente mayor para los cuadros de insomnio (30% a 40% más frecuentes que entre los varones). Entre otros factores se sugiere que la elevada frecuencia de comorbilidad psiquiátrica para trastornos afectivos y de ansiedad también contribuye a la aparición de esta afección en las mujeres. Los períodos de intensa fluctuación o variabilidad hormonal, observados durante la vida reproductiva femenina, también parecen afectar los patrones de sueño en este grupo.

Los trastornos del sueño constituyen una molestia frecuente entre las mujeres menopáusicas y entre sus causas posibles se destacan los síntomas vasomotores (sofocos, sudoración nocturna), la presencia

de cuadros depresivos, los trastornos respiratorios, o ambos y, además, cuadros de dolor crónico.

#### Aspectos neuroendocrinos del insomnio

El eje hipotalámico-hipofisario-gonadal (HHG) parece ejercer un papel modulador sobre los neuroesteroides y los neurotransmisores ligados al control del estado de ánimo y del sueño, como la serotonina, el ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la melatonina, además de influir en estos sistemas por medio de interrelaciones con el eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS).

Por ejemplo, los individuos que reciben corticosteroides sintéticos para el tratamiento de diversas enfermedades clínicas suelen presentar mayor riesgo para la aparición de síntomas depresivos y de alteraciones del sueño. Por otra parte, el empleo de agentes bloqueantes de la síntesis de glucocorticoides puede revertir estos síntomas.

Las variaciones en los niveles de hormonas gonadales también influyen en el eje HHS; por lo tanto, la diferencia en los niveles de estrógenos durante la transición menopáusica también produce efectos en la respuesta del estado de ánimo al estrés, que precipita síntomas depresivos y trastornos del sueño.

Las variaciones en los niveles estrogénicos y de progestágenos de la transición menopáusica pueden afectar el posible efecto similar barbitúrico, ejercido por los esteroides gonadales sobre los receptores GABA; este fenómeno interrumpiría el equilibrio hormonal y facilitaría la aparición de trastornos del sueño en este período de inestabilidad hormonal.

#### Trastornos respiratorios del sueño

Los trastornos respiratorios contribuyen al empeoramiento de la calidad del sueño durante la perimenopausia y, principalmente, en la posmenopausia. En esta etapa, las mujeres presentan mayor riesgo de apnea del sueño cuando no utilizan terapia de reemplazo hormonal, en comparación con quienes que sí la reciben o con las mujeres en la premenopausia.

Los cambios en los niveles de progesterona y el aumento de peso también pueden contribuir a la mayor aparición de trastornos respiratorios en la menopausia, pero no determinan la presencia de estos cuadros.

#### Síntomas vasomotores e insomnio

Alrededor del 50% al 70% de las mujeres presentan síntomas vasomotores (sofocos, calores nocturnos) durante la transición menopáusica. Los sofocos son sensaciones transitorias de disipación de calor a través de la piel, seguidas de sudoración, palpitaciones, náuseas, mareos, dolores de cabeza y alteraciones del sueño. Los calores nocturnos constituyen una causa común de insomnio en las mujeres en la menopausia, aunque muchas no perciben su aparición o pueden controlarlos mejor.

Las alteraciones en los niveles de estrógenos debido al descenso de la función ovárica son importantes, pero no suficientes para presentar síntomas vasomotores. El control termorregulador se efectúa a través de un centro hipotalámico que permite mantener la temperatura corporal dentro de la zona "termoneutra". Se considera que durante la transición menopáusica hay un mayor estímulo del sistema simpático a través de los receptores beta-2-adrenérgicos y que esta activación sería responsable de la reducción de la zona termoneutra; así, los síntomas vasomotores aparecerían en respuesta a leves variaciones de la temperatura corporal.

Los estudios de parámetros subjetivos del sueño indican una asociación significativa entre los calores nocturnos y los trastornos del sueño. Diversos instrumentos o cuestionarios se han utilizado para la caracterización de los síntomas de insomnio en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas y para la valoración de los cambios en respuesta a la terapia hormonal. Se destaca la escala de insomnio del *Women's Health Initiative (WHI)*, validada y utilizada en 2 estudios de mujeres posmenopáusicas que presentaban calores nocturnos e insomnio y que recibieron tratamiento con estrógenos o placebo. Otro instrumento es el *Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire*, empleado en estudios de terapia hormonal (por ejemplo, estradiol + acetato de noretindrona) en pacientes con insomnio y síntomas vasomotores o en investigaciones de terapia hormonal comparada con antidepresivos en el tratamiento de las mujeres menopáusicas con síntomas depresivos, vasomotores e insomnio.

### Terapia hormonal

Durante varias décadas, el uso de las terapias hormonales se consideró el método de referencia para tratar diversos síntomas vasomotores y trastornos del sueño en la perimenopausia y posmenopausia. Sin embargo, desde la publicación de los principales resultados del WHI, pacientes y médicos se volvieron más reacios a utilizar terapias con estrógenos en el largo plazo, en particular en mujeres que ya presentan mayor riesgo de trastornos cardiovasculares o de cáncer de mama. De esta manera, se incrementó la búsqueda de terapias no hormonales para el tratamiento de los síntomas, como fármacos no controlados, antidepresivos o terapias del comportamiento.

La mayoría de las investigaciones con terapias hormonales no presentó efecto positivo sobre los parámetros objetivos del sueño en mujeres con insomnio en la perimenopausia y en la posmenopausia, y los estudios con resultados positivos –y muestras reducidas– se limitan a parámetros subjetivos del sueño.

