GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Contenido

Vol. 70, Agosto 2002

371 **EDITORIAL**

372 **CARTA AL EDITOR**

373 **ARTÍCULOS ORIGINALES**

Falla inesperada en la fertilización *in vitro* convencional: reinseminación con ICSI o indicación de ICSI en ciclos subsecuentes

Dr. Alberto Kably Ambe, Dra. Andrea Baptista Pérez-Avellá, Dr. Julián Ruiz Anguas, Dra. Esperanza Carballo Mondragón

El objetivo de este estudio fue determinar si la inyección intracitoplasmática de espermas sirve como técnica terapéutica o diagnóstica, esto es, como indicador de que en ciclos subsecuentes se debe emplear como tratamiento de elección. Se concluyó que esta técnica puede dar lugar a buenas tasas de fertilización pero el potencial de los embriones generados para lograr el embarazo parece ser muy bajo. Además, se pudo demostrar que estas pacientes tienen una buena posibilidad de obtener embarazos al utilizar ICSI en ciclos subsecuentes.

379 **Utilidad clínica de la expresión de fibronectina fetal (FNf) en secreción cervicovaginal (SCV)**

Dr. LA García Alonso, Dr. SG Jiménez, Dr. JA Ayala Méndez, Dr. JC Izquierdo Puente y Dr. BEDC Barahona

Se mostró la alta sensibilidad y especificidad para predecir nacimientos antes y después de la semana 34 de gestación con base en la positividad o negatividad de la fibronectina fetal en secreción cervicovaginal. De la misma manera la mayor morbilidad por prematurez se observó cuando la FNf se expresó positivamente. El tratamiento instituido con base en un diagnóstico oportuno mostró prolongación de las semanas de gestación, menor frecuencia y severidad de las complicaciones por prematurez incluyendo muerte neonatal, y evitó tratamientos innecesarios en el grupo de FNf negativa.

385 **La práctica de la Ginecoobstetricia basada en evidencias**

Dr. Sergio Fajardo Dueñas, Dr. Jorge González Moreno

En este artículo se introduce al ginecoobstetra a los conceptos básicos y las fuentes disponibles para la práctica de la Ginecoobstetricia basada en evidencias (GOBE); así como la necesidad que tiene la clínica de aspirar a una práctica basada en evidencias.

392 **Mastectomía *toilet*, manejo paliativo en mujeres con cáncer de mama avanzado**

Dr. Arturo Novoa Vargas

Se analiza la evolución clínica y morbimortalidad de pacientes atendidas en un Hospital General de 2° nivel de atención del IMSS, con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado. Se utilizó el tratamiento convencional a base de quimioterapia y radioterapia comparando los resultados en pacientes sometidas a mastectomía de limpieza. Se comprobó mayor beneficio en los grupos de mujeres mastectomizadas en forma paliativa.

398 **Factores de riesgo asociados a enfermedad pélvica inflamatoria**

Dr. Salvador Pelayo Vera, Dr. Tomás Hernández Landa, Dr. Leoncio Miguel Rodríguez Guzmán, Dra. Leticia Hernández Cruz

Se realizó un estudio de casos y controles pareado por edad y unidad de atención médica para determinar los factores de riesgo sociodemográficos y ginecológicos en enfermedad pélvica inflamatoria (EPI). La presencia de EPI se encontró asociada a variables sociodemográficas y de vaginitis infecciosa anterior. El antecedente de uso de hormonales orales y DIU no demostró asociación. Se concluye que se requiere mayor educación para la salud en las mujeres con vida sexual activa para evitar la enfermedad pélvica inflamatoria.

404 **Complemento bibliográfico al editorial**

413 **INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES**

GINECOLOGIA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Contents

Vol. 70, August 2002

371 **EDITORIAL**

372 **LETTER TO EDITOR**

373 **ORIGINAL ARTICLES**

Unexpected failed fertilization *in vitro*: ICSI reinsemination or ICSI indication for subsecuent cycles

Dr. Alberto Kably Ambe, Dra. Andrea Baptista Pérez-Avellá, Dr. Julián Ruiz Anguas, Dra. Esperanza Carballo Mondragón

Intracytoplasmatic sperm inyection (ICSI) reinsemination technique can give good fertilization rates but the potential of the generated embryos to achieve pregnancy seems to be low. It can be demonstrated that these patients have good possibilities of obtaining a pregnancy in a following cycle using ICSI.

379 **Fetal fibronectin expression (fFN) in cervico-vaginal secretion (CVS)**

Dr. García Alonso LA, Dr. Jiménez SG, Dr. Ayala Méndez JA, Dr. Izquierdo Puente JC y Dr. Barahona BEDC

The high sensitivity and specficity of the fFN in cervico-vaginal secretion to predict preterm labor (< 34 weeks of gestation) in symptomatic patien was shown. In the same way the neonatal morbidity due to prematurity was more frequent in the group with fFN expression. But the early detection of this process gave us the oportunity to treat it, prolong the pregnancy and decresed thefrecuency and severity of the neonatal complications even mortality. In the group of fFN negative probably no treatmen will be needed.

385 **Evidence-based Obstetrics and Gynecology practice**

Dr. Sergio Fajardo Dueñas, Dr. Jorge González Moreno

Evidence-Based Medicine is the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decision about the care of individual patients in which we identify the question, find the available evidence, and then appraise and apply that evidence. This article introduces obstetricians and gynecologists to the basic concepts and the sources available for an evidence-based practice.

392 **Toilet mastectomy: palliative treatment in women with advanced breast cancer**

Dr. Arturo Novoa Vargas

The clinical evolution and patients morbimortality in a 2nd. level attention General Hospital of the Social Security, with diagnosis of locality advanced breast cancer is analyzed. Conventional treatment with chemotherapy and radiotherapy was administered comparing results to patients with toilet mastectomy. Better benefits in groups of palliative mastectomized women was demostrated.

398 **Risk factors associated to pelvic inflammatory disease**

Dr. Salvador Pelayo Vera, Dr. Tomás Hernández Landa, Dr. Leoncio Miguel Rodríguez Guzmán, Dra. Leticia Hernández Cruz

To determine the socio-demographic and gynecological risk factors in pelvic inflammatory disease (PID) a study of the cases and controls divided by the age and the medical attention unit was performed. The presence of PID was associated to sociodemographic and previous infectious vaginalitis variables. The use of oral hormones and IUD did not show any relation. More sexual education is needed for women with an active sex life in order to avoid the pelvic inflammatory disease.

404 **Bibliographic support to Editorial**

413 **INSTRUCTIONS FOR AUTHORS**

GINECOLOGÍA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Editorial

La confianza que tienen las mujeres en el ginecólogo que les ha cuidado su salud y las ha atendido en su eventos obstétricos y en sus enfermedades ginecológicas y el comprobado interés de los ginecólogos en cuidar la salud de la mujer, los han llevado a ambos al terreno del cuidado de la salud integral de las mujeres que han llegado al climaterio y años subsecuentes.

Así, el ginecólogo ha tenido necesidad de estudiar a fondo el metabolismo mineral, el metabolismo de los lípidos y de los hidratos de carbono. La industria químico farmacéutica ha encontrado en los ginecólogos a un grupo muy importante para ofrecerle los medicamentos adecuados para que prescriban terapias hormonales de reemplazo, necesarias en las mujeres que establecen un estado endocrino de hipogonadismo hipergonadotrópico, en el que evidentemente el hipoestrogenismo se hace patente no sólo en el aparato reproductor sino también en todos los aparatos y sistemas.

Cualquier médico y sobre todo los ginecólogos, hemos comprobado el enorme beneficio que reciben las mujeres con la terapia hormonal de reemplazo. La mayoría no presenta contraindicaciones para tomar estrógenos o recibirlos por vía parenteral, vaginal o transdérmica. Numerosos estudios a través de varias décadas comprobaron que el riesgo del cáncer de endometrio se elimina cuando se prescribe simultáneamente un progestágeno. Pero ya se acepta que la progesterona conlleva el riesgo de afectar las glándulas mamarias. Se ha comprobado que los estrógenos favorecen la elevación de lípidos de alta densidad y eso podría prevenir cambios ateromatosos, incluyendo arterias coronarias. También ha sido bien aceptado que los estrógenos previenen la osteopenia y por ende la osteoporosis.

Las mujeres a partir de los cuarenta años llegarán al climaterio y en ellas el climaterio podrá ser de *bajo o alto riesgo*. Depende de las condiciones de salud que tengan al llegar a esa edad. Si desde la infancia, pasando por la pubertad, la adolescencia y la edad adulta han gozado de buena salud y han sido educadas para cuidar su propia salud con hábitos alimenticios sanos y la práctica de ejercicio físico, tienen antecedentes familiares favorables para la salud, se han cuidado bien en sus embarazos, partos, puerperios, lactancias, espacios intergenésicos, han llevado una vida sexual sana; sin duda su aparato reproductor, su sistema nervioso, sus huesos, su corazón y sus arterias y el resto de la salud de sus aparatos y sistemas estarán bien. De lo contrario, llegarán al climaterio con riesgo elevado. En esas mujeres, la esperanza de que la terapia hormonal de reemplazo repare los daños preexistentes, debe ponerse en tela de duda. Así mismo, si una mujer llega sana a la etapa de climaterio pero a partir de entonces descuida su alimentación, abandona el ejercicio, surgen problemas emocionales u otras enfermedades, la terapia hormonal de reemplazo no le servirá mucho.

El mes pasado, salió a la luz bibliográfica internacional el reporte de una importante investigación que se estaba llevando al cabo en Estados Unidos de Norteamérica denominado *Women's Health Initiative (WHI)*, evaluando el efecto de la terapia hormonal de reemplazo con el uso de 0.625 mg de estrógenos conjugados combinados simultáneamente con 2.5 mg de acetato de medroxyprogesterona. Al haberse notado una tendencia de aumentar un poco el riesgo de aterosclerosis coronaria, cáncer mamario, trombosis en venas profundas, litiasis biliar y embolia pulmonar, decidieron suspender la investigación.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO, ofrece a sus lectores la comunicación que salió en *The Journal of the American Medical Association (JAMA)* y también los comentarios que con ese motivo hizo *The American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)* y también el propio JAMA, con la seguridad de que serán muy apreciados por los lectores interesados en el cuidado de salud de la mujer que ha llegado al climaterio y años subsecuentes.

Dr. Carlos Fernández del Castillo S.
Editor

Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

Carta al editor

Monterrey NL, 12 de Agosto del 2002

Sr. Dr. Carlos Fernández del Castillo
Editor de Ginecología y Obstetricia de México

Estimado Dr. Fernández del Castillo:

Antes que nada, permítame felicitarlo por su brillante labor al frente de la revista de Ginecología y Obstetricia de México, la cual, ha sido desde 1945 una fuente importante de conocimientos relacionados con actividad científica de innumerables colegas gineco-obstetras nacionales y extranjeros que han enriquecido nuestro conocimiento a través del tiempo.

Con el inicio de la sección hace 55 años se incrementan aún más nuestros conocimientos; en especial lo relacionado con el quehacer científico de ilustres especialistas. Es precisamente sobre este tema que deseo comunicarle y que considero que puede ser de interés para nuestros colegas lectores de esta revista a su digno cargo.

El artículo publicado en el volumen 70 del mes de junio del 2002 página 303 en la sección Hace 55 años aparece un artículo titulado "Tratamiento de la Placenta Previa", cuyo autor es el Dr. José G. Martínez de quien brevemente haré una semblanza. En el archivo de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Monterrey, existe un documento con fecha del 10 de diciembre de 1934 en la que se encuentra una Acta de Constitución (sic) en la que se menciona que el Dr. José G. Martínez y un grupo de médicos constituyeron una sociedad a la que le pusieron por nombre Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Monterrey. Por razones que desconocemos no existe evidencia de reuniones posteriores. En un segundo documento, ocho años después, el 21 de enero de 1943, es el mismo Dr. Martínez quien cita a otro grupo de médicos para reiniciar las actividades de la Sociedad. El día 15 de febrero de 1945 se aprobaron los estatutos y en el mes de agosto de 1945 se iniciaron las actividades de la recientemente creada sociedad con la presentación del primer trabajo científico presentado el 8 de septiembre de 1945 por el Dr. José G. Martínez titulado "Tratamiento de la Placenta Previa".

El Dr. Martínez fue Presidente de la Sociedad en 1945, 1946, 1947 y 1955, su dinamismo e interés por la docencia hicieron de él un pilar importante, entre otros, de la Gineco-Obstetricia Neolonesa.

Como expresidente de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Monterrey, A. C. y socio activo de la misma, deseo agradecerle sinceramente la honrosa distinción de que es objeto el Dr, José G. Martínez, al publicar parte de su actividad científica.

Atentamente

Dr. Francisco Jesús Puente Tovar
Presidente de la Federación Mexicana de Ginecología y Obstetricia

Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Falla inesperada en la fertilización *in vitro* convencional: reinseminación con ICSI o indicación de ICSI en ciclos subsecuentes

■ Dr. Alberto Kably Ambe, Dra. Andrea Baptista Pérez-Avellá, Dr. Julián Ruiz Anguas, Dra. Esperanza Carballo Mondragón

■ **RESUMEN**

El objetivo del presente trabajo fue determinar si la inyección intracitoplasmática de espermas (ICSI) utilizada como método de reinseminación en ciclos con falla inesperada en la fertilización convencional sirve como técnica terapéutica o diagnóstica, esto es, como indicador de que en ciclos subsecuentes se debe emplear como tratamiento de elección.

Se efectuó un estudio retrospectivo clínico en 26 pacientes con falla inesperada en la fertilización convencional durante un primer intento de FIVTE, y en las cuales se realizó reinseminación con ICSI. Estos resultados se compararon con los de 13 de las 26 pacientes que en un ciclo subsecuente de FIVTE se decidió utilizar ICSI como único método de inseminación. En el grupo de reinseminación con ICSI se obtuvo una tasa de fertilización de 46.27% pero ninguna resultó en embarazo (0%). En el segundo grupo se logró fertilización con ICSI en todas las pacientes y una tasa de embarazo de 38.46%. No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características de las pacientes, del ciclo, de los parámetros seminales y calidad ovocitaria entre los dos grupos. Como conclusión, la técnica de reinseminación con ICSI puede dar lugar a buenas tasas de fertilización pero el potencial de los embriones generados para lograr el embarazo parece ser muy bajo. Además, se pudo demostrar que estas pacientes tienen una buena posibilidad de obtener embarazos al utilizar ICSI en ciclos subsecuentes.

