

# Ginecología

Nº 17

Juan Gilabet-Estellés  
Valencia, España  
*Pág. 1*



Acceso a la Anticoncepción de Emergencia: Viejas Barreras y Nuevos Planteos

Lucie Blais, Fatima Kettani, Amélie Forget  
Montréal, Canadá  
*Pág. 6*



Consecuencias del Asma Materno sobre el Aborto

Biglia N, Bounous V, Torta R y colaboradores  
Turín, Italia *Pág. 8*



Abordaje de los Sofocos Atribuibles al Tratamiento del Cáncer de Mama

Khaing W, Vallibhakara S, Thakkinstian A y colaboradores  
Bangkok, Tailandia  
*Pág. 10*



Prevención de la Preeclampsia con Suplementos con Calcio y Vitamina D

# Acceso a la Anticoncepción de Emergencia: Viejas Barreras y Nuevos Planteos

## Access to Emergency Contraception: Old Barriers and New Plans

Juan Gilabet-Estellés

Doctor en Medicina y Cirugía, Hospital Universitario Doctor Peset, Valencia, España

*La información y el suministro anticipado de píldoras de emergencia ampliaron el acceso al método y no redujeron el uso regular de los anticonceptivos en la población estudiada. Muchas mujeres en riesgo de embarazo no planificado no hicieron uso de las píldoras de emergencia, lo que indica la necesidad de ampliar la discusión sobre la percepción del riesgo y la vulnerabilidad asociadas con el uso del método.*

Río de Janeiro, Brasil (especial para SIIC © Derechos reservados)

El acceso a la anticoncepción de emergencia (AE) puede ser dificultado por varios tipos de barreras, tales como la falta de información, la percepción equivocada de que el método podría ser abortivo, los aspectos morales y culturales, el precio de los productos y la exigencia de una prescripción médica. Otra barrera relevante es la preocupación de los profesionales en cuanto al potencial negativo que la información más amplia sobre el método podría tener sobre el uso regular de anticonceptivos, en particular los preservativos. Aunque esta preocupación no ha sido confirmada por estudios realizados en otros países, la falta de investigaciones nacionales sigue siendo una barrera para que muchos profesionales amplíen la prescripción de la AE.

El trabajo aquí expuesto es un estudio longitudinal que tiene como objetivo comparar dos estrategias de acceso a la AE en el contexto brasileño –información con suministro anticipado del método y solo información–, considerando el patrón de uso de

la AE y los efectos del acceso a la AE sobre el empleo regular de los anticonceptivos, incluidos los preservativos. Entre agosto de 2004 y enero de 2005 fueron reclutadas 823 voluntarias de seis clínicas de salud reproductiva de la organización no gubernamental BEMFAM, ubicadas en seis ciudades brasileñas. En cada clínica se formaron aleatoriamente dos grupos: grupo medicado (información y suministro anticipado) y grupo control (solo información).

Todas las mujeres (grupos medicado y control) recibieron información sobre la AE, el uso de preservativos y la prevención de las enfermedades de transmisión sexual (ETS), incluida la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), y recibieron material impreso sobre el método. El período de observación del estudio fue de ocho meses, con la realización de tres entrevistas: en el reclutamiento, y luego de cuatro y ocho meses.

Después de la entrevista médica para el reclutamiento, las mujeres del grupo medicado recibieron dos kits compuestos cada uno por dos dosis del producto específico (4 comprimidos de 0.75 mg de levonorgestrel), un preservativo masculino y un folleto sobre la AE. Las mujeres del grupo control recibieron, también en el momento de la entrevista, dos kits, cada uno conteniendo un preservativo masculino y un folleto sobre la AE. No hubo incentivos financieros para participar en el estudio. Para la verificación de diferencias

estadísticamente significativas entre las variables cuantitativas se utilizó la prueba de *chi* al cuadrado de Pearson. Para probar la significancia de los cambios ocurridos en el uso regular de la anticoncepción antes del empleo de la AE y después de este se utilizó la prueba de McNemar, en función del análisis de muestras pareadas y en dos momentos de observación.

En las seis clínicas fueron reclutadas 823 voluntarias, de las cuales 419 fueron ubicadas, de manera aleatoria, en el grupo medicado, y 404 en el grupo control. De las 823 voluntarias reclutadas, 407 (49,5%) completaron ocho meses de observación (215 del grupo medicado y 192 del grupo control).

La mayoría de los casos que completaron el estudio eran mujeres jóvenes, solteras y con un nivel medio de escolaridad. Un dato relevante es el expresivo porcentaje de mujeres con relato de al menos un aborto antes de ingresar al estudio (52%), lo que indica alta vulnerabilidad para el embarazo no planificado.

A pesar de tener información y acceso gratuito a la AU, la mayoría de los casos (61%) no utilizó este método en el período de ocho meses de observación.

Entre las mujeres que usaron el método (39%), la utilización fue mayor en el grupo medicado que en el grupo control, 57% y 18%, respectivamente. El empleo repetido fue también más frecuente en el grupo medicado. De especial relevancia es la observación de que la utilización del método fue

▶ **Enviar correspondencia a:** Ney Francisco Pinto Costa, Bemfam Av. República do Chile, 230, 20031-170, Rio de Janeiro, Brasil.

Artículo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

más precoz en el grupo medicado: 42% usó AE hasta 12 horas después de la relación sexual sin protección, mientras que en el grupo control este porcentaje fue del 28%. Desde que el método es tanto más efectivo cuanto más precozmente es usado después de la relación sexual sin protección, el suministro anticipado favoreció el uso más precoz del método. La mayoría de los casos del grupo control que usó la AE obtuvo el fármaco en las farmacias. La falta de disponibilidad del método en el momento de la relación sexual sin protección puede haber influido en el menor uso por el grupo control. No se confirmó la preocupación de que el uso de la AE llevaría a una reducción del uso regular de los anticonceptivos. Por el contrario, hubo un aumento significativo del empleo de la anticoncepción regular en el grupo medicado, incluso el uso de preservativos, y una reducción no significativa en el conjunto de métodos del grupo control. Sin embargo, la utilización de preservativos en el grupo control pasó del 63% al 68%. Algunas hipótesis para explicar este aumento del uso de la anticoncepción regular son el refuerzo de la orientación anticonceptiva y la prevención de las ETS/VIH para las participantes del estudio, así como la mayor percepción del riesgo para el embarazo no planificado. Los resultados del estudio

