

Ginecología

Nº 18

Patricia Bizarro Nevares
Ciudad de México, México
Pág. 1



El estilo de vida y la contaminación atmosférica afectan la salud reproductiva de la mujer

Graham R, Tavella G, Parker G
Sídney, Australia
Pág. 4



Abordaje del trastorno bipolar durante el embarazo

Sánchez A
Rosario, Argentina
Pág. 6



Prevención y tratamiento de la hipovitaminosis D

Munro A, Spilsbury K, Semmens J
Perth, Australia
Pág. 10



Tratamiento de una lesión escamosa intraepitelial de alto grado

El estilo de vida y la contaminación atmosférica afectan la salud reproductiva de la mujer

Lifestyle and air pollution affect the reproductive health of women

Patricia Bizarro Nevares

Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad de México, México

Se realizó una revisión del tema sobre los efectos que el estilo de vida y la contaminación tienen sobre la salud reproductiva de las mujeres. Varios contaminantes, y factores como el tabaquismo y la obesidad, así como el aplazo en el tiempo de la maternidad, están ocasionando cambios que interfieren con la salud reproductiva de las mujeres. Tanto la población como los gobiernos deben trabajar en conjunto para modificar estos factores.

(especial para SIIC © Derechos reservados)

La contaminación atmosférica es un problema que afecta al mundo y las medidas que hasta ahora se han implementado en algunos países no han sido suficientes para mitigar los niveles de contaminantes en el aire. De igual manera, los cambios en el estilo de vida han favorecido problemas crónicos en la población, que en el caso de las mujeres están afectando su salud reproductiva. El aumento de consultas en las clínicas de fertilidad es una prueba de que el problema está vigente. Factores como la dieta y el hábito de fumar son controlables por los individuos, mientras que la contaminación atmosférica debe ser abordada por los gobiernos, con la participación de los ciudadanos. Es necesario hacer hincapié en la educación para la salud, desde la educación primaria hasta la superior; asimismo, es relevante modificar los combustibles, mejorar el transporte público, favorecer el empleo de vehículos híbridos o eléctricos, ajustar horarios y sitios de trabajo que permitan a las mujeres

comer en casa y tener una vida más saludable. El ejercicio es otro factor que debe favorecerse, al abrir espacios seguros para realizarlo. Es recomendable que la mujer pueda planear su desarrollo personal, de tal manera que tenga una profesión y las facilidades para criar a sus hijos en la edad más recomendable. También, resulta de suma importancia en ellas disminuir el estrés que modifica las concentraciones hormonales en los tiempos adecuados; por ejemplo, los bajos niveles de progesterona y hormona luteinizante durante la primera fase del ciclo menstrual pueden inhibir la ovulación. El hábito de fumar disminuye los índices de concepción y de implantación; un aumento en el receptor para progesterona en el útero que puede favorecer la aparición de endometriosis, factor que también disminuye la posibilidad de embarazo. El tabaquismo pasivo también altera el equilibrio hormonal en las mujeres, con efectos en la salud reproductiva. Estudios con animales de laboratorio han mostrado que las alteraciones en el sistema reproductor femenino inducidas por la inhalación de contaminantes ambientales afectan de manera negativa la fertilidad; entre los datos obtenidos de estos modelos, la disminución en la producción de las hormonas sexuales –estrógenos y progesterona–, el mayor estrés oxidativo, las mayores concentraciones

de citoquinas inflamatorias, la muerte de ovocitos y el daño en folículos maduros, así como los cambios endometriales en el útero, son algunas de las alteraciones informadas. En las mujeres, estudios epidemiológicos correlacionan los contaminantes atmosféricos con la reproducción femenina en áreas urbanas e industrializadas. Además de los ya mencionados, debe considerarse el daño al ADN y a las proteínas y lípidos de las membranas celulares. La exposición a contaminación ambiental elevada también aumenta el riesgo de abortos espontáneos e infertilidad. Hay informes que señalan que en las mujeres que trabajan en la industria petroquímica, el ciclo menstrual no se modifica durante los primeros siete años de trabajo, pero en la medida que aumentan los años laborales, es más frecuente la irregularidad en el ciclo. Es importante hacer referencia al contacto con plaguicidas, estos actúan como alteradores hormonales y no favorecen la fecundación. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos también modifican la actividad estrogénica, lo que altera el desarrollo de los folículos ováricos. Algunos metales como el cromo, el cinc, el cadmio, el plomo o el vanadio son contaminantes atmosféricos, entre otros. Estos metales se adhieren a las partículas suspendidas en el aire y así llegan al sistema respiratorio,

Especialidades médicas relacionadas, producción bibliográfica y referencias profesionales de la autora.



Enviar correspondencia a:
Patricia Bizarro Nevares,
Departamento de Biología Celular
y Tisular, Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Autónoma de
México, Ciudad de México, México

desde donde se propagan al resto del organismo. El tamaño de estas partículas, su composición y concentración, son factores relevantes para evaluar su toxicidad.

La quema de combustibles y la erosión por la tala indiscriminada de árboles, son factores que aumentan la cantidad de estas partículas en la atmósfera. Estudios refieren que –en mujeres

expuestas a la atmósfera contaminada por estas partículas durante el primer trimestre de la gestación– aumenta la pérdida del embarazo durante el primer trimestre.

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

La autora no manifiesta conflictos de interés.

Autoevaluación del artículo

Los cambios en el estilo de vida han favorecido problemas crónicos en la población, que en el caso de las mujeres están afectando su salud reproductiva.

¿Cuál de los siguientes factores afecta la salud reproductiva de las mujeres?

- A. Tabaquismo.
- B. Obesidad.
- C. Aplazo en el tiempo de la maternidad.
- D. Contaminación atmosférica.
- E. Todas las anteriores.

Verifique su respuesta en: www.siicsalud.com/dato/evaluaciones.php/159904

Cómo citar este artículo:

Bizarro Nevares P. El estilo de vida y la contaminación atmosférica afectan la salud reproductiva de la mujer. Artículos Originales Ginecología 18:18:1-3, Jun 2019.

How to cite this article:

Bizarro Nevares P. Lifestyle and air pollution affect the reproductive health of women. Artículos Originales Ginecología 18:18:1-3, Jun 2019.

Conexiones temáticas

Los informes de Artículos Originales se conectan de manera estricta (i) o amplia (▶) con diversas especialidades.



Bibliografía recomendada

Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum Reprod* 22:1506-1512, 2007.

Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril* 107:840-847, 2017.

Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 360:1233-1242, 2002.

Cerqueira EM, Santoro CL, Donozo NF, Freitas BA, Pereira CA, Bevilacqua RG, Machado-Santelli GM. Genetic damage in exfoliated cells of the uterine cervix. Association and interaction between cigarette smoking and progression to malignant transformation? *Acta Cytol* 42:639-649, 1998.

Chandra A, Martinez GM, Mosher WD, Abma JC, Jones J. Fertility, family planning, and reproductive health of U.S. women: data from the 2002 National Survey of Family Growth. *Vital Health Stat* (2):1-160, 2005.

Consejo Nacional de Población. Mujeres y hombres en México. Indicadores demográficos básicos 1990-2030. INEGI, México DF, 2007.

Cosselman KE, Navas-Acien A, Kaufman JD. Environmental factors in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 12:627-642, 2016.