Palabras clave: falla en fertilización, reinseminación con ICSI, ICSI, embarazo.

Kably Ambe *et al.* Falla inesperada en la fertilización *in vitro* convencional: reinseminación con ICSI o indicación de ICSI en ciclos subsecuentes. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 373).

■ **ABSTRACT**

The objective was to determine if intracytoplasmatic sperm inyection (ICSI) for "rescue" of unexpected failed conventional insemination should be carried out for therapeutic or diagnostic purposes, that is, as a predictor for performing ICSI as a standard treatment in subsequent cycles. A retrospective clinical study was carried in 26 patients who showed unexplained fertilization failure on a first conventional IVF attempt, and reinsemination by ICSI was performed. We compared these results with those of 13 of the 26 patients who underwent a second attempt in which ICSI was used as the only insemination technique. A fertilization rate of 46.27% was achieved with reinsemination by ICSI but none resulted in pregnancy (0%). Fertilization was achieved with ICSI in all patients with previous fertilization failure and a pregnancy rate of 38.46%. Patient characteristics, cycle characteristics, sperm parameters or oocyte quality did not differ significantly between two groups. In conclusion, the ICSI reinsemination technique can give good fertilization rates but the potential of the generated embryos to achieve pregnancy seems to be low. In addition, it can be demonstrated that these patients have good possibilities of obtaining a pregnancy in a following cycle using ICSI.

Centro Especializado para la Atención de la Mujer (CEPAM)
Hospital Ángeles de las Lomas

Key words: Fertilization failure, reinsemination by ICSI, ICSI, pregnancy.

Unexpected failed conventional insemination *in vitro*: ICSI reinsemination or ICSI indication for subsecuent cycles. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 373).

■ INTRODUCCIÓN

Las tasas de fertilización con FIV convencional se han reportado entre 60% y 70%, a pesar de esto los resultados pueden variar hasta llegar al punto de falla completa en la misma.[1, 2]

En estos casos, las causas pueden deberse a una variedad de factores, incluyendo la calidad ovocitaria y los defectos crípticos espermáticos, dando como resultado una incapacidad del espermatozoide para penetrar los revestimientos ovocitarios, que puede ser consecuencia de propiedades fusogénicas defectuosas en ambos gametos. Además, la falla en fertilización convencional puede deberse a defectos más fundamentales en el espermatozoide u ovocito, por ejemplo, la incapacidad de la cabeza espermática para descondensarse o falla en la activación del ovocito.[3]

La falla inesperada en la fertilización convencional no ocurre de manera consistente, se reporta que 10% de las parejas en ciclos de FIV convencional por factor no masculino pueden presentarla.[4] Pero independientemente de su frecuencia, el efecto puede ser psicológicamente devastador para la pareja al no alcanzar la transferencia embrionaria.

Consecuentemente, la reinseminación de ovocitos no fertilizados puede llevarse a cabo para tratar de lograr una fertilización tardía, esto es, *rescatar* lo que de otro modo hubiera sido un intento completamente fallido.

Las tasas de fertilización de reinseminación con ICSI son muy variables, se han reportado en un rango entre 16% a 70%.[5] Los resultados de la fertilización después de una reinseminación pueden ser difíciles de interpretar, ya sea porque los ovocitos pueden volverse fertilizables al cultivarse *in vitro* por un periodo prolongado o bien algunos que sí fertilizaron y pudieran pasar por no fertilizados durante la ventana antes de la segmentación.

La calidad ovocitaria disminuye 24 horas posterior a su captura y, aunque algunos ovocitos pueden ser fertilizables hasta 48 horas después, las tasas son bajas condicionando a su vez una pobre calidad embrionaria,[1, 6, 7] por lo que algunos reportes sugieren realizar la reinseminación de 15 a 18 horas después de la inseminación inicial.[1, 8]

La micromanipulación ha mejorado el potencial para lograr fertilización tardía después de la reinseminación, aunque no necesariamente embarazo.[3,9] Nagy *et al.*[6,10] realizó ICSI de rescate en un periodo entre 21-33 horas después de la captura inicial logrando una fertilización de 38%. Lundin *et al.*[3, 9] logró obtener dos embarazos al rescatar mediante fertilización tardía con ICSI 57 ciclos de falla con FIV convencional, creyendo que el problema radicaba en el tiempo transcurrido entre la eyaculación y la utilización de la muestra, por lo que era necesario el empleo de espermatozoides frescos para producir no sólo fertilización, sino embarazos viables. Sin embargo, otros investigadores no han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las dos fuentes de espermas.[9, 10] Por el contrario, Boldt *et al.*[5, 9] lograron una tasa de fertilización relativamente alta después de reinseminar, pero aun así resultó en tasas de embarazo pobres. Esta discrepancia entre distintos estudios puede depender del estadio de maduración ovocitaria al momento de la primera y la segunda inseminación, respectivamente.

Algunos reportes en la literatura sugieren que la causa de infertilidad puede tener un impacto sobre el resultado al repetir una FIV convencional en un ciclo subsecuente.[11-13]

La inyección intracitoplasmática de esperma (ICSI) se ha convertido recientemente en el tratamiento estándar para la infertilidad causada por defectos espermáticos severos o por falla en fertilización en ciclos previos de FIV.[10] Existen otras reglas poco claras que establezcan cuándo elegir ICSI sobre inseminación convencional. De manera consistente, la falla repetida en la fertilización convencional puede ser una buena razón para emplear ICSI, pero dicha falla es difícil de anticipar.[3, 14]

Con el objetivo de conocer la utilidad de la reinseminación tardía con ICSI en óvulos no fertilizados se decidió realizar una evaluación retrospectiva para conocer las tasas de fertilización con ICSI al no observar la ocurrencia de la misma con FIV convencional, así como la obtención de embarazo. Por otro lado, se analiza la utilidad de esta *inseminación tardía* como método terapéutico y/o como un factor pronóstico y de toma de decisión para la realización de ICSI en ciclos ulteriores.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes

Se efectuó un estudio retrospectivo clínico en 26 pacientes con una edad promedio de 36.35 años en un periodo comprendido entre junio 1999 y octubre 2001, que presentaron falla inesperada en la fertilización convencional durante un primer intento de FIVTE, por lo que se realizó reinseminación con ICSI (RICSI). Los diagnósticos incluidos fueron 13 pacientes con factor tuboperitoneal; 5, factor inexplicable y 8, reserva ovárica disminuida.

De estas 26 pacientes, 13 se sometieron a un segundo intento de FIVTE, en las cuales se empleó ICSI como único método de fertilización.

Estimulación ovárica

Las pacientes se sometieron a supresión hipofisiaria con acetato de leuprolide (Lucrin, Laboratorio Abbott. México D.F.) iniciado en la fase lútea media del ciclo previo a la estimulación ovárica a dosis de 0.5 mg/día vía subcutánea. Una vez iniciada la estimulación con gonadotropinas la dosis disminuyó a 0.25 mg/día y se continuó hasta el día de la aplicación de la gonadotropina coriónica humana. La estimulación ovárica consistió en la aplicación de menotropinas (Pergonal, Laboratorio Serono, México D.F.) o FSH recombinante (Gonal F, Laboratorio Serono, México D.F.) a partir del tercer día del ciclo, ajustando la dosis de acuerdo al desarrollo folicular evaluado con ultrasonido transvaginal y tomas de estradiol sérico. Una vez observados al menos cuatro folículos ≥ 18 mm, se procedió a la aplicación de 10,000 UI de hCG (Profasi, Laboratorios Serono, México D.F.) vía intramuscular, y aproximadamente 36 horas después se efectuó la captura ovular con guía ultrasonográfica transvaginal.

Preparación del semen

Se utilizaron muestras frescas, las cuales se dejaron licuar por un periodo de 30 minutos, posteriormente se analizaron los parámetros de concentración y movilidad con ayuda de la cámara de Makler. Para valoración de morfología las muestras se tiñeron con solución de Diff Quick, utilizando el criterio estricto de Kruger.

Las muestras se diluyeron 1:1 en medio HTF - M adicionado con 7.5% de sustituto de suero sintético (SSS), realizando alícuotas de 1 mL cada una. Se centrifugaron dos veces y realizó el *swim-up*. A la muestra final se le midió movilidad y concentración.

Preparación de ovocitos para inseminación

Los ovocitos se lavan y evalúan en medio HTF-M adicionado con 10% de SSS, y se colocan en incubación por cuatro a seis horas en medio P1 adicionado con 10% de SSS. Pasando el tiempo de incubación, se realiza la inseminación.

La revisión de fertilización se realiza entre 15 a 17 horas posterior a la inseminación. En este momento los ovocitos que no fertilizaron y presentan cuerpo polar, se enjuagan en medio HTF-M adicionado con 10% de SSS, más 50 UI/mL de hialuronidasa, por 10 segundos y se colocan en medio P1 fresco mientras se prepara el equipo para realizar la reinseminación con ICSI.

El semen que se usó para este procedimiento, es el mismo que quedó del día anterior.

La verificación de la fertilización se realiza entre 15 a 17 horas posteriores al ICSI. El seguimiento de segmentación se realiza a las 24 y 48 horas posteriores.

Análisis estadístico

Se utilizó T de Student para el análisis estadístico, donde un valor de $P < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo. Las variables fueron expresadas por promedio ± la desviación estándar.

■ RESULTADOS

Las características generales de las pacientes se observan en el cuadro I.

En lo referente a la captura, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, tanto en la respuesta de la estimulación, como en la calidad, estadio y cantidad de ovocitos obtenidos en cada grupo (Cuadro II).

Cuadro I

Características demográficas

Variable	RICSI	2o. Intento c/ICSI	P*
Edad (años)	36.35 ± 4.82	36.69 ± 4.59	ns
IMC	21.61 ± 1.27	23.61 ± 3.03	ns
No. ámpulas	30.62 ± 11.35	37.22 ± 3.13	ns
Pico E2	3,683.3 ± 2641.9	4,634.33 ± 3,021.85	ns
Día hCG	13.36 ± 1.39	13.00 ± 2.06	ns

* $p < 0.5$

Es importante observar que las tasas de fertilización en RICSI así como en las de un segundo ciclo con ICSI, son similares.

Las diferencias entre grupos se presentan en el número de células y en la tasa de segmentación embrionaria, y esto es debido a que en los casos de RICSI la transferencia se realizó en el día dos de segmentación, mientras que en los casos de segundo intento con ICSI, la transferencia se realizó el día tres (Cuadro III).

En cuanto a las muestras seminales, no hubieron diferencias significativas en los parámetros medidos entre la muestra en fresco y la muestra preparada (Cuadro IV).

Las Figuras 1 y 2 presenta las tasas de embarazo en cada grupo, donde se observó que sólo en el grupo de segundo intento con ICSI se obtuvo 38.46% de embarazo, mientras que en el grupo de reinseminación no se obtuvieron embarazos.

■ DISCUSIÓN

La evidencia acumulada sugiere que la reinseminación con ICSI es una opción viable para rescatar ciclos de FIV complicados por una falla casi total o total de fertilización. Este procedimiento debe reservarse para situaciones en las que la calidad ovocitaria no parezca ser la causa de la falla y debe ser realizado tan pronto como sea posible, ya que el envejecimiento de ovocitos puede dar lugar a defectos cromosómicos tales como haploidía, aneuploidía, o triploidía.[10] En este estudio la reinseminación se realizó aproximadamente 17 horas después de la primera inseminación (Fig. 3) y no se observaron cigotos de tres pronúcleos.

Cuadro II

Características de la captura

Variable	RICSI	Segundo intento c/ICSI	P*
No. folículos aspirados	14.77 ± 6.64	14.77 ± 4.55	ns
No. ovocitos	9.46 ± 5.49	10.46 ± 5.25	ns
No. ovocitos inseminados	8.15 ± 5.20	8.31 ± 4.97	ns
Metafase I	2.31 ± 2.17	1.77 ± 2.28	ns
Metafase II	5.85 ± 4.53	7.38 ± 4.07	ns
Calidad ovocitaria	1.66 ± 0.32	1.53 ± 0.5	ns
Calidad embrionaria	1.52 ± 1.19	1.43 ± 0.5	ns

* $p < 0.5$

Cuadro III

Resultados

Variable	RICSI	Segundo intento c/ICSI	P*
1PN	0.35 ± 1.06	0.08 ± 0.28	ns
2PN	3.08 ± 2.33	4.31 ± 3.38	ns
> 3PN	0 ± 0	0.15 ± 0.38	ns
No. células (segmentación)	2.29 ± 1.53	6.19 ± 2.39	**
No. embriones transferidos	1.92 ± 1.67	3.00 ± 1.47	**
Día transferencia	2.12 ± 1.14	2.92 ± 1.04	ns
Tasa de embarazo (%)	0 (0)	5 (38.46)	
% Fertilización	46.27	49.69	
% Segmentación	61.01	80.29	

* $p < 0.5$
** Grupos no comparables estadísticamente

Cuadro IV

Características de la muestra seminal pre y pospreparación

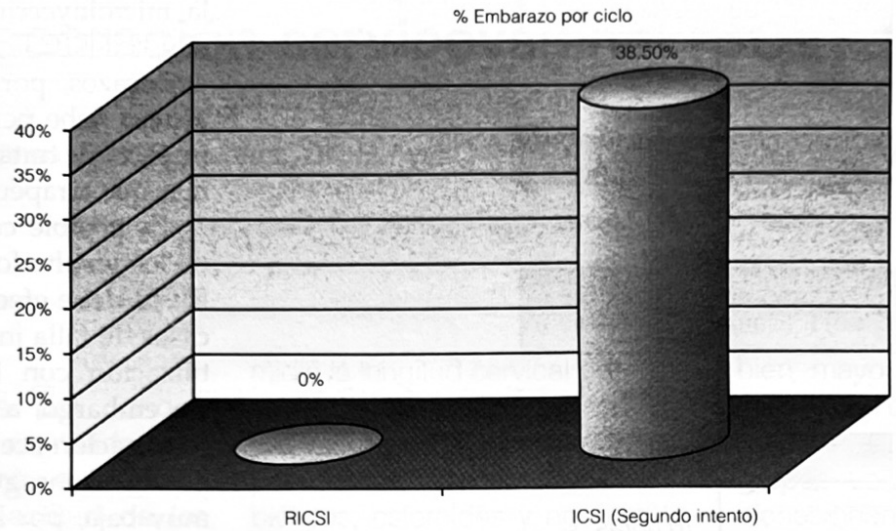
Variable	RICSI	Segundo intento c/ICSI	P*
Movilidad progresiva inicial	39.47 ± 15.72	39.38 ± 17.65	ns
Movilidad total inicial	72.06 ± 21.03	69.46 ± 28.23	ns
Movilidad progresiva final	54.71 ± 19.35	51.46 ± 21.18	ns
Movilidad total final	85.94 ± 22.66	82.23 ± 32.45	ns
Cuenta inicial	698.27 ± 620.96	836.23 ± 764.80	ns
Cuenta final	52.94 ± 54.8	45.81 ± 45.67	ns
Morfología normal	5.00 ± 2.96	5.38 ± 2.9	ns
Índice de recuperación	28.98 ± 65.03	8.33 ± 8.34	ns

* $p < 0.5$

La inyección intracitoplasmática de espermas debe efectuarse en lugar de reinseminación convencional u otras técnicas de micromanipulación en ovocitos no fertilizados ya que así se logran mayores tasas de fertilización y segmentación con una baja incidencia de poliploidías.[1] Sin embargo, en el presente estudio aunque los embriones aparentaban morfología normal, no se obtuvieron embarazos en este grupo de RICSI.