confirman datos de investigaciones similares realizados en otros países. El presente trabajo presenta algunas limitaciones. En primer lugar, la población estudiada pertenece a un segmento específico: mujeres asistidas en servicios de salud reproductiva de la red privada en localidades urbanas de las regiones noreste y sureste de Brasil. Además, hay un expresivo porcentaje de usuarias de preservativos masculinos en ambos grupos, resultante del amplio trabajo de prevención a las ETS/VIH realizado en las Clínicas BEMFAM. De esta forma, los resultados no pueden ser generalizados para la población global. A pesar de las diferencias culturales y de la prestación de servicios, el patrón de uso de la AE con el acceso facilitado se ha mostrado similar en varios países. La preocupación de los profesionales en cuanto al abandono de la anticoncepción regular y del uso de preservativos no ha sido confirmada por ninguno de los ensayos clínicos realizados hasta el momento. La divulgación de estas investigaciones es fundamental para la reducción de las barreras médicas a la prescripción de AE. Los estudios más recientes sobre el uso de la AE han identificado otras cuestiones relevantes relacionadas con la no reducción de las tasas de embarazo no planificadas, a pesar

del mayor empleo de la AE. Un aspecto recurrente ha sido la falta de utilización del método en situaciones de riesgo.

La mayor percepción de riesgo puede explicar el hecho de que, en nuestro estudio, la utilización de AE ha sido significativamente mayor entre las mujeres con antecedentes de aborto. El conocimiento acumulado con los diversos estudios existentes nos permite inferir que el acceso a la información y a los productos para la AE debe ser ampliado significativamente. Con una orientación firme, las mujeres pueden hacer uso de este método en los casos indicados, sin dejar de lado el uso regular de anticonceptivos y la protección contra las ETS. Sin embargo, hay desafíos a ser enfrentados. ¿Por qué, teniendo acceso facilitado a la información y al método, las mujeres que tienen relaciones sexuales sin protección no hacen uso de la AE? ¿Qué factores llevan a la falta de uso en los diferentes grupos poblacionales? ¿Cuáles son las intervenciones de comportamiento más efectivas para que las mujeres reconozcan la propia vulnerabilidad al embarazo no planificado? Se necesitan estudios que aborden estas cuestiones y que contemplen distintos segmentos poblacionales como, por ejemplo, mujeres usuarias de los servicios de la red pública de salud.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siicsalud.com

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

### Autoevaluación del artículo

A pesar del mayor acceso a la información, muchas mujeres que tienen relaciones sexuales no protegidas no recurren a la anticoncepción de emergencia.

¿Cuál de estos parámetros puede considerarse una barrera para la implementación de la anticoncepción de emergencia?

- A, Los aspectos morales y culturales.
- B, El costo de la medicación.
- C, La exigencia de prescripción médica.
- D, Todas son correctas
- E, Ninguna es correcta.

Verifique su respuesta en: [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/97978](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/97978)

### Cómo citar este artículo:

Ney Francisco Pinto Costa. Acceso a la Anticoncepción de Emergencia: Viejas Barreras y Nuevos Planteos. Artículos Originales Ginecología 17 1-3, Abr 2019.

### How to cite this article:

Ney Francisco Pinto Costa. Access to Emergency Contraception: Old Barriers and New Plans. Artículos Originales Ginecología 17 1-3, Abr 2019.

**Bibliografia**

- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Área Técnica de Saúde da Mulher. Anticoncepção de Emergência: perguntas e respostas para profissionais de saúde. (Série F. Comunicação e Educação em Saúde Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos, Caderno; 3). Brasília, MS; 2005.
- Costa NFP, Almeida M, organizadores. Normas técnicas em anticoncepção. 2ª ed. Rio de Janeiro: BEMFAM; 2007.
- Diaz S, Hardy E, Alvarado G, Ezcurra E. Aceitabilidade da anticoncepção de emergência no Brasil, Chile e México. 1. Percepções sobre as pílulas de anticoncepção de emergência. *Cad Saúde Pública* 19(5):1507-1517, 2003.
- Diaz S, Hardy E, Alvarado G, Ezcurra E. Aceitabilidade da anticoncepção de emergência no Brasil, Chile e México. 2. Fatores que poderiam facilitar ou dificultar sua introdução. *Cad. Saúde Pública* 19(6):1729-1737, 2003.
- Ellertson C, Shubba A, Eley A, Coyaji K, Trussell J, Blanchard K. Emergency contraception: randomized comparison of advance provision and information only. *Obstet Gynecol* 98(4):570-575, 2001.
- Figueiredo R, Neto JA. Uso de contracepção de emergência e camisinha entre adolescentes e jovens. *Rev SOGIA-BR* 6(2), 2005.
- Galvão L, Diaz J, Diaz M, Osis MJ, Clark S, Ellertson C. Anticoncepção de emergência: conhecimento, atitudes e práticas entre ginecologistas-obstetras no Brasil. *Perspectivas Internacionais de Planejamento Familiar (Nº especial)*:20-23, 2001.
- Hardy E, Duarte GA, Osis MJD, Arce XE, Possan M. Anticoncepção de emergência no Brasil: facilitadores e barreiras. *Cad Saúde Pública* 17(4):1031-1035, 2001.
- Harper CC, Cheong M, Rocca CH, Darney PD, Raine TR. The effect of increased access to emergency contraception among young adolescents. *Obstet Gynecol* 106(3):483-491, 2005.
- Heimburger A, Gras C, Guedes A. Expanding access to emergency contraception: the case of Brazil and Colombia. *Reprod Health Matters* 11(21):150-160, 2003.
- Jackson RA, Schwarz EB, Freedman L, Darney P. Advance supply of emergency contraception. effect on use and usual contraception -a randomized trial. *Obstet Gynecol* 102(1):8-16, 2003.
- Marston C, Meltzer H, Majeed A. Impact on contraceptive practice of making emergency hormonal contraception available over the counter in Great Britain: repeated cross-sectional surveys. *BMJ* 331(7511):271, 2005.
- Nelson AL. Recent use of condoms and emergency contraception by women who selected condoms as their contraceptive method. *Am J Obstet Gynecol* 194(6):1710-1716, 2006.
- Polis CB, Schaffer K, Blanchard K, Glasier A, Harper CC, Grimes DA. Advance provision of emergency contraception for pregnancy prevention (full review). *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD005497, 2007.
- Rocca CH, Schwarz EB, Stewart FH, Darney PD, Raine TR, Harper CC. Beyond access: acceptability, use and nonuse of emergency contraception among young women. *Am J Obstet Gynecol* 196(1):29.e1-6, 2007.
- Shiappacasse V, Diaz S. Access to emergency contraception. *Int J Gynaecol Obstet* 94(3):301-309, 2006.
- Siegel S. Estatística não-paramétrica: para as ciências do comportamento. São Paulo: McGraw-Hill do Brasil; 1975.