Cunha M, Galhardo A, Pinto-Gouveia J. Experiential avoidance, self-compassion, self-judgment and coping styles in infertility. *Sex Reprod Health* 10:41-47, 2016.

Dechanet C, Brunet C, Anahory T, Hamamah S, Hedon B, Dechaud H. Effect of cigarette smoking of embryo implantation and placentation and analysis of factors interfering with cigarette smoke effects (part II). *Gynecol Obstet Fertil* 39:567-574, 2011.

Demko ZP, Simon AL, McCoy RC, Petrov DA, Rabinowitz M. Effects of maternal age on euploidy rates in a large cohort of embryos analyzed with 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic screening. *Fertil Steril* 105:1307-1313, 2016.

Department of Health UK. Regulated Fertility Services: a Commissioning Aid, 2009.

Estarlich M, Ballester F, Aguilera I, Fernandez-Somoano A, Lertxundi A, Llop S, Freire C, Tardón A, Basterrechea M, Sunyer J, Iñiguez C. Residential exposure to outdoor air pollution during pregnancy and anthropometric measures at birth in a multicenter cohort in Spain. *Environ Health Perspect*. 119:1333-1338, 2011.

Esteves S, Bento FC. Implementation of air quality control in repro-

ductive laboratories in full compliance with the Brazilian Cells and Germinative Tissue Directive. *Reprod Biomed Online* 26:9-21, 2013.

European Environment Agency. Report No.5/2014. Air quality in Europe-2014 report. Recuperado el 29 de enero de 2018 de <https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2014>.

Faiz AS, Rhoads GG, Demissie K, Kruse L, Lin Y, Rich DQ. Ambient air pollution and the risk of stillbirth. *Am J Epidemiol* 176:308-316, 2012.

Fortoul TI, Rodríguez-Lara V, González-Villalva A, Rojas-Lemus M, Cano-Gutiérrez G, Ustarroz-Cano M, et al. Inhalation of vanadium pentoxide and its toxic effects in a mouse model. *Inorg Chim Acta* 420:8-15, 2014.

Gai HF, An JX, Qian XY, Wei YJ, Williams JP, Gao GL. Ovarian damages produced by aerosolized fine particulate matter (PM2.5) pollution in mice: Possible protective medications and mechanisms. *Chin Med J (Engl)* 130:1400-1410, 2017.

Gaskins AJ, Williams PL, Keller MG, Souter I, Hauser R, Chavarro JE; EARTH Study Team. Maternal physical and sedentary activities in relation to reproductive outcomes following IVF. *Reprod Biomed Online* 33:513-521, 2016.

Ghosh R, Rankin J, Pless-Mulloli T, Glinianaia S. Does the effect of air pollution on pregnancy outcomes differ by gender? A systematic review. *Environ Res* 105:400-408, 2007.

Gruber I, Just A, Birner M, Lasch A. Effect of a woman's smoking status on oocyte, zygote and a 3 pre-embryo quality in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 90:1249-1252, 2008.

Hariparsad S. O23-1 The effects of occupational pollutants on the reproductive health of female informal street traders in Durban South Africa. *Occup Environ Med* 73 (Suppl. 1), A44, 2016.

Hertz-Picciotto I. The evidence that lead increases the risk for spontaneous abortion. *Am J Ind Med* 38:300-309, 2000.

Hull MG, North K, Taylor H, Farrow A, Ford WCL. Delayed conception and active and passive smoking. *Fertil Steril* 74:725-733, 2000.

Instituto Mexicano del Seguro Social. Comunicado de prensa 320/2017 (2017, 14 de octubre). IMSS atiende cada año a 12000 parejas que no pueden embarazarse. Recuperado el 29 de enero de 2018 de <http://www.imss.gob.mx/prensa/archivo/201710/320>.

Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico de la pareja infértil y tratamiento con técnicas de baja complejidad. México, 2012.

Jackson LW, Zullo MD, Goldberg JM. The association between heavy

metals, endometriosis and uterine myomas among premenopausal women: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Hum Reprod* 23:679-687, 2008.

Järup L. Hazards of heavy metals contamination. *Br Med Bull* 68:167-182, 2003.

Joelsson LS, Berglund A, Wångren K, Lood M, Rosenblad A, Tydén T. Do subfertile women adjust their habits when trying to conceive? *Ups J Med Sci* 121:184-191, 2016.

Langer P, Tajáková M, Petrik J, Chovancová J, Drobná B, Jursa, S. Possible effects of polychlorinated biphenyls and organochlorinated pesticides on the thyroid after long-term exposure to heavy environmental pollution. *J Occup Environ Med* 45:526-532, 2003.

Laumbach RJ, Kipen HM. Respiratory health effects of air pollution: update on biomass smoke and traffic pollution. *J Allergy Clin Immunol* 129:3-11, 2012.

Mahalingaiah S, Hart JE, Laden F, Farland LV, Hewlett MM, Chavarro J, et al. Adult air pollution exposure and risk of infertility in the Nurses' Health Study II. *Hum Reprod* 31:638-647, 2016.

Maluf M, Perin PM, Foltran Januário DA, Nascimento Saldiva PH. In vitro fertilization, embryo development, and cell lineage segregation after pre- and/or postnatal exposure of female mice to ambient fine particulate matter. *Fertil Steril* 92:1725-1735, 2009.

Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA. National, regional, and global trends in infertility prevalence since 1990: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 9:e1001356, 2012.

Merklinger-Gruchala A, Jasienska G, Kapiszewska M. Effect of air pollution on menstrual cycle length. A prognostic factor of women's reproductive health. *Int J Environ Res Public Health* 14: pii: E816, 2017.

Minguiñón MC, Cirach M, Hoek G, Brunekreef B, Tsai M, De Hoogh K, et al. Spatial variability of trace elements and sources for improved exposure assessment in Barcelona. *Atmos Environ* 89:268-281, 2014.

Mohalleh SV, De Araújo Lobo DJ, Pesquero CR, Assunção JV, De Andre PA, Saldiva PH, et al. Decreased fertility in mice exposed to environmental air pollution in the city of Sao Paulo. *Environ Res* 98:196-202, 2005.

Mohorovic L, Petrovic O, Haller H, Micovic V. Pregnancy loss and maternal methemoglobin levels: an indirect explanation of the association of environmental toxicants and their adverse effects on the mother and the fetus. *Int J Environ Res Public Health* 7:4203-4212, 2010.