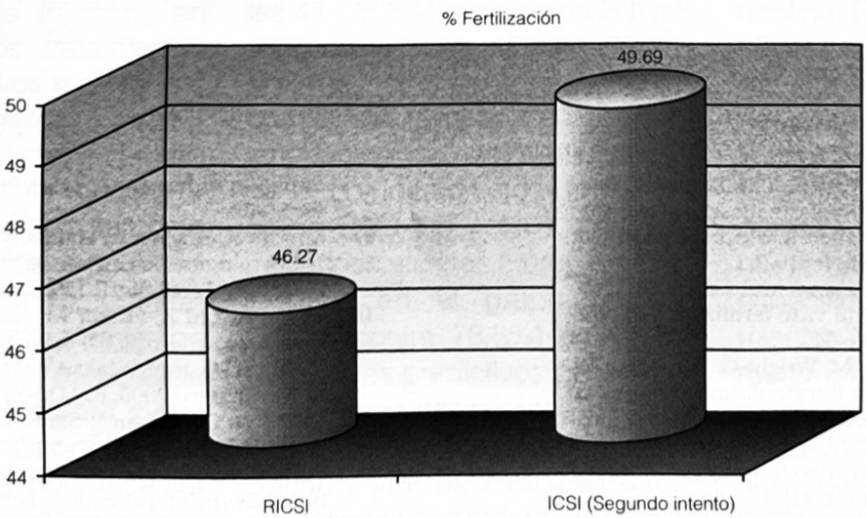
De acuerdo con lo anterior, sugerimos que la inyección intracito-

Figura 1



Porcentaje de embarazo

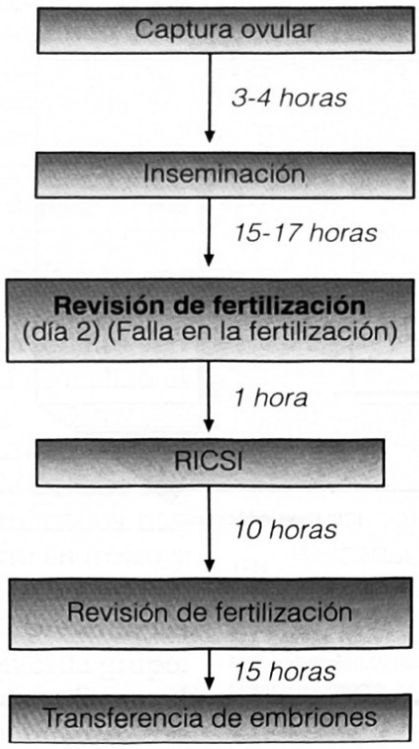
Figura 2



Porcentaje de fertilización

plasmática tardía debe realizarse en ovocitos no fertilizados para propósitos prácticos y como factor predictivo para realizar ICSI a ovocitos como opción de inseminación en ciclos subsecuentes. En esta revisión, ninguna paciente con falla en la fertilización convencional la repitió con ICSI en ciclos subsecuentes observando que 38.46% (5/13) logró el embarazo, lo que al parecer indica que la falla en fertilización aguda bien pudo deberse a condiciones poco adecuadas y transitorias, por ejemplo, estado inmaduro de los ovocitos, zona pelúcida afectada, estimulación hormonal subóptima, entre otros. Estos casos además pueden corresponder y por lo tanto tratarse en un futuro como infertilidad por factor masculino oculto.[9]

Figura 3



Secuencia RICSI

Se asume que el envejecimiento de ovocitos, junto con el trauma de la microinyección, pueden limitar el uso del ICSI tardío para generar embarazos, por consiguiente, esta técnica debe permanecer como un importante tratamiento diagnóstico más que terapéutico.

Es posible concluir en función de los resultados obtenidos que el RICSI debe efectuarse en aquellos casos de falla inesperada en la fertilización con FIV convencional, sin embargo, a pesar de tasas de fertilización aceptables la probabilidad de conseguir un embarazo es muy baja, por lo que esta técnica debe prevalecer como un método diagnóstico que sirva como indicación de ICSI en ciclos subsecuentes, ya que la ausencia de fertilización puede ser debida a factores ovocitarios y/o espermáticos aún no explicados. ■

■ **Referencias bibliográficas**

1. Tsirigoitis M, Nicholson N, Taranissi M, Bennet V, Pelekanos M, Craft I. Late intracytoplasmatic sperm injection in unexpected failed fertilization in vitro: diagnostic or therapeutic? Fertil Steril 1995; 4: 816-9.
2. Jones HW Jr, Acosta AA, Andrews MC, Garcia JE, Jones GS, Mayer J. Three years of in vitro fertilization at Norfolk. Fertil Steril 1984; 42: 826-34.
3. Morton M, Yoder C, Tucker M, Wright G, Brockman W, Kort H. Reinsemination by intracytoplasmatic sperm inyection of 1-day-old oocytes after complete conventional fertilization failure. Fertil Steril 1997; 3: 488-91.
4. Sigman M. Assisted reproductive techniques and male infertility. Urol Clin NAM 1994; 21: 505-15.
5. Boldt J, Howe AM, Butler WJ, Mcdonough PG, Padilla SL. The value of oocyte reinsemination in human in- vitro fertilization. Fertil Steril 1987; 48: 617-23.
6. Nagy ZP, Joris H, Liu J, Staessen C, Devroey P, Van Steirteghem AC. Intracytoplasmatic single sperm inyection of 1-day-old unfertilized human oocytes. Hum Reprod 1993; 8: 2180-4.
7. Bongso A, Fong CY, Ratnam SC. Fertilization, cleavage and cytogenetics of 48-hour zona-intact and zona-free human oocytes reinseminated with donor sperm. Fertil Steril 1992; 57: 129-33.
8. Ben-Rafael Z, Kopf GS, Blasco L, Tureck RW, Mastroianni L Jr. Fertilization and cleavage after reinsemination of human oocytes *in vitro*. Fertil Steril 1986; 45: 58-62.
9. Lundin K, Sjögren A, Hamberger L. Reinsemination of 1-day -old oocytes by use of intracytoplasmatic sperm inyection. Fertil Steril 1996; 66: 118-21.
10. Yuzpe A, Liu Z, Fluker M. Rescue intracytoplasmatic sperm inyection (ICSI)-salvaging in vitro fertilization (IVF) cycles after total or near-total fertilization failure. Fertil Steril 2000; 6: 1115-9.
11. Benadiva C, Nulsen J, Siano L, Jennings J, Bet Givargis H, Maier D. Intracytoplasmatic sperm inyection overcomes previous fertilization failure with conventional in vitro fertilization. Fertil Steril 1999; 6: 1041-4.
12. Hershlang A, Paine T, Kvapil G, Feng H, Napolitano B. *In vitro* fertilization-intracytoplasmatic sperm inyection split: an insemination method to prevent fertilization failure. Fertil Steril 2002; 2: 229-32.
13. Lipitz S, Rabinovici J, Goldberg M, Bider D, Dor J, Mashiach S. Complete failure of fertilization in couples with unexplained infertility: implications for subsequent *in vitro* fertilization cycles. Fertil Steril 1993; 59: 348-52.
14. Oehninger S, Franken D, Kruger T. Approaching the next millennium: how we manage andrology diagnosis in the intracytoplasmatic inyection era? Fertil Steril 1997; 67: 434-6.

Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Utilidad clínica de la expresión de fibronectina fetal (FNf) en secreción cervicovaginal (SCV)

■ Dr. LA García Alonso, Dr. SG Jiménez, Dr. JA Ayala Méndez, Dr. JC Izquierdo Puente, Dr. BEDC Barahona

■ **RESUMEN**

Introducción. Es del conocimiento general la morbilidad del neonato pretérmino, entre otras cosas por la inexactitud de los procedimientos diagnósticos habituales de parto pretérmino. Como consecuencia los distintos tratamientos no han mostrado la efectividad deseada. La expresión de FNf en SCV ha mostrado ser un predictor confiable de parto pretérmino, en etapas iniciales, en donde los distintos tratamientos pudieran ser efectivos y prolongar el nacimiento. ***Objetivo.*** Demostrar que la expresión de FNf puede hacer la diferencia entre parto pretérmino verdadero y falso, también diferenciar entre las pacientes candidatas a recibir o no tratamiento, validando esto a través de la morbilidad neonatal presentada por la prematurez. ***Material y método.*** Se incluyeron pacientes que acudieron al hospital por presentar síntomas de parto pretérmino, entre la semana 24 y 34 de gestación. A estas pacientes se les interrogó sobre el antecedente de nacimientos pretérmino, los síntomas presentados, se valoró el índice tocolítico, se buscó la expresión de FNf en SCV y algunos casos, se midió la longitud cervical por ultrasonido. A continuación se tomaron cultivos de orina y cervicovaginal, para iniciar tratamiento con antibióticos, esteroides y agentes tocolíticos. Se valoró el lapso entre la toma de la muestra (FNf) y el nacimiento, semanas de gestación, peso neonatal, así como la morbilidad neonatal. ***Resultados.*** Con la metodología se captaron 163 pacientes (sintomáticas), de las cuales 43 (26.3%) expresaron FNf positivamente y en 120 (73.7%) la FNf fue negativa. Las pacientes con FNf (+) tuvieron 27.1% de antecedentes de nacimiento pretérmino, comparado con 11.7% del grupo FNf (-) $p = 0.01$. Las contracciones uterinas fueron más frecuentes en el grupo positivo (93.0% contra 78.8%) $p = 0.01$. Los valores predictivos de la fibronectina para nacimientos antes de la semana 34, tuvieron una sensibilidad y VPP de 75% y 41% respectivamente. Ante un resultado negativo de fibronectina y nacimientos de más de 35 semanas, la especificidad y el VPN fue de 82% y 95% respectivamente, con un RR de 8.37. El grupo de FNf positiva mostró mayor frecuencia de cultivos positivos. Se observó también mayor frecuencia de tratamientos en el grupo con fibronectina positiva, comparando con los grupos controles. Las complicaciones neonatales: SDR, infección, ingresos a UCIN y UTIN y las muertes neonatales fueron más frecuentes en el grupo de FNf positiva, todos con significado estadístico. El mayor porcentaje de ingresos a cuneros normales correspondió a las pacientes que no expresaron fibronectina. Finalmente de las 43 pacientes con FNf positiva, 20 (46%) ganaron más de cuatro semanas de gestación con el tratamiento instituido por lo que el peso al nacimiento no tuvo diferencia estadística. ***Conclusión.*** Se mostró nuevamente la alta sensibilidad y especificidad para predecir nacimientos antes y después de la semana 34 de gestación con base en la positividad o negatividad de la fibronectina fetal en secreción cervico-vaginal. De la misma manera la mayor morbilidad por prematurez se observó cuando la FNf se expresó positivamente. El tratamiento instituido con base en un diagnóstico oportuno mostró prolongación de las semanas de gestación, menor frecuencia y severidad de las complicaciones por

Departamento de Medicina Perinatal. Hospital de Gineco-obstetricia "Luis Castelazo Ayala", IMSS

prematurez incluyendo muerte neonatal, y evitó tratamientos innecesarios en el grupo de FNf negativa.

Palabras clave: Parto pretérmino, prematurez, fibronectina fetal (FNf), infección, inflamación, antibióticos.

García Alonso *et al.* Utilidad clínica de la expresión de fibronectina fetal (FNf) en secreción cervicovaginal (SCV). Ginec Obstet Mex 2002; 70: 379).

■ ABSTRACT

Objetive. *We analyzed the perinatal morbidity and mortality in the preterm births when several management were used, according to the results of the fetal fibronectin (fFN) expression in cervico-vaginal secretion (CVS).* ***Study design.*** *Patients that were admited to the Hospital complaining of symtoms of preterm labor were included, with 24 to 34 weeks of gestation. The patient were interrogated about the history of previus preterm birth and the symptoms of preterm labor in the present pregnancy. The tocolitic index was evaluated, and the fibronectin expression in cervicovaginal secretion, and in some cases the cervical length was assesed by ultrasoud with endovaginal probe. Cultive for urine and vaginal secretion were taken, and the treatment used were steroids, antibiotics and tocolitic agents. The neonatal status was evaluated by the weeks of gestation at birth, weight, morbility and mortality. For purpose of this study preterm birth was < 34.6 weeks of gestation and the term group was > 35 weeks of gestation.* ***Results.*** *One hundred and sixty three patients with symptoms of preterm labor were enrolled. Fourty three had the fetal fibronectin (fFN) positive (26.3%) and in 120 cases the fFN was negative (73.3%). The history of previus preterm births was 27.1% in the group of fFN + vs 11.7% of the negative group (p = 0.01). The uterine contraccion were more frequent in the group with fFN + (98.0 % vs 78.8%) (p = 0.01). The predictive value of fFN + for birth < 34 weeks of pregnancy were: sensitivity and positive predictive value of 75.0% and 41.0% respectively. The specificity and negative predictive value for birth > 35 weeks of pregnancy with fFN - was 82.0% and 95.0% respectively. With this results the RR for bith < 34 weeks of pregnancy with fFN + was 8.37. The positive urine and genital cultive were more frecuent in the fFN + group and in the same way the diferents treatments used were more frequent in positive group vs negative group. The neonatal complications such as SDR, neonatal infection, and the admission to intensive care unit were more frequent in the positive group. All of this findings had statistic significance. There were two neonatal deaths in the positive group and none in the negative. One hundred and seventeen neonats (97.5%) of fFN negative group were admited to the normal nursery. With the treatment used 20 of the 43 cases (46%) with fFN positive the pregnancy was prolonged for more than 4 weeks of gestation.* ***Conclusion.*** *The high sensitivity and specficity of the fFN in cervico-vaginal secretion to predict preterm labor (< 34 weeks of gestation) in symptomatic patient was shown. In the same way the neonatal morbidity due to prematurity was more frequent in the group with fFN expression. But the early detection of this process gave us the oportunity to treat it, prolong the pregnancy and decresed the frecuency and severity of the neonatal complications even mortality. In the group of fFN negative probably no treatment will be needed.*

Key words: Preterm delivery, preterm birth, fetal fibronectin (fFN), infection, antibiotics.