## Consecuencias del Asma Materno sobre el Aborto

## The Impact of Maternal Asthma on Abortion

*El asma materna, sobre todo la enfermedad mal controlada, puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo. Este fenómeno pone de manifiesto la importancia de mantener el control óptimo del asma antes y durante el embarazo.*

(especial para SIIC © Derechos reservados)

El asma durante la gestación, especialmente cuando está mal controlada, puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo, según los resultados de un estudio canadiense publicado en la revista *Human Reproduction*, en 2013.

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de cohorte en embarazadas con asma y sin ella, con la finalidad de determinar si el asma materna, y específicamente si el nivel de control y gravedad, podrían influir en el riesgo de aborto tanto espontáneo como inducido (terapéutico), ya que se dispone de muy poca información acerca de este importante aspecto.

De hecho, según los autores, sólo en un trabajo previo, realizado por Tata y col., se evaluó la asociación entre el asma materna y los abortos espontáneos e inducidos, por separado. Dicha investigación sugirió un incremento moderado del riesgo de abortos espontáneos, especialmente en las mujeres con asma más grave y en aquellas con antecedentes de exacerbaciones asmáticas, y una disminución leve en el riesgo de abortos inducidos.

Con el objetivo de analizar esta asociación, de máxima relevancia

clínica, entre 1990 y 2002 se identificaron 15 107 embarazadas con asma y 34 331 embarazadas sin asma, con una edad de entre 13 y 50 años, a partir de los datos de tres bases administrativas de salud en Quebec. Estos registros aportaron información sobre las prestaciones clínicas (incluso los diagnósticos), las internaciones por cuadros clínicos agudos, los fármacos prescritos y proporcionados a los residentes con cobertura pública (alrededor del 43% de la población) en las farmacias de la comunidad y todos los nacimientos de niños vivos y muertos en Quebec.

Se consideró que las mujeres presentaban asma cuando tuvieron, al menos, un diagnóstico de la enfermedad y una prescripción de medicación antiasmática en los dos años previos al embarazo o durante la gestación.

Para conocer la gravedad del asma y el control de esta alteración por parte de las pacientes en el año previo a la semana 20 de gestación o a la interrupción del embarazo, se utilizó un índice validado, creado previamente por los autores. Este índice se basa en el uso de fármacos que controlan el asma (para la gravedad de la enfermedad) y en la incidencia de exacerbaciones asmáticas que motivaron internaciones, consultas de urgencia o la prescripción de corticoides por vía oral o de fármacos de rescate en dosis elevadas (para el control del asma). Los abortos espontáneos e inducidos se identificaron a partir de los diagnósticos clínicos correspondientes en las bases administrativas de datos. Se comparó la prevalencia de abortos espontáneos e inducidos entre las

pacientes con asma y las mujeres sin asma.

Globalmente, el 15.9% y el 29.5% de los 49 438 embarazos culminaron en abortos espontáneos o inducidos, respectivamente. La presencia de asma se asoció con un 41% más riesgo de aborto espontáneo y con una probabilidad un 8% más baja de aborto inducido.

La gravedad del asma no se asoció con ningún tipo de aborto, en tanto que el asma no controlada aumentó las probabilidades de aborto espontáneo en un 26% y de abortos inducidos en un 11%.

También, la menor edad y la mayor edad, el estado socioeconómico bajo, el antecedente de abortos y el uso de drogas teratogénicas representaron factores importantes de riesgo para los dos tipos de abortos.

Con la finalidad de conocer la influencia de algunas variables adicionales que no están registradas en las bases de datos, pero que pueden constituir factores de confusión (como el consumo de alcohol y tabaco y el índice elevado de masa corporal), se efectuaron análisis de sensibilidad. Con ellos se confirmó que es improbable que dichos factores expliquen el riesgo aumentado observado de abortos espontáneos. Se sugiere que la hipoxia asociada con la enfermedad en sí misma (asma), y especialmente la hipoxia durante las exacerbaciones agudas de asma (ataques de asma), o bien los fármacos utilizados para el tratamiento de esta afección respiratoria podrían contribuir al riesgo incrementado de abortos detectado en el estudio.

El posible mecanismo involucrado en el riesgo reducido de abortos inducidos,

**Enviar correspondencia a:** Lucie Blais,  
Université de Montréal  
Bv. Edouard Montpetit 2900, QC H3T 1J4,  
Montréal, Canadá  
lucie.blais@umontreal.ca

 Artículo en inglés, bibliografía completa, especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales del autor.

en cambio, fue menos comprendido. Así, los abortos inducidos podrían obedecer a motivos terapéuticos o personales.

Por lo tanto, es posible que una paciente con asma que desea tener un hijo tenga mayor supervisión clínica, con lo cual se reduciría el riesgo de abortos terapéuticos, sin mencionar los abortos voluntarios en

este caso también. La investigación tuvo importantes ventajas, sobre todo las relacionadas con la utilización de una amplia cohorte de embarazos y el acceso a datos validados, como para responder el interrogante del estudio. Sin embargo, los resultados podrían ser más aplicables a las pacientes que pertenecen a un nivel socioeconómico bajo, un factor

que limita la generalización de los hallazgos.

En resumen, esta investigación identificó un factor predictivo modificable de riesgo de abortos espontáneos, un fenómeno que aporta información adicional sobre la importancia del control óptimo del asma, tanto antes de la gestación como durante ésta.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019  
www.siicsalud.com

*El autor no manifiesta conflictos de interés.*

#### Autoevaluación del artículo

El asma durante la gestación, especialmente cuando está mal controlada, puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo.

¿Cuál de los siguientes son factores de riesgo tanto para el aborto inducido como para el espontáneo?

- A, Asma no controlada.
- B, Antecedente de abortos.
- C, Uso de fármacos teratogénicos.
- D, Estado socioeconómico bajo.
- E, Todas son ciertas.

Verifique su respuesta en: [www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/136448](http://www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/136448)

#### Cómo citar este artículo:

Blais L, Kettani F, Forget A. Consecuencias del Asma Materno sobre el Aborto. Artículos Originales Ginecología 17 4-5, Abr 2019.