- Nieuwenhuijsen MJ, Basagana X, Davdand P, Martínez D, Cirach M, Beelen R, et al. Air pollution and human fertility rates. *Environ Int* 70:9-14, 2014.
- Perin PM, Maluf M, Czeresnia CE, Nicolosi Foltran Januário DA, Nascimento Saldiva PH. Effects of exposure to high levels of particulate air pollution during the follicular phase of the conception cycle on pregnancy outcome in couples undergoing in vitro fertilization and embryo transfer. *Fertil Steril* 93:301-303, 2010.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 89:1603, 2008.
- Quaas A, Dokras A. Diagnosis and treatment of unexplained infertility. *Reviews in Obstet Gynecol* 1:69-76, 2008.
- Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: Prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 14:813-822, 2013.
- Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J, Goldman MB. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Human Reprod Update* 14:345-357, 2008.
- Rzymiski P, Niedozielski P, Poniedzialek B, Klimaszek P. Bioaccumulation of selected metals in bivalves (Unionidae) and Phragmites australis inhabiting a municipal water reservoir. *Environ Monitor Assess* 186:3199-3212, 2014.
- Rzymiski P, Tomczyk K, Niedozielski P, Jakubowski K, Poniedzialek B, Opala T. Metal status in human endometrium: Relation to cigarette smoking and histological lesions. *Environ Res* 132:328-333, 2014.
- Sandstrom T, Helleday R, Bjermer L, Stjernberg N. Effects of repeated exposure to 4 ppm nitrogen dioxide on bronchoalveolar lymphocyte subsets and macrophages in healthy men. *Eur Respir J* 5:1092-1096, 1992.
- Schliep KC, Mumford SL, Vladutiu CJ, Ahrens KA, Perkins NJ, Sjaarda LA, Kissell KA, Prasad A, Wactawski-Wende J, Schisterman EF. Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. *Epidemiology* 26:177-184, 2015.
- Secretaría del Medio Ambiente del Gobierno de la Ciudad de México. Inventario de emisiones de la Ciudad de México 2014. SEDEMA, 1-134, 2016.
- Shanle EK, Xu W. Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: identification and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol* 24:6-19, 2011.
- Slama R, Bottagisi S, Solansky I, Lepeule J, Giorgis-Allemand L, Sram R. Short-term impact of atmospheric pollution on fecundability. *Epidemiology* 24:871-879, 2013.
- Soldin OP, Makambi KH, Soldin SJ, O'Mara DM. Steroid hormone levels associated with passive and active smoking. *Steroids* 76:653-659, 2011.
- Thoma ME, McLain AC, Louis JF, King RB, Trumble AC, Sundaram R, Buck Louis GM. Prevalence of infertility in the United States as estimated by the current duration approach and a traditional constructed approach. *Fertil Steril* 99:1324-1331e1, 2013.
- Thurston SW, Ryan L, Christiani DC, Snow R, Carlson J, You L, et al. Petrochemical exposure and menstrual disturbances. *Am J Indust Med* 38:555-564, 2000.
- Tomei G, Ciarrocca M, Fortunato BR, Capozzella A, Rosati MV, Cerratti D, et al. Exposure to traffic pollutants and effects on 17-beta-estradiol (E2) in female workers. *Int Arch Occup Environ Health* 80:70-77, 2006.
- Uzoigwe JC, Prum T, Bresnahan E, Garelnabi M. The emerging role of outdoor and indoor air pollution in cardiovascular disease. *N Am J Med Sci* 5:445-453, 2013.
- Wdowiak A, Lewicka M, Plewka K, Bakalczuk G. Nikotinism and quality of embryos obtained in in-vitro fertilization programmes. *Ann Agric Environ Med* 20:82-85, 2013.
- Yadav JS, Kaushik VK. Effect of sulphur dioxide exposure on human chromosomes. *Mutat Res* 359:25-29, 1996.
- Zhou Y, Jorgensen E, Gan Y, Taylor H. Cigarette smoke increases progesterone receptor and homeobox A10 expression in human endometrium and endometrial cells: a potential role in the decreased prevalence of endometrial pathology in smokers. *Biol Reprod* 84:1242-1247, 2011.
- Zhu Y, Huang B, Li QX, Wang J. Organochlorine pesticides in follicular fluid of women undergoing assisted reproductive technologies from central China. *Environ Pollut* 207:266-272, 2015.

Informes destacados

Abordaje del trastorno bipolar durante el embarazo

Approach to bipolar disorder during pregnancy



BMC Pregnancy
and Childbirth
18(1):1-7, Feb 2018

Graham R, Tavella G, Parker G
Sídney, Australia

Las recomendaciones disponibles para el tratamiento de las pacientes con trastorno bipolar durante el embarazo y la lactancia presentan cierto nivel de coherencia, aunque también se observa una heterogeneidad considerable. Esta última compromete el abordaje clínico adecuado.

Introducción y objetivos

Las pacientes con trastorno bipolar (TBP) presentan un riesgo elevado de recaídas durante el período perinatal. Según lo informado, los índices de recaídas maníacas, hipomaníacas o depresivas durante el primer año desde el nacimiento pueden alcanzar el 55%. Si bien existen drogas eficaces para el tratamiento de los pacientes con TBP, su seguridad durante el embarazo y la lactancia no es conocida en profundidad. Tanto la seguridad del tratamiento farmacológico como el riesgo elevado de recaídas durante el período perinatal generan un cuadro de abordaje complejo.

Algunas de las recomendaciones vigentes para el tratamiento de las pacientes con TBP incluyen pautas específicas para el período perinatal. Las recomendaciones pueden ser fundamentadas en la información disponible o en el consenso clínico. En el presente estudio, los autores evaluaron diferentes recomendaciones sobre el uso de psicofármacos para el tratamiento de las pacientes con TBP durante el período perinatal.

Métodos

La información evaluada fue obtenida mediante una búsqueda en las bases de datos *National Guideline Clearinghouse*, *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *PsycInfo* y *PubMed*. Esto resultó en la selección de once guías terapéuticas.

Estabilizadores del estado de ánimo

En la mayoría de las recomendaciones disponibles se mencionan efectos

teratogénicos potenciales de los estabilizadores del estado de ánimo, especialmente del litio y del valproato. En cuanto a la carbamazepina, los datos disponibles no son claros, con lo cual se recomendó evitar su empleo en embarazadas. Los datos sobre el valproato indican la existencia de un síndrome fetal caracterizado por signos faciales, cardiovasculares y afectación de los miembros. La lamotrigina generalmente se considera menos riesgosa, aunque no existe consenso al respecto. En algunos casos, se señala que el uso de lamotrigina durante el primer trimestre de embarazo puede provocar labio leporino y paladar hendido, con lo cual solo debería emplearse con una justificación clínica contundente. En caso de continuar el tratamiento con lamotrigina durante el embarazo, algunos autores recomiendan evaluar los niveles plasmáticos en forma periódica y evitar su combinación con valproato.

En la mayoría de las recomendaciones se señala que la continuidad del tratamiento con estabilizadores del estado de ánimo durante el embarazo debe tener lugar luego de una evaluación de los riesgos y beneficios potenciales. Ante un riesgo elevado de recaídas, algunos autores recomiendan continuar el tratamiento, en tanto que, en mujeres con TBP grave, el litio sería la opción más segura. De continuarse el tratamiento con litio, se recomienda evaluar los niveles plasmáticos con frecuencia y realizar ajustes de la dosis para mantener una concentración terapéutica. En algunas

de las recomendaciones vigentes se aconseja readministrar el estabilizador del estado de ánimo luego del parto, ya que el riesgo de recaídas en el período posnatal es elevado.

Antipsicóticos

Desde el punto de vista de la teratogénesis, los antipsicóticos generalmente son considerados más seguros que los estabilizadores del estado de ánimo al ser administrados durante el embarazo. No obstante, debe tenerse en cuenta que pueden generar aumento ponderal y diabetes gestacional.