García Alonso *et al.* Fetal fibronectin expression (fFN) in cervico-vaginal secretion (CVS). Ginec Obst Mex 2002; 70: 379).

■ INTRODUCCIÓN

Son conocidas por todos las secuelas inmediatas que se presentan en los neonatos pretérmino (SDR, hemorragia intraventricular, leucomalacia, enterocolitis necrosante, etc.), con las hospitalizaciones prolongadas que esto implica así como los altos costos. Más aún las secuelas a largo plazo en este grupo de pacientes han mostrado el grado importante de discapacidades que van a padecer (mayor frecuencia de parálisis cerebral, ceguera y sordera), mayor dificultad para la autosuficiencia, así como coeficientes intelectuales bajos comparados con los grupos controles (72 contra 105).[1,2]

Estos problemas se originan entre otras cosas a que los métodos habituales de diagnóstico oportuno de parto pretérmino han fallado y, por lo tanto, los procedimientos terapéuticos no han tenido la utilidad deseada.[3]

En la última década el papel de las infecciones cervicovaginales en la etiología del parto pretérmi-

no ha ganado interés y en humanos se ha podido demostrar que la infección e inflamación de estos órganos y de los tejidos adyacentes (decidua, corion, amnios, líquido amniótico y placenta) es responsable de más de la mitad de los casos de parto pretérmino y esta asociación cumple con los criterios de causalidad de Hill.[4] De la misma manera la producción de enzimas proteolíticas en respuesta a la inflamación a nivel de la unión coriodecidual ha permitido que una sustancia que se libera y se cuantifica en la secreción cervicovaginal (SCV) sea útil para establecer el riesgo de parto pretérmino en etapas iniciales, esta sustancia es la fibronectina fetal (FNf).[5]

En todos los ensayos clínicos, prospectivos y ciegos se ha demostrado la sensibilidad de la fibronectina para detectar parto pretérmino ya sea como único elemento[6] o en asociación con otros procedimientos diagnósticos.[7] También ha mostrado su mayor utilidad en pacientes con síntomas de parto pretérmino[8] comparado con pacientes asintomáticas.[9] En nuestro servicio se tiene la experiencia en población general para identificar parto pretérmino con la determinación de fibronectina en secreción cervicovaginal en que se mostró su sensibilidad, especificidad y valores predictivos[10] y se sugirió que este procedimiento nos permitirá hacer la gran división entre pacientes con verdadero parto pretérmino (FNf positiva) y someterlas a tratamiento y las pacientes con FNf negativo que no ameritarían tratamiento alguno, a esta última conclusión también han llegado otros autores.[11,12] El parto pretérmino ya ha sido tratado con antibióticos y en la revisión de la literatura encontramos que sólo dos artículos han tenido la conducta de dar tratamiento a las pacientes con FNf positivo, en un artículo con esteroides y fármacos tocolíticos[13] y en el otro, se administraron además antibióticos.[14]

El objetivo del presente artículo fue darle validez clínica a la experiencia que se tiene con la fibronectina fetal en secreción cervicovaginal y analizar la respuesta al tratamiento médico del parto pretérmino en pacientes con expresión positiva de FNf validando esto por la disminución de las complicaciones neonatales propias de la prematurez.

■ MATERIAL Y MÉTODO

El presente trabajo se realizó en el Departamento de Medicina Perinatal del HGO No. 4, previa revisión y aceptación por el Comité local de investigación. El periodo correspondió de julio de 1999 a marzo del 2001. Los criterios de inclusión fueron: embarazos de 24 a 34 semanas de gestación, última menstruación confiable, embarazo único y con síntomas clínicos de parto pretérmino. Los de no inclusión fueron: embarazos múltiples, ruptura de membranas, placenta previa, cerclaje cervical en el embarazo actual y feto muerto. A este grupo de pacientes se les interrogó sobre el antecedente de parto pretérmino, los síntomas presentados (hemorragia decidual; dolor pélvico, contracciones uterinas, síntomas urinarios y flujo vaginal).

La exploración vaginal fue realizada para determinar el índice tocolítico. En caso de duda de la última menstruación, la edad gestacional se determinó por ultrasonido. Con estos datos obtenidos, las pacientes fueron sometidas a la búsqueda de fibronectina fetal en secreción cervicovaginal utilizando el método de membrana de acuerdo a trabajos previos, se consideró positividad por la presencia de dos líneas que equivale a más de 0.05 $\mu g/dL$ (la presencia de una línea o la ausencia de éstas fue considerada como negativo). Algunas pacientes fueron sometidas a medición de la longitud cervical con transductor endovaginal. Posterior a la etapa de capacitación las pacientes fueron sometidas a la toma de cultivos de orina y secreción genital, para finalmente ser tratadas con medicamentos tocolíticos, esteroides y antibióticos (ampicilina, metronidazol y clindamicina) a dosis sugeridas en estudios previos.

El resultado final fue evaluado por el lapso entre la toma de la muestra y el nacimiento, las semanas de gestación < 34), el peso al nacimiento, la morbilidad presentada y los días de estancia en la terapia intensiva neonatal, en la intermedia y en los cuneros normales.

El análisis estadístico fue realizado para identificar los valores predictivos de la fibronectina como indicador de los riesgos de nacimiento pretérmino. Las variables continuas se analizaron con pruebas paramétricas. Se usaron también la prueba exacta de Fisher, chi cuadrada y t de student, según el tipo de variable. Se consideró significancia estadística un valor de p menor de 0.05.

■ RESULTADOS

En el periodo mencionado fueron captadas 163 pacientes con síntomas de parto pretérmino de las cuales 43 fueron fibronectina positiva (26.3%) y 120 con fibronectina negativa (73.7%).

En el cuadro I se describe la paridad, la edad gestacional promedio en que se tomó la muestra y los síntomas de parto pretérmino que motivaron su ingreso al hospital en ambos grupos. Como se muestra, fueron grupos con características demográficas comparativas y las únicas variables diferentes con significado estadístico fueron la mayor frecuencia de antecedentes de nacimiento pretérmino (27.1%) y de contracciones uterinas (93.0%) en el grupo de FNf positiva comparadas con el grupo control FNf negativa (11.7% y 75.8% respectivamente). El valor predictivo de la fibronectina para nacimiento antes de las 34 semanas aparece en el cuadro II, en donde se observa que 24 pacientes culminaron con un nacimiento espontáneo antes de las 34 semanas y de éstas, 18 pacientes tenían FNf positiva, lo cual representó sensibilidad de 75% y valor predictivo positivo de 41%. De la misma manera 120 pacientes tuvieron FNf negativa y 114 neonatos nacieron posterior a la semana 35, para darnos una especificidad de 82% y un valor predictivo negativo de 95%. El riesgo relativo de nacimiento pretérmino con FNf positiva fue de 8.37 (IC 95% 3.56 a 19.70).

En el cuadro III se observan los distintos tipos de tratamiento empleados así como los cultivos que los justificaron. En el grupo de FNf positiva hubo mayor número de cultivos positivos tanto en orina (27.9%) como en secreción genital (86.0%) comparadas con los grupos control, así como mayor número de pacientes que ameritaron el uso de esteroides (53.5%), agentes tocolíticos (48.8%) y antibióticos (11.6 a 37.2%) comparado con el grupo control, todos con significado estadístico a excepción del uso de agentes tocolíticos.

En el cuadro IV se muestra la frecuencia referente a morbilidad y mortalidad en ambos grupos así como el porcentaje de ingresos a las distintas salas de cuidados neonatales, en donde se observa mayor frecuencia de infecciones

Cuadro I

Características demográficas de las pacientes con síntomas de parto pretérmino

Fibronectina	Positiva	Negativa	Significado estadístico
No.	43	120	—
Paridad (x)	2.5 + 1.4	2.5 + 1.1	NS
Edad gestacional a la toma de la muestra	30.7 + 1.9	30.5 + 1.4	NS
Antecedentes parto pretérmino	12 (27.1%)	14 (11.7%)	0.01*
Síntomas al ingreso			
Dolor abdominal/lumbar	24 (55.8%)	56 (46.7%)	NS
Contracciones uterinas (2 > /hr)	40 (93.0%)	91 (75.8%)	0.01*
Sangrado genital	13 (30.2%)	21 (17.5%)	NS
Leucorrea	24 (55.8%)	56 (46.7%)	NS

p = 0.01 *Chi cuadrada

Cuadro II

Valor predictivo de la fibronectina fetal para nacimiento pretérmino

	Nacimiento		
	< 34 semanas	≥ 35 semanas	Total
FNf +	18	25	43
FNf -	06	114	120
Total	24	139	163

Sen. 75% Esp. 82% VPP 41% VPN 95%
RR 8.37 (IC 95% 3.56-19-70)

Cuadro III

Resultados de cultivos y tratamiento médico

Fibronectina	Positiva No.	(%)	Negativa No.	(%)	Significado estadístico
Cultivos positivos					
Orina	12	(27.9)	8	(6.7)	0.002*
Secreción genital	37	(86.0)	20	(16.7)	0.002*
Esteroides	23	(53.5)	21	(17.5)	0.00001*
Tocolíticos	21	(48.8)	60	(50.0)	0.8*
Antibióticos					
Ampicilina	7	(16.3)	5	(4.2)	0.009**
Clindamicina	16	(37.2)	0	—	0.000001**
Metronidazol	5	(11.6)	2	(1.7)	0.01**
Total	28	(65.1)	7	(5.9)	0.02*

* Chi cuadrada
** Prueba exacta de Fisher

Cuadro IV

Morbilidad y mortalidad neonatal. Ingresos a distintos servicios

	FNf (+) No.	(%)	FNf (-) No.	(%)	Significado Estadístico
Complicaciones neonatales					
SDR	4	(9.3)	2	(1.7)	0.04**
Infección	8	(18.6)	5	(4.2)	0.005**
Hemorragia Intracraneana	0	(—)	1	(0.8)	NS
Muerte neonatal	2	(4.7)	0	(—)	NS
UCIN 1	5	(11.6)	1	(0.8)	0.02*
UTIN 2	6	(14.0)	2	(1.7)	0.03*
Cunero normal	32	(74.4)	117	(97.5)	0.3*

* Chi cuadrada
** Prueba exacta de Fisher
1 UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
2 UTIN: Unidad de Terapia Intermedia Neonatal

neonatales (18.6%) y SDR (9.3%) en los casos que expresaron fibronectina, en el primero con significancia estadística. De la misma manera se observa mayor número de días de estancia en las salas de terapia intensiva (11.6%) e intermedia (14.0%) en este grupo de pacientes. El mayor porcentaje de ingresos a cuneros normales correspondió al grupo de fibronectina negativa (97.5%) y no hubo muertes neonatales en este último grupo.

El análisis exclusivo del grupo con FNf positiva en relación al tiempo que fue posible retrasar el nacimiento con base en alguna forma de tratamientos se describe en el cuadro V. El dividir este grupo en rangos de semana en que se tomó la FNf, resalta que de las 6 pacientes que fueron positivas entre las 24 y 27.5 prolongaron su nacimiento por más de cuatro semanas (83%); entre 28 y 31, 6 casos (50%) lo retrasaron también más de cuatro semanas; y de 32 a 34 semanas, 9 (36%) lograron lo mismo. El uso de esteroides en este grupo con pruebas positivas de FNf fue más frecuente a edades gestacionales menores: de 24 a 27, lo recibieron 5 de 6 casos (83%); de 28 a 31, lo recibieron 7 de 12 (58%); y sólo 11 casos de 25 (44%) lo recibieron entre las semanas 32 y 34. Debido a que en este grupo fue posible prolongar por varias semanas el embarazo, los pesos promedio de los neonatos no tuvieron significado estadístico.

■ DISCUSIÓN

En estudios previos[10] pero en población general la frecuencia de pacientes con fibronectina positiva fue de 10%, en el estudio actual la frecuencia se incrementó a 26%, esto se puede explicar porque la población estudiada sólo incluyó pacientes con síntomas de parto pretérmino, lo que implica pacientes que tienen mayor riesgo de presentarlo y esto se pudo apoyar también con el mayor porcentaje de casos previos (27.1%) y mayor frecuencia de contracciones uterinas (93.0%) en este grupo de pacientes. Vale la pena mencionar que de las 120 pacientes con FNf negativa 75.8% tuvieron contracciones uterinas.