#### How to cite this article:

Blais L, Kettani F, Forget A. The Impact of Maternal Asthma on Abortion. Artículos Originales Ginecología 17 4-5, Abr 2019.

#### Bibliografía

Blais L, Kettani FZ, Forget A. Relationship between maternal asthma, its severity and control and abortion. Hum Reprod 28(4):908-15, 2013.

Tata L, Lewis S, McKeever T, et al. A Comprehensive Analysis of Adverse Obstetric and Pediatric Complications in Women with Asthma. Am J Respir Crit Care Med 175:991-97, 2007.

Firoozi F, Lemiere C, Beauchesne MF, Forget A, Blais L. Development and validation of database indexes of asthma severity and control. Thorax 62(7):581-87, 2007.

## Informes destacados

# Abordaje de los Sofocos Atribuibles al Tratamiento del Cáncer de Mama

## *Approach to Hot Flushes Attributable to Breast Cancer Treatment*



European Journal of Cancer Care  
27(1):1-9, Ene  
2018

Biglia N, Bounous V, Torta R y colaboradores  
Università di Torino, Turín, Italia

*En las pacientes con cáncer de mama precoz, el tratamiento adyuvante hormonal se asocia con síntomas posmenopáusicos importantes. La duloxetina y el escitalopram son eficaces para reducir el número y la intensidad de los síntomas vasomotores; ambos fármacos también mejoran la depresión, con un aceptable perfil de tolerabilidad.*

### Introducción

La detección y el tratamiento precoces del cáncer de mama mejoran considerablemente la supervivencia, de modo que el número de pacientes que han sobrevivido a un cáncer de mama (SCM) es cada vez más alto. Las pacientes jóvenes con cáncer de mama pueden presentar menopausia prematura como consecuencia de la quimioterapia adyuvante o la supresión ovárica.

Los síntomas posmenopáusicos son clásicamente más intensos en las mujeres jóvenes, por la interrupción brusca de la síntesis de estrógenos. La eficacia de los tratamientos adyuvantes ha sido confirmada; sin embargo, se estima que hasta el 20% de las enfermas con cáncer de mama interrumpen el tratamiento hormonal como consecuencia de los síntomas menopáusicos, especialmente los sofocos, presentes en alrededor del 65% de las SCM.

Los síntomas vasomotores (sofocos y sudoración nocturna) son secundarios a la reducción de los niveles de estrógenos en sangre y en el centro hipotalámico de regulación de la temperatura corporal. Asimismo, las modificaciones hormonales se asocian con compromiso de la actividad de los sistemas de serotonina y noradrenalina y, secundariamente, con cambios en el estado de ánimo, depresión y síntomas somáticos. Los síntomas vasomotores afectan considerablemente la calidad

del sueño y la calidad de vida. Si bien la terapia de reemplazo con estrógenos representa la mejor alternativa terapéutica para el alivio de los síntomas posmenopáusicos en las mujeres sanas, esta modalidad de tratamiento está contraindicada en las SCM, por el mayor riesgo de recurrencia tumoral. La tibolona también es más eficaz que el placebo para el alivio de los síntomas posmenopáusicos y la mejoría del sueño, la conducta sexual y el estado anímico; sin embargo, también parece asociarse con mayor riesgo de recurrencia del cáncer de mama. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) son alternativas eficaces no hormonales para el alivio de los síntomas vasomotores. Diversos estudios demostraron la utilidad de la paroxetina, la setralina, la fluoxetina, el citalopram y el escitalopram (ISRS) para la reducción de la frecuencia y la intensidad de los sofocos. La venlafaxina (un IRSN) también demostró ser eficaz; un beneficio similar se refirió para la duloxetina. Asimismo, en un trabajo, la duloxetina también disminuyó los síntomas musculoesqueléticos en SCM tratadas con inhibidores de aromatasa. Por el momento, sin embargo, sólo la paroxetina tiene indicación aprobada de uso por la Food

and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos, para el alivio de los síntomas vasomotores moderados a graves. No obstante, en la mayoría de los estudios con estos fármacos se evaluaron mujeres sanas; sólo unos pocos incorporaron SCM, y tampoco se comparó la eficacia de los ISRS y los IRSN en mujeres posmenopáusicas sanas o en SCM.

El objetivo del presente estudio fue, entonces, comparar la eficacia del escitalopram (un ISRS) y la duloxetina (un IRSN) para la reducción de la frecuencia y la intensidad de los síntomas vasomotores en SCM posmenopáusicas (criterio principal de valoración), y los efectos sobre el estado de ánimo depresivo (criterio de valoración secundario).

### Pacientes y métodos

La muestra para los análisis estuvo integrada por 58 SCM con sofocos importantes (> 20 por semana), y compromiso emocional. Las participantes fueron aleatoriamente asignadas a tratamiento con duloxetina (dosis inicial de 30 mg con duplicación en la segunda semana) o escitalopram (10 mg por día, con duplicación en la segunda semana) durante 12 semanas. Los fármacos debían ingerirse por la mañana. En planillas diarias, las enfermas llevaron un registro de la frecuencia y la intensidad de los sofocos (leves, moderados, graves y muy graves) en

**Tabla 1.** Características basales de las pacientes.

Características	Duloxetina (n = 28)	Escitalopram (n = 30)	Valor de p
Edad			
Mediana (rango)	45 (40-55)	46 (39-56)	NS
< 50 años	20 (71.4%)	18 (60%)	NS
> 5 años	8 (28.6%)	12 (40%)	NS
Estado menopáusico			
Espontáneo	7 (25%)	14 (46.7%)	NS
Farmacológico	17 (60.7%)	14 (46.7%)	NS
Quirúrgico	4 (14.3%)	2 (6.6%)	NS
Terapia hormonal intercurrente			
Tamoxifeno	7 (25%)	8 (26.7%)	NS
Tamoxifeno más análogos de GnRH	17 (60.7%)	14 (46.7%)	NS
Inhibidores de aromatasa	4 (14.3%)	6 (20%)	NS
Ninguna	-	2 (6.6%)	NS
Sofocos > 9 meses	16 (57.1%)	17 (56.7%)	NS
Frecuencia diaria de sofocos (promedio)	13	12	NS
Frecuencia semanal de sofocos (promedio)	90	82	NS
Puntaje semanal de sofocos (promedio)	244	197	NS
Puntaje de la MADRS antes del tratamiento (promedio)	12.9	19.4	NS

NS, no significativo; MADRS, *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*

la primera semana sin tratamiento (T0), la semana 4 (T1) y la semana 12 (T2) de terapia. Las pacientes también refirieron los efectos adversos asociados con el tratamiento.