Respecto del tratamiento de los trastornos respiratorios del sueño durante la menopausia, hay pocos estudios en la literatura y sus resultados no son concluyentes. En un trabajo pequeño, el uso de medroxiprogesterona fue más efectivo que el placebo para la reducción de los síntomas de apnea. Otros estudios incluyeron diversas combinaciones de estrógenos y progestágenos y sólo indicaron una reducción leve de los síntomas respiratorios del sueño durante la menopausia.

### Terapias no hormonales

#### Técnicas cognitivas y del comportamiento (TCC)

Su utilización produce cambios objetivos y subjetivos en el patrón y la calidad del sueño de adultos con insomnio. Son tan efectivas como el uso de fármacos en el tratamiento a corto plazo en poblaciones adultas y ancianas; además, brindan mayores ventajas en el largo plazo en el mantenimiento de la mejoría de estos pacientes.

Sin embargo, el empleo de las TCC no ha sido evaluado de manera sistemática en las mujeres en la perimenopausia o posmenopausia. Además de orientaciones sobre higiene del sueño, las TCC incluyen el control del estímulo y de la restricción del sueño entre sus modalidades de mayor efectividad comprobada en el tratamiento del insomnio.

#### Terapias alternativas/complementarias

Algunas hierbas farmacológicas presentan propiedades sedantes además de causar mejoría en los síntomas menopáusicos. El cohosh negro (*Cimicifuga racemosa*) tiene eficacia comprobada en el tratamiento de los síntomas vasomotores, además de promover mejoría leve del sueño.

La valeriana (*Valeriana officinalis*) también cuenta con propiedades sedativas, comprobadas en ensayos clínicos y controlados con placebo. Asimismo, la manzanilla (*Matricaria recutita*) y la pasiflora (*Passiflora incarnata*) se encuentran entre los productos naturales sedativos, aunque no se realizaron estudios controlados para comprobar su eficacia clínica.

#### Nuevos agentes hipnóticos

El ramelteon es un agonista de los receptores de melatonina (MT<sub>1</sub>, 2 y 3) con propiedades sedativas/hipnóticas. Su uso ha sido aprobado recientemente en los EE.UU. como fármaco para el insomnio, exento de prescripción obligatoria. El indiplon es un nuevo agente sedativo/hipnótico con alta afinidad por los receptores GABA-A alfa 1; ha sido probado en diversos estudios clínicos con dos formulaciones distintas y buen potencial hipnótico.

#### Agentes no benzodiazepínicos

Entre los agonistas de los receptores no benzodiazepínicos (*Z-compounds*) se destacan el zolpidem, el zaleplón y la eszopiclona. A diferencia de los benzodiazepínicos, estos agentes hipnóticos actúan en unidades específicas de los receptores GABA-A, lo que explica su eficacia clínica y el bajo riesgo de adicción o abuso. Estos agentes poseen vida media relativamente corta y duración intermedia de 4 a 8 horas, características que resultan en buena eficacia clínica con efecto limitado sobre los aspectos cognitivos o psicomotores al día siguiente.

### Benzodiazepínicos y antidepresivos

Los benzodiazepínicos (flurazepam, lorazepam, temazepam, clonazepam) son frecuentemente utilizados para el tratamiento del insomnio por sus propiedades agonistas de los receptores GABA-A, dado que aumentan su potencial inhibitorio.

A pesar de su eficacia en el tratamiento a corto plazo, suelen presentar efectos residuales cognitivos y psicomotores al día siguiente. Además, se han relacionado con mayor riesgo de abuso, adicción e insomnio de rebote.

Por su parte, los antidepresivos han sido utilizados en las últimas décadas como agentes sedativo-hipnóticos, a pesar de causar efecto "activador" en algunos pacientes. Entre los agentes con mayor potencial sedativo se encuentran la mirtazapina y la nefazodona (antagonistas 5-HT<sub>2</sub>). La trazodona es un inhibidor leve de la recaptación serotoninérgica, muy utilizado como agente hipnótico; sin embargo, su eficacia no ha sido comprobada en estudios con muestras clínicas significativas y puede causar efectos colaterales graves, como hipotensión ortostática y riesgos cardiovasculares. En general, los antidepresivos no presentan buena relación riesgo-beneficio como primera elección en el tratamiento del insomnio; sin embargo, su empleo puede beneficiar a los pacientes que presentan otros cuadros asociados al insomnio, como síntomas depresivos, vasomotores o dolor crónico.

### Conclusiones

La presencia de insomnio durante la transición menopáusica y en la posmenopausia afecta significativamente el desempeño social y la calidad de vida de las mujeres. Los trastornos del sueño en ese período pueden agravarse por la presencia de calores nocturnos o síntomas depresivos, pero también aparecen en su ausencia. Estudios con terapias hormonales sugieren la mejoría subjetiva del sueño y del bienestar en las mujeres sintomáticas. Otros tratamientos presentan eficacia comprobada para el manejo del insomnio y pueden utilizarse en esta etapa, como los hipnóticos no benzodiazepínicos y las TCC. Algunos tratamientos alternativos también pueden mejorar las manifestaciones del insomnio, principalmente con el alivio de los síntomas vasomotores.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat049/06802006.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat049/06802006.htm)

## 5 - Complicaciones Obstétricas en el Síndrome de Marfán

Drenthen W, Pieper P, Meijboom L y colaboradores

Department of Cardiology, University Medical Center Groningen, Groningen; Department of Cardiology, Academic Medical Center, Amsterdam, Países Bajos

[Obstetric Complications in Marfan Syndrome]

International Journal of Cardiology 110(1):53-59, Jun 2006

*A las mujeres con síndrome de Marfán se les debería alertar del riesgo del 1% de disección aórtica u otras complicaciones graves, como la endocarditis o la insuficiencia cardíaca congestiva durante el embarazo.*

El síndrome de Marfán es una alteración del tejido conectivo heredada con carácter autosómico dominante; la incidencia estimada es de aproximadamente 1/5 000 recién nacidos, de los cuales entre el 25% y el 30% representan mutaciones nuevas. El embarazo incrementa el riesgo de disección aórtica en las mujeres que presentan este síndrome, y la información respecto de las complicaciones obstétricas y neonatales durante esta etapa es escasa.