También en estudios previos[6] y en nuestra experiencia[10] la sensibilidad de la FNf positiva para predecir parto pretérmino va de 80 a 90% con una especificidad para FNf negativas hasta de 96%; en el presente artículo la sensibilidad fue de 75% menor a la reportada pero se explica por el sesgo de nuestro estudio, ya que las pacientes con positividad a la fibronectina fueron las que recibieron tratamiento con el objeto de prolongar el embarazo y que las complicaciones de la prematurez fueran menos frecuentes y de menor severidad, esto se pudo constatar por el hecho de que este grupo de pacientes recibieron más frecuentemente esteroides, medicamentos uteroinhibidores y antibióticos comparados con el grupo de FNf negativa. Estos resultados también han sido reportados con el uso de esteroides y agentes tocolíticos[13] así como aumentando antibióticos al tratamiento anterior.[14]

Lo más destacado del presente trabajo fueron las semanas de gestación que se pudieron ganar des-

Cuadro V

Tiempo transcurrido entre una prueba positiva de fibronectina y nacimiento. Tratamiento y peso neonatal

		Nacimiento (días)									
Semanas	FNf (+) No.	< 7	8-14	15-21	22-28	> 29	%	Antibióticos No.	Esteroides No.	(%)	Peso x gramos
24-27	6	—	1	—	1	4	83	6	5	83	1,600
28-31	12	1	2	1	2	6	50	11	7	58	2,341
32-34	25	9	4	1	2	9	36	22	11	44	2,706

pués del resultado positivo de FNf como consecuencia de la administración de esteroides, medicamentos tocolíticos y antibióticos; esto se observó en 24 de 43 pacientes (58%) en las cuales se pudo prolongar el embarazo por más de cuatro semanas, en la literatura y sin el sesgo de tratamiento la mayor sensibilidad o riesgo de parto pretérmino es de siete días con FNf.[11] Estos resultados se corroboraron también por la falta de significado estadístico en los pesos al nacimiento.

En lo que respecta a la morbilidad neonatal valorada por ingresos a la terapia intensiva o intermedia esta fue más frecuente en el grupo de FNf positiva, 5 y 6 neonatos respectivamente con significado estadístico, comparados con el número de casos (tres en total) del grupo que no expresó fibronectina. Sólo 7 pacientes de 23 que recibieron esteroides desarrollaron SDR lo que traduce los beneficios de estos medicamentos en estas semanas de gestación. En nuestro trabajo previo, la frecuencia de SDR y la mortalidad neonatal en pacientes con FNf positiva fue de 19.31% y 16.2% comparado con 9.3% y 4.7% respectivamente del presente trabajo. En este mismo grupo 18.6% de los neonatos presentaron infección, comparado con 4.2% del grupo de fibronectina negativa, esto es importante ya que esta morbilidad a pesar del tratamiento no se ha podido reducir y esta observación es compartida por otros autores.[14,15]

■ CONCLUSIONES

En el presente artículo se mostró nuevamente la sensibilidad (aunque influenciada por el sesgo del tratamiento de la FNf positiva) para predecir nacimientos pretérmino, de la misma manera su alta especificidad. La primera estuvo apoyada por mayor frecuencia de antecedentes de partos pretérmino y de contracciones uterinas aunque esta última tuvo una sensibilidad y especificidad baja. El haber dado tratamiento a las pacientes con positividad a la FNf permitió prolongar los embarazos, aumentar el peso al nacimiento, disminuir la frecuencia y la severidad del SDR y disminuir la mortalidad neonatal por prematurez. En las pacientes que no expresaron FNf permitió no someterlas a tratamiento alguno y tener mayor número de ingresos a cunero normales, con el menor costo que esto implica. Trabajos futuros permitirán que estas pacientes ni siquiera sean hospitalizadas. ■

■ Referencias bibliográficas

1. Seigal S, Rosembaum P, Stoskopf B, et al. Comprehensive assessment of the health status of extremely low birth weight children at eight years of age: Comparation whith a reference group. J Pediatr 1994; 125: 411-7.
2. Hack M, Taylor HG, Klein N, et al. School-age outcomes in children vith birth weights under 750 g. N Engl J Med 1994; 331: 753-9.
3. Cooper R, Gouldemberg R, Davis R, et al. Warning symptoms, uterine contraction and cervical examination finding in women at risk of preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 748-58.
4. McGregor J, French J. Evidence-based Prevention of Preterm Birth and Reupture of Membranes: Infecction and Inflamation J SOGC 1997; 19: 1-14
5. Lockwood CH, Scnyel A, Dische R, et al. The fibronectin in cervical and vaginal secretions as predictor of preterm delivery. N Engl J Med 1991; 325: 669-74.
6. Lockwood CH, Wein R, Lipinky R, et al. The presence of cervical and vaginal secretiones as a predictor of preterm delivery as innercity obstetrics population. An J Obstet Gynecol 1993; 169: 798-804.
7. Iams J, Goldemberg R, Mercer B. The preterm prediction tudy: Recurrence risk of spontaneous preterm birth. Am J Obstet Gynecol 1998; 178: 1035-40.
8. Iams, J, Casals D, McGregor, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1995; 173: 141-5.
9. Nageotte M, Casaks D, Senyei E. Fetal fibronectin in patients al increased risk for premature birth. Am J Obstet Gynecol 1994; 170: 20-4.
10. García AA, Ayala A, Izquierdo J, et al. Presencia de fibronectina fetal en secreción cérvico-vaginal como predictor de parto pretérmino. Ginecol Obstet Mex 1999; 67: 23-8.
11. Faron G, Boulvain M, Irion O, et al. Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin: A meta-analisis. Obstet Gynecol 1998; 921: 153-8.
12. Peaceman A, Andrews William, Thorp Jonh, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patient with symptoms. A multicenter trial. Am J Obstet Gynecol 1997; 177(1): 13-8.
13. López R, Francisc J, Garite T, et al. Fetal fibronectin detection as a predictor of preterm birth in actual clinical practive. Am J Obstet Gynecol 2000; 182(5): 1103-6.
14. Joffe G, Jacques D, Bemis-Heys R, et al. Impact of the fetal fibronectin assay on admissions for preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1990; 180(3): 581-6.
15. Goldemberg R, Thom E, Moawad A, et al. The preterm Prediction Study: Fetal fibronectin, bacterial Vaginosis and Peripartum Infection. Obstet Gynecol 1996; 87(5): 656-60.

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

La práctica de la Ginecoobstetricia basada en evidencias

■ Dr. Sergio Fajardo Dueñas,[1] Dr. Jorge González Moreno[2]

■ **RESUMEN**

La Medicina Basada en Evidencias (MBE) consiste en el uso concienzudo, explícito y juicioso de la mejor evidencia actual en la toma de decisiones clínicas en pacientes en quienes se identifica y formula una pregunta clínica, se encuentra la mejor evidencia disponible y finalmente se evalúa y aplica a la practica clínica. En este artículo se introduce al gineco-obstetra a los conceptos básicos y las fuentes disponibles para la práctica de la Gineco-Obstetricia basada en evidencias (GOBE); así como de la necesidad que tiene la clínica de aspirar a una práctica basada en evidencias.

Palabras clave: Medicina basada en evidencias

(Fajardo Dueñas *et al.* La práctica de la Gineco-Obstetricia basada en evidencias. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 385).

■ **ABSTRACT**

Evidence-Based Medicine (EBM) is the conscientious, explicit and judicious use of current best evidence in making decision about the care of individual patients in which we identify the question, find the available evidence, and then appraise and apply that evidence. This article introduces obstetricians and gynecologists to the basic concepts and the sources available for an evidence-based practice.

Key Words: Evidence-Based Medicine

(Fajardo Dueñas *et al.* Risk factors associated to pelvic inflammatory disease. Ginec Obstet Mex 2002; 70 385).

■ INTRODUCCIÓN

La Medicina Basada en Evidencias, causa entusiasmo, coraje, o simplemente indiferencia, reacciones tan diversas hacen difícil comprender su verdadero objetivo.

La MBE asienta sus bases filosóficas en el movimiento que Pierre Charles Alexander Louis propugnó en Francia a mediados del siglo XIX, se tuvo que aguardar más de 150 años para que este concepto fuera rescatado e incorporado eficazmente.

No es sino hasta principios de la década de los sesenta, en la escuela de Medicina de la Universidad de McMaster en Canadá en donde surge la oportunidad de desarrollarla, gracias a los promotores de este movimiento, los doctores Archibald Cochrane, David I. Sackett, Ian Chalmers, R. Brian Hynes, Gordon H. Guyatt y Meter Tugwell, médicos asistenciales que se vieron sorprendidos por la magnitud con que a la luz de sus conocimientos podían encontrar respuestas apropiadas sobre las enfermedades de sus pacientes y las conductas a seguir.[1]

Uno de los principales motivos para conocer y aplicar la Medicina Basada en Evidencias en la práctica de la Ginecoobstetricia está en la necesidad y la obligación que existe de resolver los problemas clínicos de las pacientes que atendemos a diario, para beneficiarlas en forma directa y efectiva.

En nuestra práctica diaria, frecuentemente las pacientes nos reclaman respuestas y nuestra responsabilidad será proporcionarles las mejores respuestas posibles, sin embargo, la mayoría de las veces lo hacemos en forma restringi-

[1]Gineco-Obstetra, Medicina Perinatal, Maestría en Ginecología, Jefe de la División de Gineco-Obstetricia, [2]Gineco-Obstetra, Maestría en Ginecología, Coordinador de Enseñanza. Miembros del Centro de Medicina Basada en Evidencias, Oxford, Inglaterra. División de Gineco-Obstetricia, Hospital Civil Dr. Juan I. Menchaca, Guadalajara, Jalisco.

da, ya que en la Medicina actual, los conocimientos tienen una vida media menor de cinco años, es decir, que 50% de lo que sabemos ahora habrá cambiado en los próximos cinco años.

Se estima que para considerar que estamos actualizados en nuestro campo clínico, debiéramos examinar 6,935 artículos al año, esto es, 19 artículos por día, los 365 días del año.[2]

Existe un incremento exponencial de información médica relevante no solamente en la Ginecoobstetricia sino en las demás especialidades. Se estima que únicamente 4% de las decisiones están basadas en estudios de investigación clínica, 45% no tienen evidencia de estudios de investigación y 51% de estas decisiones se basan en evidencias pobres y en consensos. Pero a pesar de esto, los viejos hábitos y prejuicios prevalecen y frecuentemente tomamos decisiones contrarias a la mejor evidencia disponible.[3,4]

La aceptabilidad de nuevos procedimientos y prácticas médicas deberían estar basados en el peso de las evidencias y no sólo en el prestigio de quien lo propone como ocurre frecuentemente.

En Ginecoobstetricia y particularmente en Medicina materno-fetal, existen varios ejemplos que señalan el resultado de una toma de decisiones sin considerar la mejor evidencia.

De Lee y Pomeroy[5] popularizaron uno de los procedimientos quirúrgicos (episiotomía) más comunes del siglo XX, con base en la premisa de que el nacimiento era menos traumático, procedimiento que al parecer, después de 80 años, parece ser más perjudicial que benéfico.[6,7]

Otro ejemplo es el examen poscoito que evalúa la habilidad del espermatozoide para penetrar y sobrevivir en el moco cervical, es una prueba que carece de validez como método diagnóstico en el estudio de la pareja estéril, sin embargo, esta practica todavía prevalece.[8]

Entre los ejemplos que han mostrado beneficio y que no se aplicaron inicialmente debido a una interpretación inadecuada, está al uso de los corticoides con su efecto benéfico en la prevención del síndrome de dificultad respiratoria en el producto nacido pretérmino;[9] existen otros que se aplicaron durante años considerando que presentaban beneficio pero que posteriormente se demostró lo contrario, ejemplo de ello se tiene a la episiotomía de rutina.[10] Otros ejemplos que tratan de confrontaciones de esquemas terapéuticos sustentados en evidencias básicas pero no clínicas es el tratamiento de la eclampsia con sulfato de magnesio al compararse con diazepam o difenihidantoinato.[11,12] La utilidad del monitoreo fetal transparto,[13] así como el ultrasonido de rutina en pacientes de bajo riesgo,[14] entre otros, representan el claro ejemplo de procedimientos que alcanzaron una rápida difusión sin que se hubiera demostrado un beneficio en dichas pacientes.

El objetivo del presente artículo es proporcionar al ginecoobstetra en particular, el conocimiento fundamental, así como las herramientas necesarias para la práctica de la Medicina Basada en Evidencias, además del planteamiento de una buena alternativa a la resolución de problemas clínicos, utilizando la mejor evidencia clínica disponible en forma consciente, explícita y juiciosa para la toma de decisiones clínicas en pacientes individuales.

¿QUÉ ES Y QUE NO ES LA PRÁCTICA DE LA MBE?

La práctica de la MBE, significa integrar la mejor evidencia científica disponible, la experiencia clínica individual y preferencias de la paciente para hacer la mejor decisión clínica en el cuidado de su salud.[15,16]

Uno de los objetivos de la Medicina Basada en Evidencias (MBE) es ayudar al clínico que se encuentra limitado frecuentemente en tiempo para la lectura y con mayor necesidad de ofrecer una mejor atención a sus pacientes, a trasladar los resultados de las investigaciones médicas a su práctica clínica.

Por lo tanto, la MBE se presenta como una serie de habilidades para acceder al examen, diagnóstico y manejo de pacientes que hacen de quien la practica un mejor clínico, no un mejor investigador.

La MBE no es un libro de cocina, la evidencia necesita extrapolarse a los pacientes, considerando siempre sus derechos y valores. Además no es una Medicina que disminuye costos, ya que cuando la eficacia del diagnóstico o tratamiento sea de suma importancia para las pacientes, estos pueden incrementarse en lugar de disminuir.[15]

PASOS PARA LA PRÁCTICA DE LA MBE

Las herramientas que se utilizan para esta práctica se pueden puntualizar en cuatro pasos:[17]

1. Formular una pregunta clínica clara a partir del problema de un paciente.

2. Localizar con la máxima eficiencia, los mejores artículos clínicos relevantes con los cuales se pueda resolver el problema (ya sean de la exploración física, el laboratorio, el gabinete, de evidencias de investigación o de otras fuentes).
3. Evaluar críticamente la validez (proximidad a la verdad) y la utilidad (aplicabilidad clínica) de esas evidencias.
4. Aplicar los resultados de esa valoración a nuestra práctica clínica.

El problema clínico. Todo empieza aquí

Primer paso. Las preguntas clínicas que inician la GOBE se pueden relacionar con el diagnóstico, pronóstico, tratamiento, daño iatrogénico entre otros. En cualquier caso las preguntas clínicas son la espina dorsal de la práctica de la GOBE y deberán ser tan específicas como sea posible tomando en cuenta cuatro elementos fundamentales: [18,19]

1. El paciente o problema de interés.
2. La intervención que se va a considerar, ya sea por su naturaleza o por su diseño clínico (una causa, un factor pronóstico, un tratamiento, etc.)
3. La intervención a comparar cuando ésta es relevante; y
4. La variable o variables que valoran el resultado de interés clínico.