En algunos casos se distinguen los antipsicóticos típicos y atípicos, aunque los datos disponibles no son concluyentes. Mientras que algunos autores consideran que hay cierto riesgo de malformaciones ante la exposición intrauterina a los antipsicóticos típicos, otros autores señalaron la ausencia de teratogénesis ante el uso de diferentes antipsicóticos típicos. El haloperidol sería la opción más segura entre los antipsicóticos típicos. En cuanto a los antipsicóticos atípicos, el riesgo de teratogénesis no es conocido. Según lo informado, la clozapina y la olanzapina podrían ser teratogénicas, aunque otros autores informaron que los antipsicóticos atípicos son relativamente seguros. En otras guías terapéuticas se recomienda evitar todos los antipsicóticos durante el embarazo, excepto el haloperidol en dosis bajas. No se recomienda la administración de antipsicóticos de depósito durante el embarazo.

Antidepresivos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) no aconseja la administración de antidepresivos durante el embarazo. No obstante, en la mayoría de las recomendaciones se considera que son drogas relativamente seguras, aunque pueden generar cuadros neonatales como la hipertensión pulmonar. Los antidepresivos tricíclicos provocarían defectos cardiovasculares y síntomas de abstinencia neonatales, aunque algunos autores señalaron la ausencia de riesgo de teratogénesis ante su empleo. Con respecto al uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) durante el embarazo, se informaron efectos adversos neonatales. Ciertos autores consideran que el riesgo de teratogénesis ante la administración de ISRS es bajo, especialmente ante el empleo de fluoxetina y citalopram. En cambio, otros autores informaron una asociación entre el uso de fluoxetina o paroxetina y las cardiopatías congénitas, o entre el uso de citalopram y los defectos del tubo neural. El uso de bupropión durante el embarazo se asociaría con abortos espontáneos. Se recomienda que la prescripción de antidepresivos a embarazadas tenga lugar ante el antecedente de depresión moderada o grave, una vez evaluados los riesgos del tratamiento, especialmente al emplear paroxetina y venlafaxina.

Terapia electroconvulsiva

El uso de terapia electroconvulsiva (TEC) puede ser una alternativa ante el uso de estabilizadores del estado de ánimo durante el embarazo. Su utilidad sería especialmente elevada en pacientes con episodios mixtos, manía grave o depresión grave. Asimismo, la TEC puede ser la mejor opción en presencia de un riesgo grave para la salud física de la madre o el feto.

Lactancia

En la mayoría de las recomendaciones disponibles, se señala que las drogas estabilizadoras del estado de ánimo son secretadas en la leche materna. El litio está contraindicado durante la

lactancia, ya que existe un riesgo de toxicidad neonatal. No obstante, en algunas recomendaciones se menciona la seguridad de los anticonvulsivos, como el valproato de sodio, la carbamazepina y la lamotrigina, y de los antipsicóticos atípicos durante la lactancia. La concentración de valproato en la leche materna sería baja, aunque debe evaluarse el riesgo de hepatotoxicidad y trombocitopenia en el niño. Debe considerarse que algunos autores contraindicaron el uso de valproato durante la lactancia.

El uso de carbamazepina durante la lactancia es considerado seguro por algunos autores, mientras que otros recomiendan no administrar la droga ya que puede provocar abstinencia, dificultades en la succión, disfunción hepática y erupciones.

La información sobre el uso de antidepresivos durante la lactancia es escasa en las recomendaciones disponibles. Según los datos existentes, la concentración de antidepresivos en la leche materna es baja. No obstante, se recomienda prescribirlos con precaución ya que se informó un riesgo de disfunción del sistema nervioso central.

Algunos autores consideran que existen diferencias interindividuales considerables al evaluar los niveles plasmáticos de los antidepresivos en los lactantes. Finalmente, en una de las guías terapéuticas se aconseja utilizar los antidepresivos con el menor índice de excreción en la leche materna, como la paroxetina, la sertralina y la nortriptilina. Siempre es aconsejable evaluar cada caso en particular, con la colaboración del especialista.

Discusión

El TBP es una enfermedad mental que supone un riesgo considerable durante el embarazo y la lactancia. Asimismo, se observan riesgos sobre el niño. Lo antedicho indica la importancia de contar con una estrategia terapéutica eficaz. Las recomendaciones disponibles para el tratamiento de las pacientes con TBP durante el embarazo y la lactancia incluyen la evaluación exhaustiva de los riesgos y los beneficios del tratamiento,

de acuerdo con la probabilidad de recaídas y la droga en consideración. No obstante, el nivel de concordancia entre las diferentes recomendaciones en términos de los riesgos generados por la administración de los fármacos fue bajo. Esto compromete la calidad de la atención médica.

Con el fin de disminuir la variabilidad mencionada, los autores del presente análisis proponen la realización de revisiones y actualizaciones más frecuentes que incluyan datos nuevos sobre los riesgos neonatales asociados con el tratamiento de las pacientes bipolares durante el embarazo y la lactancia. Por ejemplo, si bien en varios casos se contraindica el uso de litio durante el embarazo debido a que puede provocar malformaciones cardíacas, en estudios más recientes se halló que dicho riesgo es bajo.

Otra cuestión para considerar, según refieren los autores, es la creación de estándares universales que regulen el tipo de información utilizada para elaborar las recomendaciones. Esto es importante si se tiene en cuenta que la mayoría de los datos relacionados con el embarazo y la infancia provienen de fuentes poco formales, como los estudios de casos o retrospectivos.

En cambio, no se cuenta con ensayos clínicos y controlados al respecto. Sería apropiado que las recomendaciones se elaboren sobre la base de datos empíricos y que, en ausencia de dicha información, se implementen pautas secundarias de acuerdo con el consenso de expertos provenientes de diferentes disciplinas, como la psiquiatría y la pediatría. De este modo, podría aumentarse la fiabilidad y la fundamentación de las recomendaciones para el tratamiento de las pacientes con TBP durante el embarazo y la lactancia.

Conclusión

Si bien presentan cierto nivel de coherencia, la heterogeneidad que se observa entre las recomendaciones disponibles para el tratamiento de las pacientes con TBP durante el embarazo y la lactancia puede comprometer un abordaje clínico adecuado.

Informes destacados

Prevenición y tratamiento de la hipovitaminosis D

Prevention and management of hypovitaminosis D



Actualizaciones
en Osteología
11(2):151-171,
May 2015

Sánchez A
Rosario, Argentina

La presente es la guía de la Federación Argentina de Sociedades de Endocrinología para el diagnóstico, la prevención y el tratamiento de la hipovitaminosis D.

Introducción

La vitamina D participa del metabolismo óseo y de numerosas funciones importantes para la salud. El calcidiol, o 25-hidroxivitamina D (25[OH]D), formado en el hígado es convertido en el riñón en calcitriol, o 1,25-dihidroxivitamina D (1,25[OH]₂D). Esta reacción es estimulada e inhibida por diversas sustancias. La proteína encargada del transporte plasmático de la vitamina D es la proteína ligadora de vitamina D (DBP, *D binding protein*). El calcidiol es utilizado para evaluar el estado de la vitamina D. Esta vitamina se almacena en los tejidos. Las personas que tienen más probabilidades de presentar hipovitaminosis D son las que se exponen poco al sol, las de piel oscura, las que habitan en latitudes elevadas y los obesos. El receptor de la vitamina D (RVD) y la 1-alfa hidroxilasa están expresados en todos los tejidos humanos, por lo que es probable que esta vitamina tenga efectos autocrinos y paracrinos.