La depresión se evaluó en T0, T1 y T2 con el *Beck Depression Inventory* (BDI), y la *Montgomery Asberg Depression Rating Scale* (MADRS); la remisión se estableció en presencia de menos de 10 puntos en la MADRS.

La duloxetina es un IRSN aprobado por la FDA para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, la fibromialgia, el dolor por neuropatía periférica diabética y el dolor musculoesquelético. El escitalopram es el ISRS más selectivo, eficaz para el tratamiento del trastorno depresivo mayor; se considera uno de los mejores tratamientos en relación con la eficacia y la aceptabilidad, con índices bajos de interrupción de la terapia por efectos adversos.

El criterio principal de valoración fue la eficacia comparada de duloxetina y escitalopram para la disminución de la frecuencia de sofocos (número de episodios por día) y el puntaje de sofocos en los tres momentos de evaluación.

Los efectos de los fármacos sobre el estado de ánimo fueron un criterio secundario de valoración. Las comparaciones entre los grupos se realizaron con análisis de varianza ANOVA. Los valores de  $p < 0.05$  se consideraron estadísticamente significativos.

## Resultados

Un total de 28 y 30 enfermas fueron asignadas a tratamiento con duloxetina o escitalopram, respectivamente. Las características basales de las pacientes fueron similares en los dos

**Tabla 2.** Actividad basal de sofocos al inicio (T0) y después de 4 (T1) y 12 semanas (T2) de tratamiento.

	Duloxetina	Escitalopram
<i>Frecuencia semanal de sofocos (promedio)</i>		
T0	89.6	82.5
T1	39.7 (-56%; $p = 0.001$ )	46.2 (-48.3%; $p < 0.001$ )
T2	43 (-49.8%; $p = 0.003$ )	39 (-53%; $p = 0.001$ )
<i>Puntaje semanal de sofocos (promedio)</i>		
T0	244.7	197.6
T1	86.6 (-62%; $p = 0.001$ )	97 (-53.9%; $p < 0.001$ )
T2	98.7 (-53.6%; $p = 0.003$ )	80 (-60.4%; $p = 0.001$ )

**Tabla 3.** Modificación promedio de los puntajes de la MADRS y del BDI desde el inicio (T0) hasta las semanas 4 (T1) y 12 (T2) de tratamiento.

	Duloxetina	Escitalopram
<i>Puntaje de la MADRS (promedio)</i>		
T0	19.9	19.4
T1	7.6	12.6
T2	5.6 (-56.6%; $p < 0.005$ )	11.1 (-42.8%; $p < 0.005$ )
<i>Puntaje del BDI (promedio)</i>		
T0	4.9	8.3
T1	3.7	7.39
T2	3.6 (-26.5%; $p < 0.05$ )	6.6 (-20.5%; $p < 0.05$ )

MADRS, *Montgomery Asberg Depression Rating Scale*; BDI, *Beck Depression Inventory*.

grupos (tabla 1). Todas tenían cáncer de mama precoz sin metástasis documentadas, y referían sofocos importantes y compromiso emocional; los puntajes de la MADRS fueron > 12 al inicio del estudio. La depresión basal fue más importante en el grupo de escitalopram, en tanto que el número basal de sofocos fue más alto en el grupo de duloxetina. Sin embargo, las diferencias no fueron significativas en ningún caso. La mayoría de las enfermas de ambos grupos estaban en tratamiento con tamoxifeno y análogos de GnRH; los síntomas vasomotores tenían una duración promedio de más de 9 meses.

Los dos fármacos fueron útiles para la reducción de la frecuencia y la intensidad de los sofocos (tabla 2); los efectos aparecieron rápidamente en los dos grupos, con beneficios significativos al mes de comenzada la terapia. La disminución en T2 del

número de sofocos por semana fue de 49.8% en el grupo de duloxetina ( $p = 0.003$ ) y de 53% en el grupo de escitalopram ( $p = 0.001$ ). La disminución en T2 en el puntaje semanal de sofocos (a partir de la puntuación de cada episodio individual de sofoco) fue de 53.6% en el grupo de duloxetina ( $p = 0.003$ ), y de 60.4% en el grupo de escitalopram ( $p = 0.001$ ). Se observó una reducción significativa en el número total de sofocos por semana y en el puntaje semanal de sofocos en ambos grupos, sin diferencias significativas entre ellos. Asimismo, los dos fármacos redujeron significativamente el puntaje de la MADRS y el BDI (tabla 3). A las 12 semanas de terapia se produjo una reducción del 42.8% en el puntaje de la MADRS ( $p < 0.005$ ) y del 20.5% en el BDI ( $p < 0.005$ ) entre las enfermas tratadas con escitalopram, y de 56.6% ( $p < 0.05$ ) y 26.5% ( $p < 0.05$ ),

respectivamente, en el grupo de duloxetina. No se observaron diferencias importantes entre los grupos en la eficacia antidepressiva. La duloxetina y el escitalopram se toleraron bien; no se registraron efectos adversos importantes. Los efectos adversos más frecuentes en ambos grupos fueron las náuseas, la sequedad de boca, la debilidad y la sedación. Por lo general, los efectos adversos desaparecieron después de la primera semana de tratamiento. Los índices de interrupción del tratamiento por efectos adversos fueron del 18.7% y 16.7% en los grupos de duloxetina y escitalopram, respectivamente.

### Discusión

Los mecanismos que participan en los síntomas vasomotores posmenopáusicos todavía no se conocen. Sin embargo, se sabe que los estrógenos modulan la actividad de la serotonina y la noradrenalina en el cerebro y que estos neurotransmisores participan en la regulación de la temperatura en el hipotálamo. En un estudio, la concentración sérica de serotonina en las mujeres posmenopáusicas se asoció, de manera inversa, con la intensidad de los síntomas climatéricos. Los estrógenos aumentan la disponibilidad de serotonina en la hendidura sináptica, al aumentar su síntesis, y retrasar su degradación y recaptación. La intensidad y la frecuencia de los síntomas vasomotores son más altas en las mujeres con síntomas depresivos moderados o graves, en comparación con las pacientes

sin síntomas o con sólo síntomas leves. Los antidepressivos, por lo tanto, representan una excelente opción de terapia, ya que alivian los síntomas climatéricos y reducen las manifestaciones depresivas. Los resultados obtenidos en el presente estudio en SCM, muchas de ellas tratadas con tamoxifeno, son similares a los observados en mujeres sanas posmenopáusicas. Luego de 4 semanas de tratamiento, el escitalopram (un ISRS de última generación con mayor selectividad y acción más intensa sobre la recaptación de serotonina) redujo significativamente la frecuencia semanal y el puntaje de sofocos (48.3% y 53.9%, respectivamente); a las 12 semanas las disminuciones fueron de 53% y 60.4% en el mismo orden.