La evidencia

El segundo paso es la búsqueda de la mejor evidencia externa disponible; para esto los médicos clínicos necesitan habilidades de investigación efectiva y tener un acceso fácil a las bases de datos bibliográficas (cuadro I) mediante computadoras instaladas en servicios hospitalarios o en consultorios privados.

Para que la búsqueda sea lo más eficiente posible se seguirán los siguientes pasos que pueden resumirse con el acrónimo PIE.[18,20]

Plan de estrategia

A. Identificar los elementos de la pregunta clínica, esto es, paciente-intervención (comparación-resultado.
B. Definir la relación que existe entre los elementos anteriores utilizando los operadores booleanos AND, NOT, OR (siempre deberán ponerse en mayúscula).
C. Convertir estos elementos en términos de investigación, para lo cual hay tesauros que existen en cada base de datos, el más utilizado es el *Medical Subjects Headings* (MeSH) que utiliza Medline.
D. Decidir en el ámbito de la investigación qué es lo que se quiere de la investigación y esto a menudo determina la base de datos a utilizar.

Implementar la búsqueda

Es probar la estrategia de búsqueda localizando los artículos que incluyen los términos previamente realizados, para esto serán importante dos cosas: a) identificar la base de datos apropiada y b) realizar la búsqueda.

Evaluar los resultados

Finalmente se evalúa la sensibilidad de la búsqueda, es decir, qué cantidad de artículos relevantes encontramos.

Esta guía de búsqueda no garantiza 100% de éxito y las mejores búsquedas se realizan con una combinación de método e intuición.

Evaluación crítica de la literatura médica

El tercer paso consiste en evaluar críticamente la evidencia para establecer su validez y su utilidad clínica. Este paso es vital porque permite al ginecoobstetra decidir si es confiable a la hora de proporcionar una guía útil, desafortunadamente, la mayoría de la investigación en Ginecoobstetricia publicada carece de relevancia o del rigor metodológico suficiente como para ser confiable a la hora de responder a preguntas clínicas.[3,4]

En 1994 en la revista JAMA[21] apareció un artículo en donde se señala la falta de evidencias confiables en Ginecoobstetricia, al analizar de 1990 a 1991 la calidad de distribución aleatoria de los artículos publicados en las revistas como *American Journal of Obstetrics and Gynecology, Obstetrics and Gynecology, British Journal Obstetrics and Gynecology*, en donde se encontraron 206 estudios y 78% no reportaban algún tipo de distribución aleatoria.

Para superar esto, existe un método simple, estructurado llamado evaluación crítica que fue desarrollado por el grupo de MBE, y permite a los individuos sin experiencia en la evaluación de artículos clínicos desarrollar habilidades para este fin.

Los materiales de aprendizaje autodirigido han sido desarrollados para ayudar a los usuarios a aplicar las distintas preguntas de evaluación crítica a las distintas clases de artículos de investigación clínica, estos materiales incluyen las guías de usuarios publicadas por el grupo de trabajo de MBE de la Universidad de Mc Master en Canadá que dan al lector paso a paso cómo evaluar artículos específicos sobre, diagnóstico, tratamiento, daño y pronóstico y estudios secundarios como meta-análisis, análisis de decisión, guías

de práctica clínica, entre otros[22-34] y que en la actualidad siguen elaborándose.

■ NIVEL DE EVIDENCIA Y FUERZA DE LA RECOMENDACIÓN

El nivel de evidencia adoptado por el Colegio Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) es el del *US Preventive Services Task Force*[35] usando la metodología adaptada del *Canadian Task Force*. Este organismo constituido por un grupo de expertos no gubernamentales de diferentes especialidades como Medicina familiar, Medicina interna, Ginecoobstetricia, Pediatría y Medicina preventiva, todos con experiencia en el abordaje crítico de la investigación clínica.

La *Task Force* hizo recomendaciones basadas estrictamente en evidencias científicas de eficacia y no de opiniones de expertos o en la práctica clínica prevaleciente y clasificó en forma descendente la jerarquía de la evidencia y la fortaleza de la recomendación:[35,36]

Nivel I. Evidencia obtenida de por lo menos un ensayo clínico bien diseñado y adecuadamente distribuido en forma aleatoria.

Nivel II-1. Evidencia obtenida de un ensayo clínico bien diseñado sin distribución aleatoria.

Nivel II-2. Evidencia obtenida de un estudio de casos y controles o de cohorte bien diseñados, preferentemente de más de un centro o grupo de investigación.

Nivel II-3. Evidencia obtenida de un estudio transversal. Los estudios de investigación no controlados también podrían considerarse dentro de este nivel.

Nivel III. Opiniones de autoridades respetadas con base en la experiencia clínica, estudios descriptivos e informe de casos o de comités de expertos.

La *mejor* evidencia es el nivel I que proviene de por lo menos un ensayo clínico aleatorio y así sucesivamente.

Los meta-análisis y revisiones sistemáticas se clasifican de acuerdo a la calidad de los estudios en los cuales los análisis fueron basados; por ejemplo, grado I si el meta-análisis agrupó adecuadamente estudios controlados aleatorios.

La fortaleza de la recomendación de la evidencia para o en contra de las intervenciones preventivas las clasifica de la siguiente manera:

A. Existe buena evidencia para apoyar la recomendación.
B. Existe poca evidencia para apoyar la recomendación.
C. Existe evidencia insuficiente para apoyar la recomendación.
D. Existe poca evidencia para excluir la recomendación.
E. Existe buena evidencia para excluir el procedimiento o recomendación.

Aplicar los resultados de esa valoración a nuestra práctica clínica

Este último paso esencial en la práctica de la MBE, integra la mejor evidencia disponible con nuestra experiencia clínica y conocimientos, además de los predicamentos, derechos y expectaciones de nuestros pacientes.[37-39]

Como ejemplo de lo antes señalado es el de que existe evidencia de no utilizar rutinariamente aspirina a dosis baja para prevenir preeclampsia en el embarazo. Sin embargo, los médicos deberán informar a las pacientes del alto riesgo de presentar preeclampsia, que la aspirina profiláctica se ha demostrado que disminuye el riesgo en 15%, pero que no se ha demostrado que mejoren el resultado materno-perinatal y que el medicamento puede tener efectos adversos.[40]

Esto involucra discutir con los pacientes sus preferencias, preocupaciones y expectaciones a cerca de los riesgos y beneficios del tratamiento propuesto.

En suma, la práctica de la MBE es una manera de mantenernos actualizados ante el crecimiento exponencial de la información generada en la especialidad, no sólo mejorando nuestra capacidad en la búsqueda de información, sino además mejorando nuestras habilidades en construir preguntas que sean fácilmente contestadas, encontrar la mejor evidencia disponible, integrarlas con nuestra experiencia clínica y finalmente aplicar los resultados a nuestra práctica diaria.

■ FUENTES DISPONIBLES PARA LA PRÁCTICA DE LA GOBE

Hasta hace poco tiempo los médicos que tenían la necesidad de buscar información dependían de la información impresa o de los maestros y compañeros principalmente, fuentes que han sido familiares y convenientes pero limitadas. Los libros de texto no están frecuentemente actualizados (áreas con frecuencia cambiantes que cuando son impresos varios de los conceptos ya han cambiado), de igual forma, muchas de las revistas de alto impacto generalmente no están disponibles en las bibliohemerotecas de nuestros hospitales y nuestros colegas o consultantes pueden no

estar disponibles en el momento en el que los necesitamos.

En el cuadro I aparecen algunas de las principales fuentes disponibles de consulta, que nos podrán ser de utilidad no solamente en Ginecoobstetricia, sino, en otras especialidades.

■ CONCLUSIONES

Como médicos nos veremos en la necesidad de adquirir las destrezas necesarias para analizar la información médica en forma crítica, con el objetivo de identificar la mejor evidencia para la atención que demandan nuestras pacientes. La MBE nos proporciona no sólo esta

Cuadro I

Fuentes disponibles para la práctica de la Ginecoobstetricia Basada en Evidencias

Fuente	Dirección Internet	Costo anual*
Bases de datos		
MEDLINE	www.ncbi.nlm.nih.gov	Gratis
Cochrane Library	www.update-software.com/cochrane/cochraneframe.html	$ 225
Best Evidence	www.acponline.org/catalog/electronic/best_evidence.htm	$ 85
Up to Date	www.uptodate.com	$ 495
MD Consult	www.mdconsult.com	$ 200
Evidence-based Medicine Reviews (OVID)	www.ovid.com/products/clinical/ebmr.cfm	$ 1,995
InfoRetriever	www.medicalinforetriver.com	$ 275
Clinical Evidence	www.evidence.org	$ 115
Scientific American Medicine	www.samed.com	$ 245
Revistas		
ACP Journal Club	www.acponline.org/journals/acpj/jcmenu.htm	$ 78
Journals listings	www.nthames-health.tpmde.ac.uk/connect/journals.htm www.pslgroup.com/dg/medjournals.htm	Gratis
Evidence-based Obstetrics and Gynecology	www.harcourt-international.com/journals/ebog/	$ 69
Clinical Obstetrics and Gynaecology. Best Practice & Research	www.harcourt-international.com/journals/beog/	$ 206
Obstetrics and Gynecology	www.acog.com/index.html	$ 212
American Journal of Obstetrics and Gynecology	www.mosby.com/Mosby/Periodicals/Medical/AJOG/ob.html	$ 259
British Journal of Obstetrics and Gynaecology	www.elsevier.com	$ 165
British Medical Journal	www.bmj.com	Gratis
JAMA	www.jama.ama-assn.org/	$ 220
Lancet	www.thelancet.com/	$ 194
New England Journal of Medicine	www.nejm.org/	$ 199
Libros y boletines		
Effective Care in Pregnancy and Childbirth,Oxford: Oxford University Press; 1989 (2 vol.) Chalmers I, Enkin MW y col.		
Effective Care of the Newborn Infant. Oxford: Oxford University Press; 1992 Sinclair JC y col.		
A guide to Effective Care in Pregnancy and Childbirth, 2d ed. Oxford: Oxford University Press; 1992 Enkin MW, Keirse MJ Renfrew MJ, Neilson J.		
Technical Bulletin Pattern Practice	www.acog.com/index.html	Gratis
Bandolier	www.jr2.ox.ac.uk/Bandolier	Gratis
Effective Health Care Bulletin	www.york.ac.uk/inst/crd/dissem.htm	Gratis
Otros sitios interesantes en Internet		
Guía de usuarios	www.cma.ca/cpgs www.guidelines.gov/	
Centros de MBE	http: //cebm.jr2.ox.ac.uk http: //hiru.hirunet.mcmaster.ca/ http: //igm.nlm.nih.gov/	
Búsqueda de la Evidencia	http: //www.shef.ac.uk/uni/academic/R-Z/scharr/ir/netting.html www.med.monash.edu.au/	
MBE en español	www.infodoctor.org/rafabravo/mbe.htm	
Medinet	www.medinet.net.mx	
Medscape	www.medscape.com/Home/Topics/homepages.html	

* Cantidades en dólares americanos

oportunidad que nos permite mantenernos actualizados, sino también, el marco científico dentro del cual podremos identificar y contestar preguntas importantes con relación a la efectividad de la atención médica en su conjunto.

Finalmente, sin capacidad clínica, la práctica de la Medicina corre el riesgo de ser dictada por evidencias inaplicables para un determinado paciente o ámbito de trabajo. Sin la evaluación permanente de las evidencias, la práctica queda rápidamente fuera de actualidad en detrimento de la calidad de la prestación de los servicios médicos.

Las evidencias clínicas externas podrán informar pero nunca sustituir a la experiencia médica o clínica, y es esta experiencia la que decide si las evidencias externas se pueden aplicar por completo a la paciente en particular tomando en cuenta sus preferencias a la hora de integrarse a la decisión clínica. ■

■ Referencias bibliográficas

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-Based Medicine. JAMA 1992; 268: 2420-24.
2. Davidoff F, Haynes RB, Sackett DL, Smith R. Evidence based medicine: a new journal to help doctors identify the information they need. BMJ 1995; 310: 1085-6.
3. Altman DG. The scandal of poor medical research. BMJ 1994; 308: 283-4.
4. Grimes DA, Schulz KF. Ginecology: Methodology citations and the quality of randomized controlled trials in obstetrics and gynecology. Am J Obstet Gynecol 1996; 174: 1312-5.
5. De Lee JB. The prophylactic forceps operation. Am J Obstet Gynecol 1920; 1: 34-4.
6. Thacker SB. Benefits and risks of episiotomy: an interpretative review of the english language literature, 1960-1980. Obstet Gynecol Surv 1983; 38: 322-38.
7. Klein MC. Relationship of episiotomy of perineal trauma and morbidity, sexual dysfunction, and pelvic floor relaxation. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 591-8.
8. Griffith CS, Grimes DA. The validity of post-coital test. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 615-20.
9. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth (Cochrane Review). In: the Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
10. EBM Reviews - Cochrane Controlled Trials Register Anonymous Routine vs selective episiotomy: a randomised controlled trial. Argentine Episiotomy Trial Collaborative Group. [see comments]. [Clinical Trial. Journal Article. Randomized Controlled Trial] Lancet 342(8886-8887): 1517-8, 1993 Dec 18-25.
11. Chien PF, Khan K S, Arnott N. Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and pre-eclampsia: an overview of the evidence from randomised trials. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 1996; 103: 1085-91.
12. EBM Reviews - Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness Center for Reviews and Dissemination Reviewers. Magnesium sulphate in the treatment of eclampsia and pre-eclampsia: an overview of the evidence from randomised trials. [Treatment] Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness. Issue 1, December 2002.
13. Thacker SB, Stroup D, Chang M. Continuous electronic heart rate monitoring for fetal assessment during labor (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
14. Bricker L, Neilson JP. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks gestation) (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2002. Oxford: Update Software.
15. Sacket DL, Rosenberg WMC, Gray JAM. Evidence-based medicine: What is and what it isn´t? BMJ 1996; 312: 71-2.
16. Friedland DJ. Definition of evidence-based medicine In: Friedland DJ, Go AS, Davoren JB, Shlipak MG, Bent SW, Subak LL, Mendelson T. Evidence-based medicine. A framework for clinical practice. Appleton and Lange. Stanford Connecticut; 1998. p 1-4.
17. Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg WMC, Haynes RB. Evidence-based medicine: How to practice and teach evidence-based medicine. 2nd Ed London: Churchil-livingston; 2000 p 1-20.
18. Ledge H, Ridsdale L. How to ask questions and search for the literature In: Ridsdale L. Evidence-based practice in primary care. Edinburgh Churchill Livingstone 1998. p 9-30.
19. Richardson WS, Wilson MC, Mark C, Nishikawa J, Hayaward RSA. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. ACP J Club 1995; 123: A12-3.
20. González GG. Búsqueda de información. En: Sánchez MP, González GG, Ávila AH, Fajardo DS, González MJ, Gutiérrez ChC. Medicina Basada en Evidencias. Principios básicos y aplicación clínica. 1ª, ed, México DF, Ciencia y Cultura Latinoamérica, S.A. de C.V., 2000. p17-29
21. Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman D. The quality of randomization from reports of Controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. JAMA 1994; 272: 125-8.
22. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. User´s guide to the medical literature I. How to get started. JAMA 1993; 270: 2093-5.
23. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. User´s guide to the medical literature II. How to use an article about therapy or prevention. Are the results of the study valid? JAMA 1993; 270: 2598-601.
24. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. User´s guide to the medical literature II. How to use an article about therapy or prevention. B. What are the results and they help me in caring for my patients? JAMA 1994; 271: 59-63.
25. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. User´s guide to the medical literature III. How to use an article about a diagnostic test. Are the results of the study valid? JAMA 1994; 271: 389-91.
26. Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL. User´s guide to the medical literature III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients. JAMA 1994; 271: 703-7.