El calcitriol actúa sobre el intestino por vía genómica y no genómica. La primera tiene un mecanismo semejante al de otros esteroides, en el que el complejo hormona-receptor controla la síntesis de proteínas específicas. La calbindina-D promueve la absorción de calcio en el intestino. Además, regula la proliferación y diferenciación de las células de las microvellosidades. La vía no genómica modula un transporte rápido de calcio llamado

"transcaltaquia". El receptor de la membrana en la vía no genómica es afín con el del citosol, pero con diferente dominio proteico para la unión. Los procesos que participan en la absorción intestinal de calcio representan el primer paso para el ingreso del calcio de la dieta en los procesos fisiológicos que contribuyen al crecimiento del esqueleto y a la homeostasis cálcica. La ingesta cálcica del ser humano y las necesidades fisiológicas a lo largo de la vida son variables y el intestino debe adaptarse simultáneamente a estas modificaciones.

El calcitriol, al igual que la parathormona (PTH), estimula la resorción ósea cuando disminuye la calcemia iónica. La vitamina D favorece la cantidad y la calidad ósea mediante diversos mecanismos. En cultivos de osteoblastos, el calcidiol permite la síntesis de osteocalcina, y sus niveles se correlacionan con los de calcitriol en el medio. La carencia de vitamina D disminuye la función de los osteoblastos y genera pérdida ósea. Además, el mecanismo humoral responsable de la mayor actividad resorptiva está asociado con la deficiencia de la vitamina D. Esta vitamina ejercería un efecto modulador sobre los osteoclastos. Los condrocitos también reciben el mensaje de la vitamina D y controlarían la función de los osteoclastos. Asimismo, mediante la inactivación del RVD en los condrocitos mantiene la homeostasis

del fósforo. La hipovitaminosis D impide la mineralización normal del osteoide y provoca osteomalacia o raquitismo. La administración de calcitriol aumenta la absorción intestinal de calcio, pero no normaliza los defectos de mineralización. Según estudios, a mayor nivel de calcidiol, menor la demora en la mineralización. Se requieren niveles séricos altos para mejorar la masa ósea. Existe una buena correlación entre la concentración sérica de calcidiol y la masa ósea. En ratones *knock out* para el RVD se produce osteomalacia, mientras que la sobreexpresión del RVD en ratones transgénicos incrementa la masa ósea. En modelos de experimentación, el calcitriol acelera la reparación de las fracturas y la remodelación ósea. Los niveles muy altos de calcidiol pueden activar directamente el RVD, lo cual explicaría los cuadros de intoxicación por vitamina D. En el riñón, el calcitriol potencia el efecto de la PTH para facilitar la reabsorción del calcio y también participa en la regulación del metabolismo del fósforo. Además, la vitamina D aumenta la síntesis de calbindinas y del canal epitelial de calcio en los túbulos distales. El calcitriol inhibe a la 1-alfa hidroxilasa e induce a la 24-hidroxilasa.

Epidemiología y patología de la carencia de vitamina D

La hipovitaminosis D es un problema de salud mundial. Cuando los niveles de

calcidiol se encuentran por debajo de 20 ng/ml se considera deficiencia de vitamina D.

Estado nutricional de vitamina D en las diferentes etapas de la vida

Las embarazadas con un nivel menor de 15 ng/ml antes de la semana 22 tienen un riesgo de preeclampsia 5 veces mayor, y los neonatos de las mujeres con preeclampsia tienen un riesgo de tener niveles de calcidiol < 15 ng/ml 2 veces mayor. En el embarazo se debe prevenir la hipovitaminosis D. Los niveles de calcidiol del feto durante el embarazo dependen de los niveles maternos de calcidiol. La vida media del calcidiol es de tres semanas, por lo que los niveles de este comienzan a disminuir en el primer mes de vida si los bebés no reciben aporte complementario con vitamina D o no comienzan a sintetizar vitamina D por exposición solar. Las recomendaciones que limitan la exposición solar en los menores de 6 meses por el posible daño cutáneo aumentan el riesgo de estado nutricional inadecuado en los lactantes. Los niños alimentados a pecho exclusivamente son un grupo de riesgo, incluso en madres que reciben dosis habituales de vitamina D. Según estudios, la prevalencia mundial de la deficiencia de vitamina D en neonatos es alta, con porcentajes que varían entre 10% y 96%. Los mayores porcentajes se observaron en los niños de piel oscura, en altas latitudes, nacidos en invierno o al final de la primavera, hijos de madres con escasa exposición solar, con lactancia materna exclusiva y sin aporte de suplementos de vitamina D. En la Argentina, se han observado que tanto los neonatos como las madres presentan deficiencia grave de vitamina D, sobre todo en el sur del país. Además, el 88% de las embarazadas de nivel socioeconómico bajo demostró niveles de calcidiol < 30 ng/ml. Sin embargo, una revisión determinó que no hay datos de ventajas para la embarazada con el aporte complementario de vitamina D, salvo para la prevención de la preeclampsia en mujeres de riesgo. En los neonatos y lactantes, la hipovitaminosis D se asocia con menor crecimiento posnatal, mayor riesgo de hipocalcemia y de afecciones como diabetes tipo 1. En las embarazadas, los autores recomiendan suplementar con una dosis de 800 a 1200 unidades

internacionales (UI) diarias. En neonatos y lactantes de hasta 1 año, el aporte de suplementos recomendado es de 400 UI diarias. Según algunos estudios, los niños y adolescentes de EE.UU. tendrían alta prevalencia de niveles inadecuados de vitamina D. En países del Medio Oriente, debido principalmente a los hábitos culturales, las adolescentes presentan déficit grave. Esta deficiencia también se observaría en adolescentes de Asia y Europa. Los niños de ciudades del sur de Argentina muestran niveles más bajos de vitamina D que los de zonas centrales. En la niñez y la adolescencia, la deficiencia grave de vitamina D aumenta el riesgo de raquitismo carencial. En niños mayores de 1 año y hasta la pubertad, la dosis recomendada es de 600 UI diarias. Desde la pubertad y hasta los 18 años, la dosis recomendada es de 800 a 1000 UI diarias. En las últimas décadas se han informado casos de raquitismo en Europa y EE.UU., y en otras regiones del mundo se ha observado una prevalencia elevada de raquitismo. Esta enfermedad se caracteriza por restricción del crecimiento y ensanchamiento de las extremidades en zonas epifisarias, con tumefacción dolorosa. Cuando inician la deambulación, los niños comienzan a deformar sus piernas. Los análisis de laboratorio muestran calcemia y fosfatemia bajas y aumento de los niveles séricos de fosfatasa alcalina. La PTH sérica está elevada y existe deficiencia grave de calcidiol. La excreción urinaria de calcio disminuye, y la reabsorción tubular de fósforo es baja. Los signos radiológicos son mineralización epifisaria deficiente, márgenes óseos difusos, menor contraste y disminución de los centros de osificación. La histopatología ósea es característica. En Argentina, la incidencia de raquitismo desde el nacimiento hasta los 14 años es 15 veces mayor en ciertas regiones del país (las del sur), en comparación con otras. Esta mayor incidencia estaría asociada con niveles bajos de calcidiol observados en todas las edades. El pico de masa ósea está determinado por factores endógenos y exógenos. El efecto de la deficiencia de vitamina D y del aporte complementario de vitamina D sobre la masa ósea ha sido poco estudiado,