El objetivo principal del presente estudio fue informar la evolución materna y neonatal en un grupo de mujeres con síndrome de Marfán. Además, la hipótesis de los autores fue que la estrategia médica en estas pacientes, con diagnóstico de síndrome de Marfán previo al

embarazo, es diferente de la utilizada en las mujeres en quienes se diagnostica después de la gestación.

### Material y métodos

A través de un registro nacional de pacientes adultos con enfermedades congénitas (CONCOR) fundado por la *Netherlands Heart Foundation* y el *Interuniversity Cardiology Institute of the Netherlands*, se identificaron 122 mujeres con diagnóstico de síndrome de Marfán. Además de la ya existente en la base de datos, se recabó información personal y familiar y la respectiva al embarazo.

Las complicaciones documentadas se agruparon en intervenciones obstétricas y complicaciones fetales/neonatales. Dentro de las primeras se ubicaron el parto asistido (no por indicación preventiva cardiológica), la ruptura prematura de membranas (antes de las 37 semanas de embarazo), las características del parto (luego de las 20 semanas y antes de las 37 semanas de gestación), la hemorragia posparto, la placenta previa, la hipertensión gestacional (nuevo inicio de la hipertensión luego de las 20 semanas de embarazo, mayor de 140/90 mm Hg sin proteinuria), preeclampsia (hipertensión gestacional con más de 0.3 g de proteinuria en 24 horas), eclampsia, síndrome HELLP (*Haemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets*), complicaciones tromboembólicas y diabetes gestacional.

En cuanto a las complicaciones fetales y neonatales, abarcaron bajo peso al nacer, muerte fetal intrauterina (igual o mayor de 20 semanas de gestación), muerte neonatal (antes de los 28 días) y defectos congénitos.

Todas las pacientes tuvieron diagnóstico definitivo de síndrome de Marfán. Los autores compararon las complicaciones obstétricas en mujeres con diagnóstico del síndrome antes del embarazo con las pacientes diagnosticadas luego, con el objetivo de evaluar si el diagnóstico previo se relaciona con una mejor evolución de la gestación.

### Resultados

De las 122 mujeres incluidas, 59 no tenían hijos; en este grupo, el diagnóstico de síndrome de Marfán se realizó a una menor edad que en las mujeres con hijos. Además, los cardiólogos de 17 de estas mujeres las habían aconsejado en contra de un embarazo.

Se documentaron 142 embarazos en 63 mujeres. El diagnóstico de síndrome de Marfán no se realizó antes o durante el embarazo en 37 pacientes. En los otros 36 embarazos que llegaron a término, el intervalo promedio entre el diagnóstico de Marfán y el embarazo fue de 9.2 años.

La incidencia de aborto espontáneo fue del 20%; sin embargo, en 3 mujeres se produjeron 10 abortos. El aborto electivo se realizó sólo en pacientes con diagnóstico de síndrome de Marfán al momento del embarazo. Dos mujeres tenían operación de Bentall previa a 3 embarazos, una de ellas tuvo una disección aórtica tipo B a las 27 semanas de su segundo embarazo, se la trató en forma conservadora, a la semana 34 se realizó cesárea y su hijo nació sano. La reparación quirúrgica de la aorta se efectuó pasados 10 días del parto.

El 15% de los nacimientos fue prematuro, a las 32 semanas en promedio (entre 20 y 36 semanas). En las mujeres con diagnóstico previo de síndrome de Marfán, las causas de los 7 partos prematuros (19%) fueron ruptura de membrana, incompetencia cervical y cesárea por razones cardíacas. En las pacientes cuyo diagnóstico se realizó luego de la gestación se produjeron 10 (13%) partos prematuros debidos a las mismas razones, además de inducción por muerte fetal intrauterina, traumatismo, embarazo gemelar, placenta previa y causas desconocidas. Se realizaron 2 cesáreas secundarias por distrés fetal en una mujer sin diagnóstico de síndrome de Marfán al momento del embarazo.

La hipertensión gestacional fue más frecuente en pacientes con diagnóstico posterior al embarazo. No se observó eclampsia, síndrome HELLP ni complicaciones tromboembólicas durante los 111 embarazos a término. En este grupo se produjeron 2 muertes intrauterinas. En total, se observaron 6 muertes neonatales: un niño de una mujer con diagnóstico previo murió por parto prematuro, los 5 fallecimientos restantes se produjeron en pacientes con diagnóstico posterior y los niños murieron dentro de los 28 días del nacimiento. En total, a 53 niños (media de edad de  $19 \pm 11$  años en el momento del estudio) se les diagnosticó síndrome de Marfán, 3 de ellos murieron. La incidencia del síndrome en la descendencia fue del 44% en mujeres con diagnóstico previo al embarazo *versus* 54% en pacientes con diagnóstico posterior.

### Discusión

El presente estudio incluyó 142 embarazos en 63 mujeres con diagnóstico definitivo de síndrome de Marfán. Se produjo alguna complicación obstétrica o neonatal en el 40% de todos los embarazos a término. La gestación en mujeres con síndrome de Marfán parece asociarse con alto riesgo de partos prematuros, ruptura de membranas y aumento de la mortalidad en la descendencia.