27. Levine M, Walter S, Lee H, Haynes T, Holbrook A, Moyer V. User´s guide to the medical literature IV. How to use an article about harm. JAMA 271; 1615-9.
28. Laupacis A, Wells G, Richardson S, Tugwell P. User´s guide to the medical literature V. How to use an article about prognosis. JAMA 1994; 272: 234-7.
29. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. User´s guide to the medical literature VI. How to use an overview. JAMA 1994; 272: 1367-71.
30. Richardson WS, Detsky AS. User´s guide to the medical literature VII. How to use a clinical decision analysis. Are the results of the study valid? JAMA 1995; 273: 1292-5.
31. Richardson WS, Detsky AS. User´s guide to the medical literature VII. How to use a clinical decision analysis. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1995; 273: 1610.
32. Hayward RSA, Wilson M, Turis SR, Bass EB, Guyatt G. User´s guide to the medical literature VIII. How to use a clinical practice guidelines. Are the recomendations valid? JAMA 1995; 274: 570-4.
33. Wilson M, Hayward RSA, Turis S, Bass EB, Guyatt GH. User´s guide to the medical literature VIII. How to use a clinical practice guidelines. What are the recomendations and will they help you in caring for your patients? JAMA 1995; 274: 1630-2.
34. Guyatt GH, Rennie D. Users' Guides to the Medical Literature. A manual for Evidence-Based Clinical Practice . Evidence-Based Medicine Working Group AMA Press. 2002.
35. U.S. Preventive Services Task Force. Guide to clinical preventive services, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1966.
36. Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. User´s guide to the medical literature. A method for grading health care recomendations. JAMA 1995; 274: 1800-4.
37. Haines A, Donald A. Getting Research Finding into Practice. BMJ Publishing Group 1998.
38. Haynes RB, Sackett DL, Gray JM, Cook DJ, Guyatt GH. Transferring evidence from research into practice: The role of clinical care research evidence in clinical decisions. ACP J Club 1996; 125: A14-6.
39. Giacomini MK, Cook DJ. Users' guides to the medical literature: XXIII. Qualitative research in health care B. What are the results and how do they help me care for my patients? Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA 2000; 284: 478-82.
40. Duley L, Henderson-Smart D, Knight, King J. Antiplatelet drugs for prevention of pre-eclampsia and its consequences: systematic review. BMJ 2001; 322: 329-33.

Ginecología y Obstetricia de México

Mastectomía *toilet*, manejo paliativo en mujeres con cáncer de mama avanzado

■ Dr. Arturo Novoa Vargas

■ **RESUMEN**

Se analiza la evolución clínica y morbimortalidad de pacientes atendidas en un Hospital General de 2° nivel de atención del IMSS, con diagnóstico de cáncer de mama localmente avanzado. Se utilizó el tratamiento convencional a base de quimioterapia y radioterapia comparando los resultados en pacientes sometidas a mastectomía de limpieza. Se comprobó mayor beneficio en los grupos de mujeres mastectomizadas en forma paliativa.

Palabras clave: Cáncer de mama, mastectomía Toilet, quimioterapia, manejo paliativo.

(Novoa Vargas A. Mastectomía de limpieza, manejo paliativo en mujeres con cáncer de mama avanzado. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 392).

■ **ABSTRACT**

The clinical evolution and patients morbimortality in a 2nd. level attention General Hospital of the Social Security, with diagnosis of locality advanced breast cancer is analyzed. Conventional treatment with chemotherapy and radiotherapy was administered comparing results to patients with toilet mastectomy. Better benefits in groups of palliative mastectomized women was demostrated.

Key words: Breast cancer, toilet mastectomy, chemotherapy, palliative treatment.

(Novoa Vargas A. Toilet mastectomy: palliative treatment in women with advanced breast cancer. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 392).

■ INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) representa un problema de salud mundial. En México como causa de muerte ha pasado del decimoquinto al segundo lugar y en mujeres mayores de 35 años, ocupa el primer lugar. Junto al cáncer cervicouterino, las neoplasias mamarias representan 50% de los tumores malignos en la mujer.[1] Las lesiones neoplásicas mamarias muestran heterogeneidad biológica, además de multifocalidad en su patogenia, lo que les brinda un comportamiento biológico impredecible etapa por etapa.[3-5]

Dentro de su patogénesis el crecimiento tumoral es el evento central, varios autores en la actualidad aceptan al cáncer mamario como una enfermedad sistémica.[4-6] Como tal, se ha establecido que además del control locorregional quirúrgico y/o a base de radiaciones ionizantes, el tratamiento sistémico brinda mejores resultados en la supervivencia global.[7,8] Ahora sabemos que la determinación de los factores pronósticos (edad, variedad histológica, metástasis ganglionares, permeación vascular y linfática, angiogénesis, receptores hormonales, grado de diferenciación, alteraciones en el DNA, ploidía y presencia de oncogenes, etc.) y la estadificación clínica-patológica, son decisivos en el pronóstico y en la supervivencia de las pacientes.[9] En nuestro país se ha reportado que el número de pacientes diagnosticadas en estadios localmente avanzados (etapa III), sobrepasa 50%.[10,11] Circunstancia que por sí sola empobrece la supervivencia en estas mujeres. La utilización de quimioterapia (QT) adyuvante en estadios III, ha mejorado la supervivencia a cinco años de 25% a 50%,[12] se ha utilizado la terapia sistémica y manejo hormonal, en pacientes posmenopáusicas, mejorando la expectativa de vida.[13]

Cirujano Oncólogo. IMSS; HGZMF No.1.Cd. Victoria, Tamaulipas.

En el Consenso Nacional sobre el tratamiento del cáncer mamario, efectuando en México en septiembre de 1995, se ha recomendado a la mastectomía simple (MS) como tratamiento paliativo en pacientes con enfermedad avanzada.[1]

Al revisar la literatura médica de los últimos 20 años, se ha reportado la utilización de la MS (sin disección ganglionar axilar) Toilet como adyuvante o como estrategia de rescate posterior al manejo multimodal.[14-18]

Sin embargo, no se ha descrito el papel que desempeña la mastectomía Toilet (MT) como procedimiento quirúrgico en el control locorregional y la calidad de vida de mujeres con cáncer mamario avanzado localmente.

■ OBJETIVO

Describir la evolución clínica de pacientes con patología mamaria maligna localmente avanzada (etapas IIIB), sometidas a tratamiento quirúrgico paliativo a través de MT, con fin de incrementar la calidad de vida en mujeres no curables. Aclarar el papel del procedimiento, comparando sus ventajas en pacientes con la misma etapa del cáncer mamario tratadas en forma convencional.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Se efectuó un estudio retrospectivo revisando expedientes clínicos pacientes con diagnóstico de CM localmente avanzado, estadios IIIB, en buenas condiciones generales (Karnofsky mayor a 70%); en el Hospital General de Zona con Medicina Familiar (HGZMF) No. 1, del IMSS, en Cd. Victoria Tamaulipas, México; en un periodo de 10 años, de 1991 al 2000.

Se atendieron en el Servicio de Oncología del hospital 670 pacientes con diagnóstico de cáncer; 107 con CM; en etapas IIIB se encontraron 50 pacientes (46.7%), de éstas, 24 ingresaron para el estudio. Las edades variaron con un rango de 27 a 42 años.

Se formaron tres brazos para el trabajo: grupo A, 6 mujeres con QT neoadyuvante o de inducción, MT y QT adyuvante; grupo B, 6 mujeres con MT y posteriormente QT y grupo C, 12 pacientes tratadas con QT sistémica. La QT fue ambulatoria, con esquema FEC (5-Fluoracilo: 750 mg/m^2 de superficie corporal SC; epirrubicina 75 mg/m^2 SC y ciclofosfamida 750 mg/m^2 SC cada 21-28 días, dos ciclos).

Todas las pacientes recibieron radioterapia (RT) complementaria, aplicando 5,000 cGy en promedio.

La información fue recabada del expediente clínico y capturada en una base de datos a través de un sistema computarizado utilizando el programa Office 2000. La descripción estadística fue realizada con medidas de tendencia central, dispersión y para el análisis inferencial se efectuaron tablas de supervivencia, curvas de supervivencia, periodo libre de enfermedad (Kaplan-Meier); razón de momios y regresión logística. Se estableció un nivel de significancia de 0.05.

A todas las pacientes se les pidió la aceptación del procedimiento a través de consentimiento informado por escrito.

■ RESULTADOS

De 50 pacientes con CM en etapas clínicas III, fueron aceptadas 24 pacientes para el estudio (Cuadro I).

Cuadro I

Características de las pacientes

Característica	Número (N = 24) Grupo A	Grupo B	Grupo C	Porcentaje
Edad (años)				
Promedio	37.5	39.2	38.3	
Rango	27 a 42	28 a 43	26 a 45	
Mediana	38	39.5	40.1	
Karnofsky				
100%	1	1	1	16.6
90%	3	2	4	41.6
80%	2	2	6	33.4
70%	0	1	1	8.4
Estado menopáusico				
Premenopáusico	4	3	6	58.4
Posmenopáusico	0	1	1	8.4
Perimenopáusico	2	2	5	33.2
Histología				
Ductal	4	5	7	75
Lobular	1	1	5	16.6
Mixto (lobular/ductal)	1	0	0	8.4
Diferenciación				
Pobre	3	2	6	41.7
Moderadamente	2	2	4	33.3
Bien	1	2	2	25
Tiempo del diagnóstico al primer tratamiento (semanas)	3	2	3	

En el grupo A, recibieron dos ciclos QT neoadyuvante, se obtuvo disminución del volumen tumoral > 50% en cinco casos; respuestas < 50% en un caso; ninguna respuesta completa. Posteriormente se realizó la MT con la técnica clásica de MS descrita por Haagensen.[21] Un mes después de la cirugía, se completaron cuatro ciclos más de QT adyuvante más RT, ciclo mamario completo, recibieron 5,000 cGy promedio como es descrito en la literatura.[17] Posterior a seis meses de seguimiento, la paciente con respuesta < 50% presentó metástasis pulmonares. El grupo B, posterior a la MT, iniciaron QT, seis ciclos en total y al mes del último, se completó el manejo con RT. A los seis meses de seguimiento, tres pacientes presentaron recurrencia tumoral, con metástasis a distancia en hígado, pulmón y óseas. El grupo C, manejado con seis ciclos de QT y posteriormente RT. Seis pacientes a los tres meses de seguimiento presentaron recurrencia tumoral locorregional y seis con metástasis a distancia. No se consideró el uso de tamoxifén, por ser pacientes menstruantes o perimenopáusicas.

La morbilidad se documentó por el grado de toxicidad hematológica y no hematológica. En el grupo A, se observó toxicidad grado I, manifestada por náusea leve y fiebre menor de 39°C, en las seis pacientes posterior a seis ciclos de QT. La RT aplicada con cobalto-60, fue de 5,000 cGy ciclo mamario completo, con una sobredosis de 2,500 cGy al sitio primario.

En el grupo B, con una toxicidad grado I en cuatro casos y grado II en dos casos.

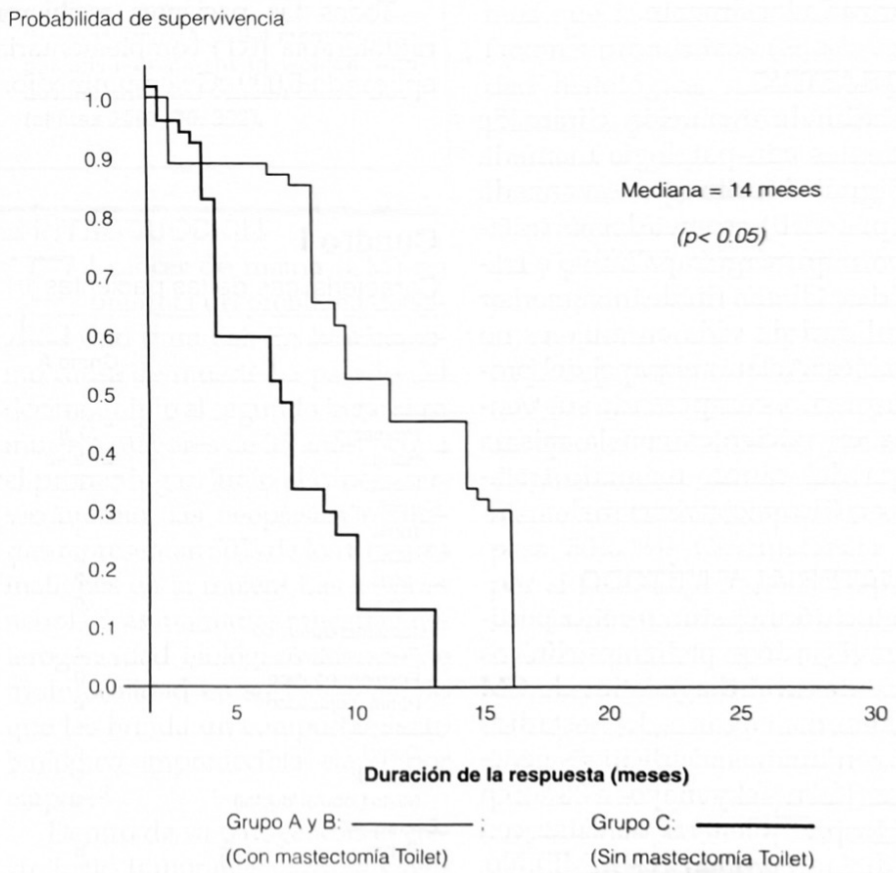
En el grupo C, no fueron operadas, recibieron seis ciclos de QT y posteriormente al mes de terminar el último ciclo recibieron RT, ciclo mamario completo. La toxicidad presentada fue muy parecida al grupo B. Ninguna paciente de los tres grupos presentó toxicidad severa (grado III), ni deserciones durante el estudio.