y los resultados son controvertidos. La osteomalacia en los adultos se caracteriza clínicamente por dolor óseo, debilidad muscular y dificultad para caminar. Los resultados de laboratorio son similares a los del raquitismo. Radiológicamente hay osteopenia y menor nitidez en los márgenes óseos. Puede haber seudofracturas, que en la centellografía aparecen como puntos hipercaptantes. La densitometría ósea indica valores bajos. La histopatología muestra un volumen de osteoide no mineralizado superior al 5% del volumen total del hueso; los osteoclastos son numerosos; las bandas dobles son de muy baja intensidad. Otra consecuencia clínica de la afección son las fracturas por fragilidad. Los adultos jóvenes son el grupo etario menos estudiado en cuanto a la prevalencia de hipovitaminosis D. Según un estudio realizado en mujeres de entre 15 y 49 años, el 42% de las afroamericanas y el 4.2% de las caucásicas tenían niveles < 15 ng/ml, y el color de piel sería un factor de riesgo para presentar niveles disminuidos de vitamina D, además de la residencia en áreas urbanas y tener obesidad. El mismo estudio realizado años después puso de manifiesto valores inferiores al anterior, lo cual podría deberse al mayor uso de protector solar, la menor actividad al aire libre y el mayor índice de masa corporal. Estudios realizados en Argentina indican que más de la mitad de los jóvenes con promedio de edad de 29.8 años presentan hipovitaminosis D. En los adultos jóvenes se recomienda suplementar con dosis de 1000 a 2000 UI diarias. Según un estudio, el 59% de las mujeres posmenopáusicas tendría niveles inadecuados de vitamina D. Los factores de riesgo que con mayor frecuencia se asocian con niveles inadecuados fueron la raza asiática, el índice de masa corporal mayor de 30 kg/m², vivir en latitudes lejanas al Ecuador, la salud delicada y la piel más oscura, entre otros. En Asia, Medio Oriente y África se han detectados niveles muy bajos de vitamina D. Estudios en Argentina también señalan niveles inferiores a 20 ng/ml en muchas mujeres de 40 a 59 años. Una investigación indicó que una dosis diaria de 800 UI elevaría el nivel sérico del calcidiol a más de 20 ng/ml en el 97% de las pacientes. A este grupo etario se recomienda

suplementar con dosis de 1000 a 2000 UI.

El envejecimiento alteraría el metabolismo de la vitamina D y el metabolismo mineral. Se estima que un individuo mayor produce un 73% menos de vitamina D que el adulto joven ante la exposición solar. Paralelamente, se reduce la absorción de calcio. Los niveles de PTH aumentan al igual que la resorción ósea, lo que provoca una disminución de la masa ósea. Esto también afecta la masa muscular, observándose mayor número de caídas. La prevalencia de hipovitaminosis D en Europa varía entre 40% y 90%. En Argentina se han detectado altos porcentaje de deficiencia de vitamina D en pacientes de 65 años. Además, los sujetos internados mostraron niveles promedio muy bajos de vitamina D. Se recomienda suplementar con dosis de 1000 a 2000 UI.

Grupos con riesgo de presentar déficit de vitamina D

Según la *Endocrine Society*, el déficit de vitamina D debería investigarse en los grupos de riesgo. En las últimas décadas, la lista de enfermedades y fármacos asociados con la hipovitaminosis D se han ido incrementando.

En la osteoporosis se ha comprobado que muchos pacientes en teoría tratados correctamente tienen niveles de calcidiol inferiores a 30 ng/ml, lo que hace pensar que si el nivel basal previo es bajo, nunca se llegaría al nivel correcto con las dosis "usuales" de tratamiento. Por lo tanto, resulta conveniente la determinación de vitamina D en estos pacientes para permitir la adecuación de la dosis. Los individuos con osteoporosis posmenopáusica y senil son un grupo de riesgo. El aporte complementario de vitamina D atenuaría el hiperparatiroidismo secundario. En los ancianos, la administración de vitamina D disminuye la frecuencia de caídas, ya que los niveles de calcidiol estarían asociados con la función muscular. Actualmente se recomienda incluir la vitamina D en cualquier plan terapéutico antiosteoporótico. La insuficiencia hepática crónica podría alterar la síntesis de calcidiol reduciendo sus niveles, aunque el deterioro de la función hepática debería ser muy importante. La enfermedad hepática también disminuiría su absorción. Además,

la hipovitaminosis D y la masa ósea baja son complicaciones conocidas de cualquier hepatopatía "colestásica". Un estudio indicó que el 92% de los pacientes con hepatitis C tendría hipovitaminosis. Se han informado que los niveles de vitamina D muy bajos aumentarían los efectos colaterales del interferón, y existen comunicaciones de que los pacientes con hepatitis C responden mal al tratamiento con interferón si existe déficit de vitamina D. Los anticonvulsivos parecen disminuir la densidad mineral ósea, y pueden provocar osteomalacia por inducción del catabolismo de la vitamina D. El 11% de los usuarios de corticoides tendría un nivel inferior a 10 ng/ml frente al 5% de los no usuarios. En la obesidad, la grasa corporal "secuestra" la vitamina D. Un estudio concluyó que los pacientes obesos necesitan dosis mayores. Estudios en niños y adolescentes también confirmaron el déficit en la obesidad. Además, el nivel de índice de masa corporal estaría correlacionado negativamente con el nivel de vitamina D. En las enfermedades granulomatosas y linfomas, el déficit de calcidiol se produciría por aumento de la síntesis de calcitriol. En las enfermedades neurológicas crónicas se ha descrito una alta prevalencia de hipovitaminosis D en pacientes con esclerosis múltiple y con extrapiramidalismo. Todos los trasplantes de órganos están asociados con osteoporosis y fracturas. A las alteraciones fisiológicas previas provocadas por el órgano enfermo, luego se agrega la pérdida inducida por la mediación inmunosupresora y el reposo. Antes de la intervención, el déficit de vitamina D debe ser pesquisado y corregido.

Situaciones especiales

Entre las situaciones especiales se encuentran los individuos que habitan en zonas de escasa irradiación solar y aquellos que requieren filtros solares altos por afección dermatológica.

Nuevas asociaciones de déficit de vitamina D con numerosas enfermedades

Estudios recientes indican que ciertas enfermedades como la hipertensión arterial, la diabetes tipo 2, el cáncer, la esquizofrenia, la depresión, el asma, las afecciones autoinmunes, las infecciones, la esclerosis múltiple y la enfermedad de Parkinson estarían asociadas con la hipovitaminosis D (Tabla 1); el uso de vitamina D parecería evitarlas, aunque aún no hay estudios que lo confirmen.

Metodología de determinación de 25(OH)D

Durante más de una década se ha utilizado el radioinmunoensayo para informar el estado nutricional de vitamina D en todo el mundo, así como para definir valores de corte clínicos. Actualmente, se han desarrollado ensayos de 25(OH)D adaptables a varias plataformas automáticas de acceso más fácil para los laboratorios. La mayoría de estos ensayos comerciales usan anticuerpos coespecíficos para 25(OH)D₂ y 25(OH)D₃. Es imprescindible que cada método sea evaluado con precaución. Las diferencias entre los métodos publicados hasta la fecha ponen en duda el uso de un único valor de corte, y sugieren que la prevalencia del déficit es dependiente del ensayo. Se ha propuesto a la cromatografía líquida-espectrografía de masa (LC-MS, por su sigla en inglés) con dilución isotópica, con buena exactitud y

Tabla 1. Listado de enfermedades y fármacos asociados con hipovitaminosis D.