Esta investigación fue prospectiva y se realizó en un grupo de mujeres que sobrevivieron, por lo que no tuvo un diseño apropiado para extraer conclusiones sobre la incidencia de complicaciones cardíacas maternas graves.

La incidencia de abortos fue del 20%, mayor que la esperada del 13%; no obstante, si se excluyen los abortos habituales, la incidencia resulta del 12.7%. La ruptura prematura de membranas se da en el 1% de la población normal; en este estudio fue del 5% y la mayoría de estos casos también tuvieron parto prematuro. Ambas son causas de morbilidad y mortalidad fetal o neonatal. En 3 de los 6 niños nacidos luego de la ruptura prematura de membranas se estableció el diagnóstico de síndrome de Marfán, lo que coincide con la incidencia esperada (50%). De los 3 nacimientos restantes, a la fecha en un caso se sospecha el diagnóstico y los otros 2 niños murieron poco después del nacimiento.

En 75 embarazos a término, la paciente no sabía que padecía la enfermedad, lo que indica la dificultad de los médicos para reconocerla. Aparentemente, las pacientes con formas cardiovasculares graves se distribuyen de igual forma y de manera independiente si esta condición se conoce o no antes del embarazo. Se produjo alguna complicación en el 39% de las gestaciones en las pacientes con diagnóstico de síndrome de Marfán previo al embarazo y en el 41% de aquellas con diagnóstico posterior. Las mujeres con diagnóstico efectivo mostraron menor incidencia de hipertensión y preeclampsia, posiblemente debido a la utilización de betabloqueantes. Además, estos agentes se asocian con bajo peso al nacer, que se observó con más frecuencia en las pacientes con diagnóstico previo al embarazo.


En las mujeres con diagnóstico conocido se realizaron más cesáreas primarias (31% *versus* 5%), en especial por causas cardíacas. Se desconoce si esta intervención es verdaderamente segura en mujeres con aumento del diámetro aórtico, debido a que: 1) la anestesia general produce fluctuaciones en la presión arterial, 2) aumenta las pérdidas de sangre, 3) se incrementa el riesgo de infecciones uterinas y de las heridas y 4) se extiende el período de riesgo de complicaciones tromboembólicas. Por lo tanto, en cada mujer con aumento del diámetro aórtico se deben evaluar las ventajas y desventajas de la cesárea y del parto vaginal. Los autores recomiendan el último, también en pacientes con aumento del arco aórtico u operación de Bentall previa.

Si bien se sugiere el empleo de anestesia epidural para aliviar el dolor y, de este modo, reducir la presión arterial y la frecuencia cardíaca, debe tenerse presente que en el 95% de las pacientes con síndrome de Marfán se observa ectasia dural, uno de los mayores criterios de la enfermedad, lo que podría producir una dilución considerable del agente anestésico.

De acuerdo con las guías canadienses, el embarazo es relativamente seguro en mujeres con compromiso cardíaco mínimo (diámetro de la raíz aórtica menor de 45 mm e insuficiencia aórtica o mitral no significativa); sin embargo, se debería aclarar el riesgo del 1% de disección aórtica o de otras complicaciones cardíacas graves, como endocarditis o insuficiencia cardíaca congestiva durante la gestación. Antes del embarazo, a todas las mujeres se les debería realizar una resonancia magnética para investigar la existencia de dilatación de la raíz aórtica o en otros segmentos de la arteria. Durante la gestación y el período posparto debería realizarse ecocardiograma para comprobar la progresión de la dilatación aórtica.

### Conclusiones

Además de las complicaciones cardiovasculares, el embarazo en mujeres con síndrome de Marfán se asocia con elevada incidencia de partos prematuros, ruptura prematura de membranas y aumento de la mortalidad en la descendencia.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat050/06907012.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06907012.htm)

## 6 - Análisis Retrospectivo de Costo-Efectividad de la Mamografía para Pesquisa

Stout N, Rosenberg M, Trentham-Dietz A y colaboradores

Center for Risk Analysis, Harvard School of Public Health, Boston;  
Department of Actuarial Science and Risk Management, Department of  
Population Health Sciences, University of Wisconsin, Madison, EE.UU.

[Retrospective Cost-Effectiveness Analysis of Screening Mammography]

Journal of the National Cancer Institute 98(11):774-782,  
Jun 2006

*Los programas de pesquisa mamográfica son muy costosos; no obstante, permiten cierto aumento en calidad de vida y además pueden reducir la mortalidad, aunque pueden dar lugar a procedimientos invasivos inútiles.*

Desde que fuera introducida como modelo de pesquisa, la mamografía se ha difundido mucho en los EE.UU. Las pautas para su indicación se ampliaron progresivamente y en la actualidad se la recomienda para todas las mujeres mayores de 40 años. Se propone su realización cada 1 o 2 años. En 2001, cerca del 70% de las mujeres estadounidenses informaron haberse realizado un estudio en los 2 años previos.

La mortalidad por cáncer de mama (CM) ha declinado lentamente en los últimos 10 años debido probablemente a la mamografía, pero los beneficios en la tasa de mortalidad se compensan en parte por los riesgos inherentes al procedimiento, como los falsos positivos, y como consecuencia de ello las técnicas invasivas para biopsia, que no se hubieran realizado de no haberse hallado una imagen supuestamente patológica. Con estos inconvenientes a la vista, un análisis de las pautas de pesquisa en relación con el verdadero desempeño podría ayudar a informar sobre las políticas actuales en relación con la mamografía para la detección preclínica del CM.