Se ha visto que los síntomas climatéricos recidivan luego de interrumpida la terapia hormonal; en cambio, se desconoce la evolución cuando se abandona el tratamiento con antidepressivos. En un estudio previo, alrededor de la tercera parte de mujeres sanas sintomáticas que respondieron al escitalopram presentaron nuevamente síntomas vasomotores a las 3 semanas del cese de la terapia; la recaída fue más frecuente en las pacientes con insomnio más importante antes del tratamiento y en las mujeres con respuesta más débil al escitalopram. Los resultados del presente estudio confirman la utilidad de la duloxetina en el tratamiento de los síntomas vasomotores, con reducción de 56%

y de 49.8% a las 4 y 12 semanas en ese orden; el puntaje de intensidad también se redujo en 62.6% y 53.6% a las 4 y 12 semanas en ese orden. Según los resultados de trabajos anteriores, el escitalopram parece ser, al menos, igual de eficaz o incluso superior a la duloxetina para el tratamiento agudo del trastorno depresivo mayor, aunque se toleraría mejor a largo plazo. En el presente trabajo, ambos fármacos fueron eficaces, y se asociaron con alivio rápido de los síntomas.

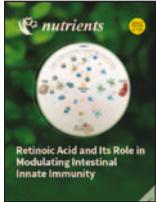
En las mujeres tratadas con tamoxifeno deben evitarse los fuertes inhibidores de la CYP2D6, asociados con reducción de su eficacia. El citalopram y el escitalopram son las mejores opciones en este sentido, a diferencia de la paroxetina o fluoxetina. Para los IRSN, la venlafaxina y la desvenlafaxina podrían ser las alternativas más seguras; la duloxetina ejerce efectos moderados sobre la enzima.

### Conclusión

Los resultados del presente estudio indican que el tratamiento durante 12 semanas con escitalopram o duloxetina es eficaz para la reducción de la frecuencia y la intensidad de los síntomas vasomotores en las SCM; ambos tratamientos también mejoraron considerablemente el estado de ánimo, con un perfil aceptable de efectos adversos. Se requieren estudios adicionales para conocer la seguridad y eficacia de estos agentes a largo plazo y el tiempo hasta la recidiva, luego de interrumpida su administración.

# Prevencción de la Preeclampsia con Suplementos con Calcio y Vitamina D

## *Prevention of Preeclampsia with Supplements with Calcium and Vitamin D*



Nutrients 9(10):1-23, Oct 2017

Khaing W, Vallibhakara S, Thakkinstian A y colaboradores  
Mahidol University, Bangkok, Tailandia

*Los suplementos con calcio podrían reducir el riesgo de preeclampsia. La vitamina D también podría ser beneficiosa, pero se necesitan más investigaciones al respecto.*

### Introducción

La preeclampsia, definida como la aparición de hipertensión arterial con proteinuria y con disfunción uteroplacentaria o de órgano terminal, o sin ellas, después de las 20 semanas de gestación, es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad materna y fetal en todo el mundo. Se estima que el 4.6% de los embarazos cursan con preeclampsia y el 1.4% con eclampsia, y que la incidencia de preeclampsia en los países desarrollados alcanza al 3.4%; mientras que en los que están en vías de desarrollo las cifras varían entre el 1.8% y el 16.7%.

Aproximadamente, entre el 10% y el 15% de las muertes maternas se asociaron directamente con preeclampsia o eclampsia en los países de ingresos bajos a medios; mientras que en los países desarrollados la cifra es de 1 por 100 000 nacidos vivos. Diversos estudios clínicos y epidemiológicos, así como revisiones sistemáticas, demostraron una relación inversa entre la hipertensión materna y la ingesta de calcio y que los suplementos con 1 g o más por día podrían disminuir el riesgo de preeclampsia.

Al respecto, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó los suplementos con calcio en las embarazadas; especialmente en los grupos de alto riesgo con baja ingesta de calcio en la dieta. Hay controversias en cuanto a los posibles beneficios de los suplementos con vitamina D en la prevención de la preeclampsia; con estudios de observación y revisiones sistemáticas con resultados positivos y otras más recientes que no mostraron beneficios.

Los autores realizaron una revisión sistemática y un metanálisis en red de los ensayos aleatorizados y controlados con el fin de comparar directa o indirectamente los efectos de la suplementación con calcio, vitamina D o ambos en la preeclampsia y la hipertensión gestacional (HG) o la hipertensión inducida por el embarazo (HIE).

### Materiales y métodos

Para la revisión sistemática se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos *Medline*, *PubMed*, *Scopus Databases*, *Cochrane Library/Cochrane Central Register of Controlled Trials* de los ensayos aleatorizados y controlados en idioma inglés hasta julio de 2017. También, se revisaron las referencias bibliográficas de los artículos de interés. La revisión sistemática se realizó según los criterios PRISMA (*systematic reviews and meta-analyses*), con metanálisis en red. Las intervenciones consistieron en los suplementos con calcio, vitamina D, combinaciones de ambos, en cualquier dosis y duración; mientras que el grupo control comprendió el placebo, los suplementos estándar como ácido fólico o la ausencia de suplementación. El criterio principal de valoración fue la preeclampsia, la eclampsia, la HG o la HIE definidas según los artículos originales. Dos de los autores se encargaron de extraer la información pertinente y de determinar la calidad de los estudios mediante la herramienta de la *Cochrane Collaboration*. Se realizaron metanálisis directos, con la determinación de los *risk ratio* (RR)

y con los intervalos de confianza del (IC) 95% y las comparaciones se realizaron mediante modelos de efectos fijos o aleatorizados. La heterogeneidad se evaluó mediante el estadístico  $I^2$  de *Cochrane* o el estadístico  $\tau^2$ . Por último, se aplicaron análisis de sensibilidad. Se realizaron metanálisis multivariados en red para comparar indirectamente los efectos de la suplementación en dos etapas.