Enfermedades	<ul style="list-style-type: none"> • Osteoporosis. • Síndromes de malabsorción: enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad de Crohn, cirugía bariátrica, enteritis posradiación. • Enfermedad renal crónica. • Insuficiencia hepática. • Hiperparatiroidismo. • Obesidad (definida por IMC > 30 kg/m²). • Enfermedades neurológicas crónicas: parkinsonismos, esclerosis múltiple, etcétera. • Cáncer.
Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> • Anticonvulsivos. • Glucocorticoides. • Ketoconazol. • Colestiramina. • Algunos tratamientos del sida.
Otros	<ul style="list-style-type: none"> • Adultos mayores con antecedente personal de caídas o de fracturas no traumáticas. • Personas trasplantadas.

precisión y baja susceptibilidad a la interferencia de otros metabolitos, como método de referencia.

Ante la ausencia de un estándar de referencia internacional de 25(OH)D, un instituto desarrolló un calibrador primario que permite calibrar los instrumentos que se utilizan para determinar los valores de 25(OH)D, y un material de referencia para la 25(OH)D. Este último presenta problemas de conmutabilidad, por lo que se está diseñando otro.

En Argentina están aprobadas la vitamina D2 y la vitamina D3 para la prescripción farmacéutica, por lo que convendría que los laboratorios informaran los valores de vitamina D total. No se recomienda informar por separado los dos metabolitos ya que generaría confusión en el médico no especializado.

Tratamiento

La PTH y la 25(OH)D se correlacionan de manera inversa en individuos de todas las edades. Los niveles entre 28 y 32 ng/ml producen hiperparatiroidismo secundario. Para definir el nivel adecuado de calcidiol sérico se considera la concentración normal de PTH sérica y la absorción intestinal más eficaz de calcio. Otro indicador es la tasa de pérdida ósea. Además, la suficiencia de vitamina D aseguraría una buena función

Tabla 2. Niveles séricos.

Clasificación	Cantidad
Normal	≥ 30 ng/ml
Insuficiente	20-29 ng/ml
Deficiente	10-19 ng/ml
Deficiencia grave	< 10 ng/ml

neuromuscular, y contribuiría a reducir las caídas en los adultos mayores.

Existen diversos esquemas terapéuticos y deben ser adecuados a cada paciente. El aumento del calcidiol sérico sería inversamente proporcional al nivel basal del sujeto suplementado. Existen dos etapas en el tratamiento con vitamina D, una fase de corrección del déficit que utiliza dosis altas de vitamina D, y una etapa de mantenimiento que intenta mantener la concentración deseada. La ventana terapéutica de la vitamina D es amplia, y el riesgo de intoxicación es bajo. Las dosis para corregir el déficit serían de 2000 a 5000 UI/día, 50 000 UI/semana o 100 000 UI cada 15 a 30 días, hasta alcanzar los niveles adecuados. En pacientes urémicos en hemodiálisis, la dosis eficaz es de 100 000 UI mensuales por un tiempo indefinido. Para mantener el nivel

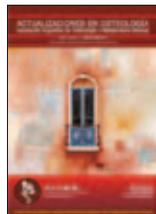
sérico de 25(OH)D superior a 30 ng/ml se puede administrar una dosis diaria (800-2000 UI) o un frasco de 100 000 UI cada 1 a 3 meses. Algunos autores consideran que la dosis de mantenimiento aceptable es de 4000 UI diarias. Los niveles máximos de ingesta según el grupo etario son: 1000 UI de 0 a 6 meses, 1500 UI entre 6 y 12 meses, 2500 UI de 1 a 3 años, 3000 UI de 4 a 6 años y 4000 UI de 9 años en adelante. En mayores de 19 años que pertenecen a grupos de riesgo, la dosis nunca debería superar las 10 000 UI diarias.

No hay ningún estudio que demuestre un efecto diferente de la vitamina D2 o la vitamina D3 sobre el receptor de vitamina D; ambos tipos tienen acción biológica similar. Si el intervalo entre dosis es amplio, debería utilizarse vitamina D3 por su vida media más larga.

Informes destacados

Tratamiento de una lesión escamosa intraepitelial de alto grado

Management of a high-grade squamous intraepithelial lesion



ANZJOG 55(2):
185-190, Abr 2015

Munro A, Spilsbury K, Semmens J
Perth, Australia

El National Health and Medical Research Council de Australia elaboró una serie de directrices para el seguimiento después del tratamiento de una lesión escamosa intraepitelial de alto grado. Sin embargo, un número significativo de mujeres no cumplió con ellas.

Introducción

Antes de 2005, las directrices australianas para el seguimiento después del tratamiento de una lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL, por su sigla en inglés) recomendaban el control citológico de por vida. Sin embargo, a partir de ese año, el *National Health and Medical Research Council* de ese país modificó las normativas y recomendó el empleo conjunto de la citología cervical y de pruebas para la detección del virus del papiloma humano de alto riesgo (P-HPV-AR) como abordaje alternativo, denominado prueba de curación (*test of cure*, ToC). La finalidad fue reducir la frecuencia del seguimiento al demostrarse su eficacia para la detección de la enfermedad residual o recurrente en las mujeres que fueron tratadas por una HSIL, lesión que incrementa el riesgo de displasia o de cáncer del cuello uterino (Tabla 1).

El ToC se realiza a los 12 y a los 24 meses posteriores al tratamiento, y si tanto el examen citológico como la P-HPV-AR son negativos, se considera que la mujer completó esta prueba y se recomienda el seguimiento ginecológico habitual (cada 24 meses), aunque si alguno de los análisis es anormal, se sugiere el control cada 12 meses hasta que dos ToC sean negativos.

El objetivo de este trabajo fue confirmar si las mujeres tratadas por una HSIL realizan el ToC dentro del período determinado por las normativas, junto con los factores que influyen en la participación de esta modalidad terapéutica.

Materiales y métodos

En este estudio, retrospectivo y de cohortes, se efectuó el seguimiento de las mujeres de más de 18 años con diagnóstico histológico de HSIL,

desde su tratamiento hasta el último resultado obtenido sobre las pruebas realizadas en el cuello uterino, histerectomía o muerte, mediante el *Cervical Screening Register* de Australia Occidental, registro que compila los resultados de todas las pruebas cervicales efectuadas en las mujeres que residen en esa área geográfica. También se emplearon registros anónimos del sistema de datos de morbilidad hospitalaria y los certificados de defunción desde el 1 de enero de 2006 hasta el 31 de diciembre de 2010. Para evaluar el cumplimiento del ToC, se crearon tres grupos sobre la base de no haber realizado la P-HPV-AR, de haberla efectuado dentro del límite de tiempo recomendado o de haberla efectuado fuera del límite de tiempo recomendado; se consideró el ToC completado si el frotis de Papanicolaou (Pap) y las P-HPV-AR fueron negativas en dos ocasiones consecutivas. El análisis estadístico incluyó modelos de regresión logística para investigar factores sociales, demográficos o relacionados con la salud vinculados al comienzo del ToC dentro del tiempo estipulado en las directrices. El valor de $p < 0.05$ se consideró significativo y se calcularon los cocientes de probabilidades (*odds ratio*, OR) junto con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%) mediante la versión 13.0 del programa STATA/IC.