Algunos estudios de costo-efectividad previos concluyeron que, en general, la futura implementación de la mamografía para pesquisa debería ser costo-efectiva en comparación con la conducta de abstenerse de pesquisar. Recientemente, un grupo de investigadores que emplearon modelos de simulación informaron que la pesquisa rutinaria ha tenido el mérito de reducir la mortalidad del cáncer de mama entre las mujeres estadounidenses a lo largo de los últimos 25 años. Los autores de este trabajo, sobre la base del modelo empleado en el mencionado estudio, investigaron la ecuación de costo-efectividad de los programas de pesquisa entre mujeres estadounidenses durante el período 1990-2000. Se preguntaron qué sucedería con las erogaciones totales y los años de vida ajustados por calidad (AVAC) si otras pesquisas, muchas de ellas congruentes con las pautas recomendadas, fueran sustituidas por las verdaderas pesquisas de los años 90. Consideraron el modelo de pesquisa, así como la posibilidad de no hacerla, a los efectos de evaluar de qué manera los recursos se gastan en la realidad para mejorar la salud de la mujer en los EE.UU.

### Métodos

Para computar los costos totales y los efectos sobre la salud de la pesquisa por mamografía en distintos escenarios se empleó un modelo de simulación de epidemiología de CM en una población a lo largo del tiempo, desarrollado por una institución universitaria. Uno de los propósitos originales de este modelo fue investigar tanto las contribuciones individuales como combinadas en relación con los cambios en las pesquisas mamográficas y las terapias adyuvantes para CM desde 1975 hasta 2000, a los efectos de observar la reducción de la mortalidad desde 1990 hasta 2000. El modelo incorpora tendencias en lo que se refiere a riesgo de mortalidad, uso de la pesquisa y difusión de las estrategias terapéuticas más actuales. Por simulación de las historias de vida individuales de mujeres de 20 años o más nacidas entre 1891 y 1980, en proporción a la prevalencia en la población estadounidense a lo cual se agregan los resultados, el modelo puede replicar los datos de vigilancia del cáncer en el país, correspondientes a los años calendario comprendidos entre 1975 y 2000.

El CM puede ser descubierto ya sea por mamografía o por detección clínica, esta última realizada por autopalpación o en visita al médico. En el modelo, la sensibilidad de la mamografía y la

probabilidad de una detección clínica rutinaria están en función de la edad de la mujer y del tamaño tumoral. También se asumió que la sensibilidad de la mamografía, en aproximadamente 60% a 90%, habría de mejorar con el tiempo, en la medida en que se perfeccionara la técnica mamográfica. La especificidad en cambio está entre 88% y 90%. También se supuso que la detección clínica habrá de mejorar progresivamente, en la medida en que se tome conciencia de la magnitud del problema por parte de mujeres y médicos.

El modelo presupone que todas las pacientes recibieron el correspondiente tratamiento cuando la enfermedad fue detectada. La efectividad de este tratamiento estuvo en función de la edad al momento del diagnóstico, las características tumorales y la condición de haber recibido adyuvancia. Se definió como tratamiento efectivo aquel que fue capaz de detener la progresión de la enfermedad.

En el modelo, la muerte pudo haberse debido al CM o bien a otra causa. La fecha y causa de muerte se determinó como la primera de las 2 fechas de muerte (cáncer de mama u otras causas).

La calidad de vida específica por edad se estableció en los siguientes 4 estados de enfermedad: saludable, CM diagnosticado y tratado en la etapa *in situ* o localizada, CM diagnosticado y tratado en etapa regional y CM con manifestaciones a distancia.

Los costos incorporados al modelo incluyeron el costo promedio de la mamografía para pesquisa, el costo promedio del seguimiento hasta llegar a un resultado de pesquisa positivo o anormal, o bien el costo promedio hasta el diagnóstico por medio de detección clínica, y finalmente el costo del tratamiento. Este último incluye el inicial, el de mantenimiento y el de la etapa terminal. Los costos indirectos son aquellos dependientes del traslado y los futuros costos probables no contemplados en los rubros anteriores.

En el modelo simulado el porcentaje de mujeres que nunca fueron pesquisadas por mamografía descendió de 75% en 1985 a 25% en 2000, y el porcentaje de mujeres que se incorporaron al programa de pesquisa y lo hicieron cada 1 o 2 años aumentó de 20% a 50%. La población participante en la pesquisa por mamografía, que aumentó de 0 a comienzo de los años ochenta a casi 70% en 2000 simula de cerca los modelos de participación en la pesquisa específica por edad observada en los EE.UU. durante ese período.

La población investigada incluyó mujeres de 40 o más años comprendidas en las cohortes nacidas desde 1891 a 1960, lo cual representa aproximadamente 95 millones de mujeres a las cuales se realizó mamografía durante ese lapso de 10 años. Los costos y los efectos en relación con el diagnóstico de CM y el correspondiente tratamiento se calcularon para cada mujer desde 1990 hasta su muerte. Las evaluaciones de los costos y los efectos de la pesquisa tuvieron por objeto reproducir los efectos a lo largo de 10 años.

### Resultados

El verdadero modelo de pesquisa para mujeres de 40 o más años resultó en 947.5 millones de AVAC, a un costo total de 166 000 millones de dólares, incluidos los gastos insumidos en diagnóstico y tratamiento. Por comparación, en ausencia de programas de detección (escenario de "no detección"), se hubieran acumulado 945.8 millones de AVAC a un costo de 103 000 millones de dólares como resultado de la detección clínica rutinaria y el subsecuente tratamiento. Por lo tanto, como resultado del programa, las mujeres ganaron 1.7 millones de AVAC. El modelo también predice que mediante la pesquisa serán detectados aproximadamente 25% más CM que si ésta no se aplica.