### Resultados

Sólo 27 estudios aleatorizados y controlados cumplieron los criterios de inclusión, de los cuales 12 se refirieron a la preeclampsia, 3 a la HG y 12 a la HIE. Un total de 19 estudios ( $n = 26\ 299$ ) compararon calcio con placebo, 3 ( $n = 357$ ) compararon vitamina D con placebo, 4 ( $n = 1169$ ) hicieron lo propio con calcio más vitamina D con respecto a placebo y 1 ( $n = 175$ ) comparó calcio más vitamina D frente a calcio. Las muestras individuales variaron entre 30 y 9178 pacientes (mediana de 178). El 48.2% de los estudios se refirió a embarazos de bajo riesgo y el 51.9% a embarazos de alto riesgo (embarazo adolescente, embarazo en añosas y nuliparidad). La edad promedio osciló entre 16 y 37.2 años; la edad gestacional al momento de la inclusión era de 14.2 a 29.7 semanas y al momento del parto, de 37.4 a 39.1 semanas. Las comparaciones directas de los ensayos controlados y aleatorizados en la preeclampsia se agruparon en calcio frente a placebo (16 estudios;  $n = 12\ 876$  contra 13 060), vitamina D frente a placebo (3 ensayos;  $n = 203$  contra 154) y calcio más vitamina D frente a placebo (4 investigaciones;

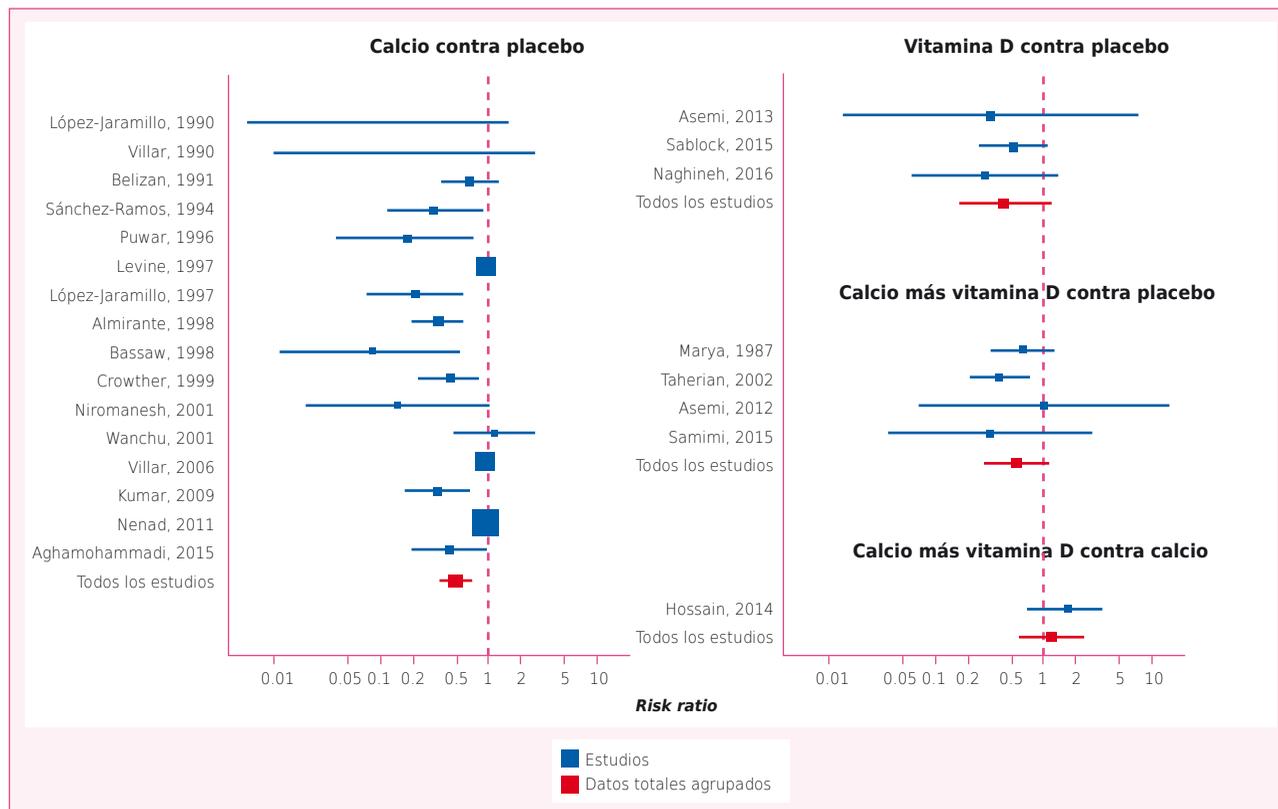


Figura 1. Gráfico de bosque de los efectos de la intervención comparado con placebo sobre la preeclampsia: un metanálisis en red.

Tabla 1. Estimación de los efectos de los suplementos múltiples sobre la preeclampsia.

Intervención	Calcio	Vitamina D	Calcio más vitamina D
<b>Calcio</b>	0.49 (0.35, 0.69)* [66.1, 31.6]	0.89 (0.33, 2.41)*†	1.18 (0.58, 2.37)†
<b>Vitamina D</b>		0.43 (0.17, 1.11)† [70.7, 47.4]	1.33 (0.42, 4.18)†
<b>Calcio más vitamina D</b>			0.57 (0.30, 1.10)† [52.2, 19.6]

Los valores se expresaron como RR (*risk ratio*) agrupados con los intervalos de confianza del 95% (IC) entre paréntesis; en las celdillas diagonales que comparan suplemento contra placebo, fuera de las celdillas diagonales que comparan las columnas contra las filas de suplementos; valores < 1 indican que la intervención incluida en la columna es más eficaz que la de las filas. Los valores en la diagonal entre corchetes indican que la superficie bajo la curva de *ranking* acumulativo y la probabilidad de ser el mejor tratamiento. El valor más alto es la superficie bajo la curva de *ranking* acumulativo o la probabilidad de ser el mejor tratamiento, el mejor es el tratamiento.

\*Calcio contra placebo: 16 EAC, número de casos de PE = 722 contra 931.

† Vitamina D contra Placebo: 3 EAC, n = 203 contra 154, número de casos de PE = 20 contra 14.

‡ Calcio + Vitamina D contra Placebo: 4 EAC, n = 584 contra 585, número de casos de PE = 27 contra 55.

† Calcio + Vitamina D contra Calcio 1 EAC, n = 89 contra 86, número de casos de PE = 10 contra 6.