Tabla 1. Vía de abordaje según las pruebas de curación (*test-of-cure*) australianas para el seguimiento de las mujeres tratadas por una lesión escamosa intraepitelial de alto grado (HSIL).

Tratamiento posterior a la HSIL	Extendido de Pap	Colposcopia	Pruebas para VPH
4 - 6 meses	√	√	
Primer grupo de pruebas a los 12 meses	√	-	√
Segundo grupo de pruebas a los 24 meses	√	-	√

Continuar con citología cervical y pruebas para la detección de VPH cada 12 meses hasta que ambos sean negativos en dos ocasiones consecutivas.
HSIL, lesión escamosa intraepitelial de alto grado; Pap, Papanicolaou; VPH, virus del papiloma humano.

Tabla 2. Resultados de la regresión logística sobre las probabilidades relativas de las mujeres de ingresar en la vía de abordaje mediante el ToC (*test-of-cure*) dentro de los intervalos recomendados.

	Cociente de probabilidades (OR)	IC 95%	Valor de p
Edad (años)			
≤ 24 (base)			
25 - 34	1.1	0.9 - 1.3	0.601
> 35	1.3	1.1 - 1.6	0.011
Año de tratamiento			
2006 (base)			
2007	0.8	0.6 - 1.1	0.109
2008	1.1	0.9 - 1.4	0.382
2009	1.4	1.1 - 1.7	0.007
2010	1.6	1.36 - 2.0	0.000
IRSD			
Sumamente desfavorecidas	0.7	0.5 - 0.9	0.017
Más desfavorecidas	0.9	0.7 - 1.1	0.298
Medio	0.9	0.7 - 1.1	0.305
Más favorecidas	0.9	0.8 - 1.1	0.423
Sumamente favorecidas (base)			

IRSD (*index of relative socioeconomic disadvantage*), índice de desventaja socioeconómica relativa; OR, *odds ratio*; IC 95%, Intervalo de confianza del 95%

Resultados

Durante el período estudiado se confirmó que 5453 mujeres recibieron tratamiento por detección de una HSIL, aunque no se hallaron registros posteriores en 259, por lo que se consideraron pérdidas durante el seguimiento y el estudio se basó en la información de 5194 pacientes. La media de edad en el momento del tratamiento de la HSIL fue de 30.9 años (intervalo: 18 a 87 años); el 96% de ellas fueron sometidas a terapéutica escisional, mientras que en las restantes se efectuaron terapias ablativas.

El 37% de las 5194 mujeres (n = 1916) solo tuvieron extendidos de Pap de control, sin P-HPV-AR posteriores al tratamiento y conformaron el grupo que no inició el ToC; en el 76% de este grupo las citologías cervicales fueron normales y mantuvieron el control periódico con una frecuencia anual con este mismo método.

En el 25% (n = 1296) se efectuaron tanto Pap como P-HPV-AR entre 9 y 15 meses posteriores al tratamiento de la HSIL; de estas, 396 tuvieron resultados positivos en alguna de las dos pruebas y debieron reiniciar

el proceso del ToC y en 960, ambos métodos estudiados fueron negativos; en 286 de las 960 pacientes se efectuaron las segundas determinaciones dentro del plazo recomendado, se consideró que habían completado el ToC y continuaron el seguimiento ginecológico habitual cada dos años. No se detectó progresión de la enfermedad ni cáncer del cuello uterino en estas pacientes.

Por el contrario, 1978 mujeres (el 38%) comenzaron el ToC fuera de la ventana de tiempo (por ejemplo, transcurridos más de 15 meses después del tratamiento de la HSIL) y, de estas, 1415 tuvieron resultados negativos en las pruebas de citología cervical, P-HPV-AR, o ambos. En total, 3274 pacientes comenzaron el ToC y 29% (n = 961) lo completaron con éxito, por lo que se consideraron curadas.

Los modelos de regresión logística identificaron que las mujeres con una edad mayor de 35 años tuvieron más probabilidades de efectuar el ToC en comparación con las menores de 25 años (OR = 1.3, IC 95%: 1.1 a 1.6). Asimismo, se puso de manifiesto que el año del tratamiento fue un factor significativo, ya que aquellas

tratadas en 2010 tuvieron una probabilidad 1.6 mayor de iniciar el ToC en los intervalos establecidos en comparación con quienes recibieron tratamiento en 2006 (IC 95%: 1.3 a 2) y quienes padecieron desventajas socioeconómicas tuvieron una probabilidad 30% menor de iniciar el ToC en el tiempo sugerido por las normativas australianas (Tabla 2). El período de seguimiento duró hasta mayo de 2013, detectándose que 61 mujeres fueron sometidas a una histerectomía y que 8 murieron.

Discusión y conclusión

Este es el primer trabajo australiano basado en la población en investigar la utilización de P-HPV-AR como coprueba en mujeres tratadas por una HSIL. Se observó que en más del 50% de las que iniciaron el ToC no se efectuó la segunda determinación confirmatoria de la P-HPV-AR, y, en consecuencia, no se las puede considerar curadas. Estas pacientes continuaron el seguimiento ginecológico con extendidos cervicales anuales.

Un dato importante fue que aproximadamente en el 37% de las mujeres no se efectuó la P-HPV-AR luego del tratamiento a pesar de las recomendaciones promovidas por la *National Health and Medical Research Council*, información valiosa dado que se efectuarán modificaciones en los esquemas de pesquisa.

Además, es importante que los especialistas recuerden que la técnica de recolección para la P-HPV-AR es similar a la del Pap, con la utilización de un hisopo para obtener muestras de células del cuello uterino, y de adherir a las guías de buenas prácticas.

Otro dato revelado por el trabajo fue que una mayor cantidad de mujeres completaron el ToC fuera del tiempo recomendado, por lo que una mejor adhesión permitirá realizar los controles posteriores al tratamiento cada dos años.

La baja tasa de compleción del ToC es similar a la observada en un estudio efectuado en Nueva Gales del Sur, Australia. Una posible explicación podría ser la creencia de que una sola P-HPV-AR normal, junto con un extendido de Pap negativo, es suficiente para considerar que el tratamiento contra la HSIL fue exitoso. Además, en una encuesta efectuada entre médicos generalistas, 30% informaron desconocer la existencia del ToC, lo que destaca la importancia de una clara comunicación entre los ginecólogos y los médicos generalistas

o de cabecera sobre los intervalos para efectuar los estudios de seguimiento. Se destaca también la importancia de motivar las visitas programadas en las mujeres menores de 35 años y en las de menor estatus socioeconómico, dado que estas variables se vincularon a una mayor probabilidad de no efectuar el ToC. Como limitaciones del trabajo, los

autores citan a aquellas mujeres que no efectuaron ninguna visita de seguimiento, y como punto importante y de fortaleza, la utilización de un registro estatal de pesquisa del cáncer de cuello uterino con una cobertura prácticamente completa desde 1994, por lo cual manifiestan que pudieron incluir todos los casos de HSIL identificados en el tiempo que se

propusieron para el estudio. En conclusión, la ausencia de detección de progresión de la enfermedad o de diagnóstico de cáncer en las mujeres que completaron el ToC en el período establecido es un dato importante, positivo y alentador para los profesionales involucrados en el seguimiento posterior al tratamiento de una HSIL.

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