### Discusión

Los autores consideran que en comparación con la no realización de la pesquisa, el aumento en términos de AVAC fue de 1.7 millones entre los 95 millones de mujeres escrutadas. Esta ganancia es de 0.02 AVAC por mujer. Esta cifra puede parecer reducida, pero sin embargo es comparable a la de diferentes programas de pesquisa y prevención aplicados a otras enfermedades. Deberían tenerse en cuenta además los costos requeridos para aumentar la participación y los posibles deterioros generados por los efectos que sobre la calidad de vida ejerce la propia mamografía. La ganancia en AVAC ha de ser el resultado de una disminución de la mortalidad por cáncer de mama. También se debe tener en cuenta cuando se evalúan políticas sanitarias en el corto plazo, el dolor y la ansiedad que refieren padecer algunas mujeres después de una mamografía de pesquisa, en particular después de un posible resultado falso positivo. Este aspecto



juega en contra de la calidad de vida y por lo tanto reduce los AVAC esperados.

### Conclusiones

La actual práctica de pesquisar el cáncer de mama contribuyó sustancialmente a la salud de las mujeres estadounidenses. Sin embargo, otros modos de cumplimentar estas pesquisas pueden ser más efectivos y menos costosos que los modelos adoptados entre 1990 y 2000, por lo cual es muy probable que deba cambiarse el proceder actual. La elección entre las políticas eficientes para guiar las actuales recomendaciones sobre pesquisas requiere considerar los costos que insumiría promover la participación y la medida en que la mamografía produce efectos indeseados sobre la calidad de vida.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat050/06o02004.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat050/06o02004.htm)

## 7 - Incidencia de Cirugía Concomitante por Prolapso de Órgano Pelviano en Pacientes Tratadas Quirúrgicamente por Incontinencia Urinaria de Estrés

Hart S, Moore R, Miklos J y colaboradores

Atlanta Urogynecology Associates, Alpharetta; Greenville Hospital System Center for Women's Medicine, Greenville; Harvard Medical School, Boston, EE.UU.

[*Incidencia de Cirugía Concomitante para el Prolapso de Órgano Pelviano en Pacientes Quirúrgicamente Tratados por Incontinencia Urinaria de Estrés*]

*Journal of Reproductive Medicine* 51(7):521-524, Jul 2006

*Las mujeres que deben ser sometidas a cirugía por incontinencia urinaria de estrés presentan con elevada frecuencia prolapso de órganos pelvianos que también requiere reconstrucción quirúrgica.*

Es frecuente que las mujeres presenten prolapso de órganos pelvianos e incontinencia urinaria simultáneamente; 11.1% de ellas son sometidas a cirugía en algún momento de su vida. La frecuencia de aparición de ambos trastornos se estimó en un 63% y alrededor de una tercera parte de las pacientes intervenidas por alguno de ellos requiere reparación concomitante de la otra anomalía.

La presencia simultánea de las dos patologías es un hecho bien definido; sin embargo, la mayoría de los estudios se realizó en el ámbito académico y sólo unos pocos en el ambiente clínico urológico y ginecológico. En este estudio, los autores determinan si existe alguna diferencia en la frecuencia de procedimientos simultáneos (por prolapso de órganos pelvianos [POP] en pacientes sometidas a cirugía por incontinencia urinaria de estrés [IUE]) en ambos contextos.

### Métodos

Se realizó una revisión retrospectiva de todas las mujeres sometidas a un procedimiento quirúrgico urológico o ginecológico entre enero y diciembre de 2001 en dos instituciones: un centro académico de Boston y una clínica privada de Atlanta. Un total de 332 mujeres (de 625 sometidas a intervención uroginecológica) fueron operadas por IUE con distintas técnicas; ellas integraron la cohorte de este análisis.

Las pacientes consultaron inicialmente por IUE o por POP; todas completaron un cuestionario que permitió conocer el momento y las causas de la pérdida urinaria, el tipo de movimientos intestinales y vesicales, los síntomas del prolapso y los antecedentes sexuales. Las participantes también completaron planillas diarias de vaciado vesical durante 48 horas. En todas se efectuó un examen ginecológico completo, una evaluación según el *International Continence Society Pelvic Organ Prolapse Quantification System* (ICS POP-Q) en posición dorsal, un examen de exudado y estudio neurológico. También fueron sometidas a cistometría simple, estudio de flujo urinario y de volumen miccional residual. Las pacientes con diagnóstico de IUE también efectuaron una prueba urodinámica con canales múltiples. Luego

de completado el algoritmo diagnóstico, se estableció un plan operativo para corregir los síntomas de la IUE y cualquier POP según la preferencia del cirujano a cargo de la enferma.

El tipo de cirugía para la IUE y la decisión de realizar simultáneamente procedimientos para el POP en mujeres asintomáticas con POP estadio II o mayor quedaron a criterio del cirujano, en función de los antecedentes de la paciente, de las manifestaciones y de los resultados de la evaluación (estadio ICS POP-Q, valoración urodinámica y experiencia previa del profesional). Sin embargo, en los dos centros se reparó el prolapso en todas las mujeres con POP sintomático, estadio II o mayor y en pacientes asintomáticas con POP estadio III o más alto.