† Calcio contra Vitamina D: 19 EAC, n = 25 936 contra 357, número de casos de PE = 722 contra 14.

†† Calcio + Vitamina D contra Vitamina D: 7 EAC, n = 1169 contra 357, número de casos de PE = 55 contra 14.

EAC, ensayos aleatorizados y controlados; PE, preeclampsia.

n = 584 contra 585). El metanálisis directo indicó que el calcio, la vitamina D y el calcio más vitamina D pueden disminuir el riesgo de preeclampsia en comparación con placebo, con RR agrupados de 0.54 (IC 95%: 0.41 a 0.70), 0.47 (IC 95%: 0.24 a 0.89) y 0.50 (IC 95%: 0.32 a 0.78), respectivamente. En otras palabras, el calcio, la vitamina D y el calcio más vitamina D podrían reducir el riesgo de preeclampsia en aproximadamente un 46%, 53% y 50%, respectivamente.

Solo el tipo de embarazo (riesgo bajo contra alto riesgo) y la duración del suplemento con calcio (> 18 semanas contra ≤ 18 semanas) podrían reducir la heterogeneidad de un 72.6% a un 61.84% y 61.51%, respectivamente. Los análisis de subgrupos mostraron

resultados similares, ya que el efecto protector de los suplementos con calcio fue superior en los embarazos de alto riesgo en comparación con los de bajo riesgo y con una duración de la suplementación de 18 semanas o menos en comparación con períodos más prolongados. Los efectos de los suplementos con calcio fueron más pronunciados en los países en vías de desarrollo respecto de las naciones desarrolladas.

Catorce estudios aleatorizados y controlados compararon los efectos de los suplementos con calcio frente a placebo sobre el riesgo de HG o HIE (n = 12 394 frente a 12 519); mientras que solo uno comparó calcio más vitamina D frente a calcio. Los efectos de los suplementos con calcio en comparación con placebo fueron

heterogéneos, con RR agrupados de 0.77 (IC 95%: 0.65 a 0.92).

Se utilizaron los datos de 24 ensayos controlados y aleatorizados para el metanálisis en red. Solamente los estudios sobre preeclampsia se incluyeron para la comparación indirecta, debido a la escasez de investigaciones sobre las intervenciones en la HG y la HIE. El metanálisis en red indicó que el calcio redujo significativamente el riesgo de preeclampsia en un 51% cuando el calcio se utilizó como profilaxis en comparación con placebo (RR: 0.49; IC 95%: 0.35 a 0.69) (Figura 1). La vitamina D también parece ser eficaz, con una reducción del riesgo de preeclampsia en un 57% comparado con placebo, con un RR de 0.43 (IC 95%: 0.17 a 1.11); aunque la

diferencia no fue significativa. La combinación de calcio más vitamina D mostró una disminución no significativa en el riesgo de preeclampsia en comparación con placebo o la ausencia de suplementación (RR: 0.57; IC 95%: 0.30 a 1.10).

El *ranking* de todas las intervenciones en cuanto a la probabilidad de eficacia de mayor a menor fue: vitamina D (47.4%), seguida de calcio (31.6%) y la combinación de calcio más vitamina D (19.6%) (Tabla 1). Los análisis de sensibilidad arrojaron resultados similares. Los números necesarios para tratar para evitar un episodio de preeclampsia fueron de 19 mujeres para las tratadas con calcio, 17 para las que recibieron vitamina D y 23 para las tratadas con la combinación de calcio más vitamina D; pero solo los suplementos con calcio demostraron ser beneficiosos, ya que los restantes se asociaron con riesgos y beneficios.

### Discusión y conclusión

Comentan los autores que los resultados de su metanálisis directo indicaron que los suplementos

con calcio podrían reducir significativamente el riesgo de preeclampsia en un 50%, y el de HG o HIE en un 25% en comparación con placebo. La suplementación parece ser más eficaz en los embarazos de alto riesgo con respecto a los de bajo riesgo y con los tratamientos de 18 semanas o menos. El metanálisis en red indicó que la mejor suplementación para disminuir el riesgo de preeclampsia fue la vitamina D, seguida del calcio y la combinación de calcio más vitamina D, con números necesarios para tratar de 17, 19 y 23, respectivamente; pero solo los suplementos con calcio demostraron ser beneficiosos, ya que los restantes se asociaron con riesgos y beneficios. Los resultados fueron congruentes con una revisión Cochrane de 2014, que demostró el efecto preventivo significativo de los suplementos con calcio en la preeclampsia, especialmente en las mujeres de alto riesgo. Señalan que el metanálisis tiene ventajas sobre otras revisiones sistemáticas al integrar las comparaciones directas e indirectas

del calcio, la vitamina D y la combinación de calcio más vitamina D. Los efectos de los suplementos con calcio sobre la preeclampsia fueron sólidos y congruentes en los metanálisis directos e indirectos. En la mayoría de los estudios incluidos, la edad gestacional promedio al momento del parto fue de 38 semanas, lo cual indica que el suplemento con calcio debe iniciarse a partir de las 20 semanas. El aumento en la concentración de calcio puede cumplir un papel en la disminución de la contracción del músculo liso y un aumento de la vasodilatación, con una disminución en el riesgo de preeclampsia. En conclusión, los suplementos con calcio podrían reducir el riesgo de preeclampsia. La vitamina D también podría ser beneficiosa, pero se necesitan más ensayos aleatorizados y controlados, de mayor tamaño y bien diseñados para determinar si los suplementos con vitamina D sola o en combinación con calcio pueden reducir el riesgo de preeclampsia.

**Investigación+Documentación S.A.**  
Arias 2624 (C1429DXT)  
Buenos Aires, Argentina  
Tel.: +54 11 702-1011  
i+d@siicsalud.com  
www.siic.info

Los textos de este trabajo han sido seleccionados de la base de datos **SIIC Data Bases** por el laboratorio Química Montpellier S.A. Los artículos originales fueron elaborados objetivamente por el Comité de Redacción Científica de la Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Los médicos redactores no emiten opiniones o comentarios sobre los artículos que escriben. El contenido de esta publicación refleja las opiniones, las conclusiones o los hallazgos propios de los autores, los cuales no son necesariamente los de Química Montpellier S.A. ni de SIIC, por lo que Química Montpellier S.A. no asume ninguna responsabilidad derivada de estos.  
Artículos Originales Ginecología, Registro Nacional de la Propiedad Intelectual en trámite. Hecho el depósito que establece la ley 11723.