### Resultados

El centro universitario realizó 256 intervenciones en el período de estudio: 59% por IUE (corrección con cierre vaginal libre de tensión [97%] y uretropexia abierta de Burch [3%]). El 77% de estas 150 mujeres (n: 116) fueron sometidas a por lo menos un procedimiento adicional por un problema pelviano: en 82 (55%) se realizó reparación del prolapso de la pared anterior vaginal; en 62 (41%), reparación de la pared posterior; en 12 (8%), reparación de la parte superior de la vagina; en 20 (13%), suspensión y fijación ligamentaria; en 14 (9%), histerectomía; en 6 (4%), colpopexia abdominal; en 10 (7%), colpocleisis, y en 26 (17%), perineoplastias. Además, 72 mujeres (48%) requirieron dos o más procedimientos de reconstrucción.

La clínica uroginecológica privada efectuó 369 cirugías en el período de estudio; 182 (49%) se efectuaron por IUE (60% con procedimiento de cierre vaginal libre de tensión, 38% con uretropexia laparoscópica de Burch y 2% con uretropexia abierta de Burch). En el 84% (153/182) de las pacientes operadas por IUE se realizó un procedimiento adicional por un defecto pelviano: en el 55% se efectuó reparación de pared vaginal anterior (cistocele); en el 44%, reparación de pared vaginal posterior (rectocele); en el 6%, reparación de enterocele; en el 26%, suspensión ligamentaria; en el 15%, histerectomías; en el 3%, colpopexia abdominal; en el 8%, colpocleisis, y en el 4%, perineoplastias. El 47% requirió dos o más procedimientos de reconstrucción. En conjunto, 81% de las mujeres asistidas en los centros de Boston y de Atlanta necesitaron por lo menos otro procedimiento para la corrección del POP y 48% requirieron dos o más alternativas quirúrgicas. No se registraron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de procedimientos adicionales entre los dos centros.

### Discusión

La IUE puede obedecer a exceso de movilidad de la vejiga o a deficiencia del esfínter; a menudo se acompaña de POP.

Los autores encontraron que el 81% (269/332) de las pacientes sometidas a cirugía por IUE en los centros de Boston y de Atlanta requirieron al menos un procedimiento adicional para corregir algún tipo de prolapso y que 158 (48%) necesitaron dos o más estrategias de reconstrucción. La frecuencia de cirugía simultánea para los dos trastornos fue semejante en las dos instituciones pero algo más alta a la referida históricamente en la literatura médica, tal vez porque ambos son centros de derivación y por lo tanto, señalan los autores, asisten a un mayor número de enfermas con IUE recurrente y con POP. El porcentaje de pacientes que requirió cada uno de los métodos de reconstrucción por prolapso fue similar en ambos centros: en los dos, el procedimiento más frecuente fue la corrección quirúrgica de un defecto en la pared anterior de la vagina o cistocele, un fenómeno que avala la relación entre los trastornos de dicho segmento vaginal, la presencia de IUE y el POP.

Se constató un elevado porcentaje de patologías simultáneas con necesidad de corrección quirúrgica concomitante: alrededor de 4 de cada 5 mujeres con IUE debió ser sometida también a un proceso de reconstrucción pelviana. Si bien los tipos de cirugía aplicados para solucionar la IUE y el POP asociado difirieron de un centro a otro, los defectos concomitantes del piso pelviano fueron semejantes. Los resultados deben ser tenidos en cuenta en pacientes que consultan en centros de urología o ginecología por IUE, concluyen los especialistas.

 Información adicional en [www.siicsalud.com/dato/dat051/06n16004.htm](http://www.siicsalud.com/dato/dat051/06n16004.htm)

## 8 - Resultados Neonatales del Tratamiento con Metformina Durante el Embarazo de Pacientes con Síndrome de Ovario Poliquístico

Kovo M, Weissman A, Gur D y colaboradores

Department of Obstetrics and Gynecology and IVF Unit, The Edith Wolfson Medical Center, Holon, Israel

[*Neonatal Outcome in Polycystic Ovarian Syndrome Patients Treated with Metformin during Pregnancy*]

Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine

19(7):415-419, Jul 2006

*La metformina es una droga interesante para lograr la inducción de la ovulación en las pacientes con síndrome de ovario poliquístico.*

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) es uno de los trastornos endocrinos más frecuentes entre las mujeres en edad reproductiva, con una prevalencia que oscila entre el 3% y el 20%. Se caracteriza por la presencia de poliquistosis ovárica, oligomenorrea, hiperandrogenismo y, principalmente entre las pacientes obesas, resistencia a la insulina. La hiperinsulinemia estimularía la secreción androgénica ovárica y suprarrenal y provocaría, en consecuencia, disfunción ovárica y menstrual. Las mujeres con SOP presentan dificultades para concebir, aumento de la incidencia de abortos espontáneos durante el primer trimestre de embarazo y complicaciones durante la gestación como diabetes gestacional (DG), hipertensión inducida por el embarazo (HIE) y parto pretérmino.

Con el objetivo de lograr la inducción de la ovulación y resolver algunos síntomas como el acné e hirsutismo se administran agentes sensibilizantes a la insulina. La droga más comúnmente administrada es la metformina, una biguanida hipoglucemiante que aumentaría la captación periférica de glucosa en respuesta a la insulina. En consecuencia, disminuiría la síntesis hepática de la primera y la lipólisis y aumentaría la sensibilidad a la insulina en el tejido muscular. De acuerdo con lo informado recientemente, la administración de metformina incrementaría los índices de ovulación y embarazo, y reduciría la posibilidad de aborto y diabetes gestacional entre las pacientes con SOP. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de la exposición a la metformina durante el embarazo sobre los neonatos.

### Pacientes y métodos

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo de los datos pertenecientes a 33 mujeres con SOP que concibieron durante el tratamiento con metformina y dieron a luz durante 2001 a 2005. El diagnóstico de SOP se llevó a cabo de acuerdo con la presencia de oligomenorrea o amenorrea, aumento del nivel de testosterona o presencia de características típicas de poliquistosis ovárica detectada mediante ecografía. Sólo se incluyeron las pacientes con un nivel elevado de resistencia a la insulina. El tratamiento con metformina se inició de 1 a 6 meses antes del comienzo del embarazo y finalizó a las 12 a 16 semanas de gestación. Ocho pacientes continuaron el tratamiento más allá del tercer trimestre.

Los resultados en el grupo de pacientes fueron comparados con los de mujeres sanas de características similares que habían dado a luz durante el mismo período. Se excluyeron las mujeres con enfermedades crónicas o que recibían farmacoterapia durante el embarazo. Se efectuaron análisis de seguimiento durante la gestación entre los cuales se incluyó la ecografía en el segundo trimestre y la detección sistemática de diabetes gestacional a las 26 a 28 semanas de gestación. También se registraron todas las complicaciones surgidas como diabetes gestacional o hipertensión. Los neonatos fueron examinados por especialistas en pediatría. Se registró el peso al nacer, la circunferencia cefálica, la presencia de defectos de nacimiento, hiperbilirrubinemia e hipoglucemia y las terapias administradas.

### Resultados

No se hallaron diferencias entre ambos grupos en cuanto a la edad, la cantidad diaria de cigarrillos consumidos, número de em-

barazos, edad gestacional en el momento del parto y cantidad de partos pretérmino. El índice de masa corporal fue levemente superior en las pacientes en comparación con el grupo de referencia. En cambio, el número de partos en las mujeres sanas fue significativamente mayor en comparación con las pacientes. La frecuencia de DG entre estas últimas fue del 48.5%, porcentaje significativamente superior en comparación con el grupo de referencia que se caracterizó por una frecuencia del 4.5%. La frecuencia de HIE también fue significativamente superior en el grupo en estudio. La frecuencia de cesáreas fue del 30.3% para las pacientes y del 22.7% para las integrantes del grupo de referencia.

Se evaluaron 127 neonatos, 42 de los cuales habían sido expuestos a la metformina. No se hallaron diferencias significativas en el sexo, puntaje de Apgar, necesidad de tratamiento debido a hiperbilirrubinemia neonatal, hipoglucemia neonatal, índice de anomalías congénitas y peso al nacer entre ambos grupos. Sin embargo, el peso al nacer específico por sexo fue significativamente menor entre los neonatos pertenecientes a las pacientes con SOP. Asimismo, la circunferencia cefálica fue marginalmente menor en dicho grupo en comparación con los neonatos de las mujeres sanas. No obstante, luego de aplicar un modelo lineal general de análisis en el cual se tuvieron en cuenta las variables DG, HIE y el número de embarazos, la diferencia en el peso al nacer correspondiente a ambos grupos sólo fue marginalmente significativa.

En total, 13 neonatos fueron expuestos a la metformina más allá del primer trimestre (5 durante el segundo y tercer trimestre y 8 hasta el momento del parto). Los 29 restantes sólo estuvieron expuestos a la droga hasta el final del primer trimestre. Para estos últimos, la semana de parto fue significativamente mayor y el peso al nacer, percentilo de peso según el sexo y circunferencia cefálica fueron más elevados en comparación con el grupo restante. El único factor significativamente relacionado con el peso al nacer fue la edad gestacional en el momento del parto.

### Discusión

La administración de metformina es útil entre las mujeres con SOP para inducir la ovulación, disminuir la concentración de insulina y mejorar el índice de concepción. De acuerdo con lo informado recientemente, la terapia de mantenimiento con esta droga disminuye el riesgo de aborto durante el primer trimestre y mejora los resultados del embarazo. En consecuencia, muchas pacientes continúan la terapia. No obstante, los datos acerca de la seguridad de la droga son limitados. En varios estudios se sugirió que la administración de metformina durante el embarazo a pacientes no diabéticas con SOP no resultó contraproducente para el feto y produjo una disminución del índice de DG. También se informó la inocuidad de la exposición al tratamiento para el neonato.

En coincidencia, los resultados del presente estudio corroboran lo informado previamente acerca de la seguridad de la exposición a la metformina durante el embarazo. No obstante, los neonatos de las pacientes con SOP tratadas con esta droga presentaron un percentilo de peso más bajo en comparación con el grupo restante. Los autores sugieren un posible efecto de la exposición a la metformina sobre el peso neonatal. No se hallaron diferencias en cuanto al índice de hipoglucemia, hiperbilirrubinemia o malformaciones congénitas neonatales entre ambos grupos.

La administración de metformina a las pacientes con SOP mejora la esteroidogénesis ovárica, suprarrenal y del tejido adiposo mediante la normalización de la insulina y los niveles de los factores de crecimiento similar a la insulina (IGF) y sus ligandos (IGF-BP), que estarían involucrados en el crecimiento fetal durante la última etapa de gestación. Otro mitógeno correlacionado con el crecimiento fetal es el factor de crecimiento fibroblástico tipo 2 (FGF-2). De acuerdo con los resultados del presente estudio, la metformina tendría un efecto sobre los diferentes factores de crecimiento involucrados en el crecimiento fetal.

Si bien la administración de metformina es una opción terapéutica interesante para lograr la inducción de la ovulación en las pacientes con SOP, son necesarios estudios aleatorizados y controlados adicionales acerca de la seguridad del tratamiento.