En cuanto a su estado emocional y sintomatología referida, mejoró en 90, 60 y 70% respectivamente posterior al manejo establecido; del grupo A y B, las pacientes refirieron mejoría inmediata en su estado general por el hecho de haber retirado el tumor mamario macroscópico a través de la MT, evitando la fetidez, sangrado, dolor y aumento de los movimientos de la extremidad superior del lado afectado.

El periodo libre de enfermedad de los grupos A, B tuvieron un rango de: 13 a 15.5 meses (Figura 1). El grupo C, fue menor a seis meses.

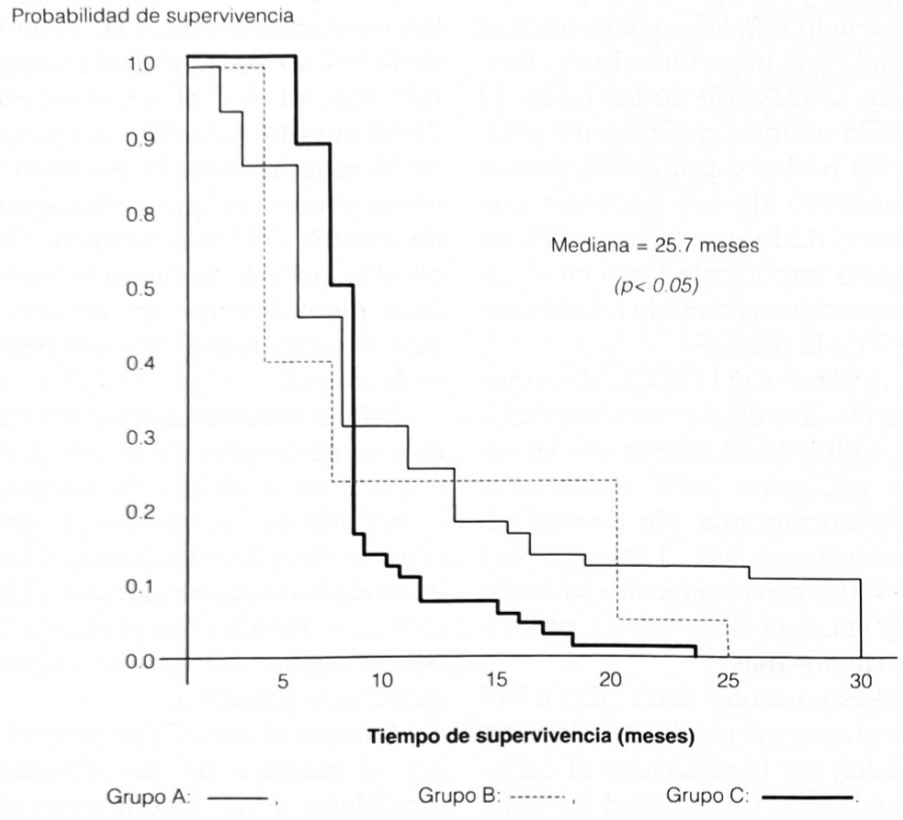
La supervivencia varió de 30, 25 y 23 meses respectivamente, siendo la mayor observada en los grupos donde se realizó la MT, grupos A y B (Figura 2).

Figura 1



Periodo libre de enfermedad

Figura 2



* Grupos A y B, con mastectomía de limpieza. Grupo C, sin mastectomía.

Curva global de supervivencia*

■ DISCUSIÓN

Existe controversia de la utilidad de la MT, comúnmente llamada de "limpieza", que es una MS en pacientes con cáncer avanzado en buenas condiciones generales. En donde además de los fines paliativos, el control local quirúrgico se hace necesario, ya que no es raro observar en estas pacientes, la mayoría jóvenes, ruptura de la piel por el crecimiento exuberante del tumor (fungación), anemia por sangrado, fetidez intensa por necrosis, ulceración e infección. Además los problemas estéticos, psicológicos y de adaptación sociofamiliar que trae consigo.[15]

El cáncer de mama tiene una gran variedad de hipótesis en cuanto a su origen, algunos lo consideran una enfermedad sistémica desde su inicio o genético,[18] otros consideran su etiopatogenia en el órgano blanco, la glándula mamaria;[19] originado de los conductos y los *acini* mamarios, diseminando en forma local, por contigüidad y por vía hemática o linfática, su historia natural es dar metástasis a distancia, siendo este último evento causante de la muerte. De ahí la diversidad de tratamientos que existen hoy en día. En las pacientes en etapas avanzadas, la supervivencia a cinco años es menor de 30% de los casos; la QT, la RT y la manipulación hormonal favorecen la expectativa de vida, sin mejorarla.[20,22,23]

Se ha establecido que el tratamiento multimodal en estadios III y IV no mejora la supervivencia a cinco años; ante evidencias de enfermedad sistémica.

Por la gran amplitud que comprende las etapas localmente avanzadas, el pronóstico de estas pacientes es muy diferente en cuanto a su historia natural, comportamiento clínico y la evolución posterior a los tratamientos establecidos.

La subdivisión de la etapa III es muy amplia, ya que en la clasificación TNM: tumor, nódulos o ganglios linfáticos y metástasis,[4] etapa IIIA puede ser un tumor de cualquier tamaño T0 a T3, sin afección de la piel, músculos o parrilla costal, hasta 100% de la glándula; la N de ganglios positivos: axilar homolateral o en región linfática de la cadena de la mamaria interna; sin presencia de metástasis (M0). La etapa IIIB, abarca cualquier T (inclusive T4): Con extensión a pared torácica, músculos pectorales, serratos e intercostales (T4a); invasión o ulceración a piel, (T4b); ambos, como en nuestras pacientes (T4c); piel en "cáscara de naranja" (T4d), con cualquier N, sin metástasis (M0).[3] Nuestros casos fueron pacientes con tumores que abarcaban de 50 a 75% de la glándula mamaria, con afección de la piel, principalmente ulceración y conglomerado ganglionar axilar homolateral. Estudios de extensión: telerradiografía de tórax, serie ósea metastásica, ultrasonido hepático y gammagra-ma óseo demostraron ausencia de metástasis a distancia.

Hay también variedad en cuanto a los tipos de diseminación y agresividad invasora, sin existir una relación directa con el volumen del tumor mamario.[20] En los casos presentados se describen aquellos con crecimiento locorregional rápido, voluminosos (tumores mayores a 20 cm de diámetro), en pacientes jóvenes, premenopáusicas, sin manifestar metástasis sintomáticas en el transcurso del padecimiento. Considero importante enfatizar que el volumen tumoral no está en relación del pronóstico ni la supervivencia de las pacientes, como lo señalan otros autores.[15-17,21] La afección a la piel, el grado de diferenciación histológica, la afección ganglionar, el estado menstrual, ser menor de 40 años, la herencia y la etapa, son los factores pronóstico más importantes en la paciente con cáncer de mama.[22]

Las pacientes con cáncer de mama localmente avanzado presentan tanto deterioro físico como mental, por la presencia de tumores exuberantes.[23]

El aspecto emocional en aquellas mujeres con gran carga tumoral es importante, ya que viven en un estado depresivo desde el diagnóstico de la neoplasia, que va exacerbando conforme la historia natural de su enfermedad progresa. La salud mental para un manejo integral de su enfermedad neoplásica, no es tomado en cuenta en la mayoría de los casos. El estado anímico debe ser un parámetro básico y prioritario para el pronóstico de las pacientes con cáncer; dado que la mama es un órgano importante tanto en el aspecto estético como de relación sexual de la pareja.[24]

Además con la MT, se disminuyen los días de estancia hospitalaria, utilizados comúnmente en estas pacientes para curaciones, antibioticoterapia vía parenteral, transfusiones, etc. Las pacientes operadas con esta técnica tuvieron una estancia hospitalaria promedio de dos días.

Las pacientes sometidas a MT con etapas avanzadas localmente, pueden ser beneficiadas al mejorar su estilo y la calidad de vida, paliando objetivamente el dolor, el sufrimiento y la angustia ante un tumor mamario voluminoso, superando ampliamente los aspectos estéticos y emocionales.

■ CONCLUSIONES

La MT ofrece una buena alternativa en el manejo paliativo de la paciente con cáncer de mama localmente avanzado, en el control locorregional evita las trágicas complicaciones que ellas presentan en etapas avanzadas, evitando la fetidez de la necrosis tumoral, secundario al crecimiento desmesurado del tejido neoplásico; el sangrado por la invasión a vasos y nervios que promueven un estado doloroso intenso. Sin olvidar que a la paciente le beneficia mentalmente no observar más el gran tumor desarrollado en la mama.

Para el médico oncólogo y demás profesionales de la salud, es importante el ahorro de recursos al no utilizar transfusiones, gracias a la cirugía de limpieza; el uso de analgésicos, antibióticos y días-cama, se disminuyen gracias a la benevolencia del procedimiento quirúrgico paliativo.

Aunque el estudio es pequeño por el número de participantes candidatas a MT, vale la pena señalar que la evolución y supervivencia de las pacientes incluidas en el estudio, fue mejor que las pacientes con las mismas etapas sin cirugía.

Será importante confirmar en estudios futuros, el aspecto emocional, como parámetro que pudiera influir o incrementar la supervivencia en las pacientes con cáncer de mama sometidas a ML. ■

■ Referencias bibliográficas

1. Consenso Nacional sobre el tratamiento del cáncer mamario. Cancerol 1995; 41(3): 136-45.
2. Norma Oficial Mexicana, NOM-014-SSA2-1994, publicada en el Diario Oficial de la Federación CDXCVIII, 16 Ene 1995, p.20.
3. Ravdin P. Rational integration of prognosis and predictive factors into treatment protocols of breast cancer. Program and abstracts of the 2nd International Breast Cancer Research Group (BCIRG) Conference. June 26-28, 2000; Toronto, Ontario, Canada.
4. Breast. In: American Joint Committee on Cancer: AJCC Cancer Staging Manual. Philadelphia, Pa: Lippincott-Raven Publishers, 5th ed.,171-80.
5. Tabar L, Fagerberg G, Day N, Duffy SW. Breast cancer treatment and natural history: New insights from results of screening. Lancet 1992; 339: 412-4.
6. Kakama M, Holli K, Isola K, Kallionemi P. Agressiveness of screen- detected breast cancers. Lancet 1995; 345: 221-4.
7. Walker ARP, Walkeer BF. Preventive measures against breast cancer; but when? Eur J Cancer Prevent 1992; 2: 283-4.

8. Effects of adyuvant tamoxifen and cytotoxic theraphy on mortality in early breast cancer. Early breast cancer Trialists´ Collaborative Group. New Engl Med 1988; 319: 1681-92.
9. Jones SE, Moon TE, Bonadonna G. Comparación of different trials of adjuvant chemotherapy in stage II cancer using a natural history date base. AmJClO. 1987; 10: 387-95.
10. Koscienly S, Tubiana M, Lee MG, Valleron AJ. Breast cancer; relationships between the size of the primary tumour and the probality of metastasic dissemination. Br J Cancer 1984; 49: 709 -15.
11. Registro Metropolitano de Cáncer. Ciudad de México, 1987.
12. Vital RVS, Pérez F. Evolución del cáncer mamario. Experiencia clínica de cinco años en un hospital urbano. Ginecol Obstet Méx 1998; 66: 92-7.
13. Hortobagy GN, Ames FC, Buzdar AV. Manegement of stage III primary breast cancer with primary chemotherapy, surgery and radiation therapy. Cancer 1988; 62: 2507-16.
14. Canellos GP, De Vita, Gold. Combination chemotherapy for advanced breast cancer. Response and effect on survival. Ann Intern Med 1976; 84: 392-6.
15. Spuy VDS, Levin W, Smith BJ. The role of mastectomy in locally advanced breast cancer. S Afr Med J 1977; 52(18): 716-7.
16. Brown GR, Horiot JC, Fletcher GH, White EC, Ange DW. Simple mastectomy and radiation therapy for locally advanced breast cancer technically suitable for radical mastectomy. Am Roetgenol Radium. Ther Nucl Med 1974; 120(1): 67-73.
17. Baillet F, Rozec U, UCLA LA, Chauvenic L, Housset M, Weil M. Treatment of locally advanced cancer without mastectomy, 5 and 10 years results of 135 tumours larger than 5 centimeters treated by external beam therapy, brachytherapy and neoadyuvant chemotherapy. Ann NY Acad Sci 1993; 698: 264-70.
18. Fisher B. The impact of pathology on the biologic, diagnostic, prognostic and therapeutic considerations in breast cancer. Surg ClNA 1984; 64(6).
19. Halsted WS: The results of operations for the cure of the cancer of the breast performed at the Johns Hopkins Hospital from June 1889 to January 1894. Johns Hopkins Hosp Rep 1894-95; 4: 297.
20. Danforth DN, Lippman ME, McDonal HB, Egan E, Lampert M, Stemberg SM, Swain SM. Effect of preoperative chemotherapy in mastectomy for locally cancer. Am Surg 1990; 566-11.
21. Haagensen CD. Diseases of the breast. Philadelphia, WB Saunders, 1971, p. 300.
22. Schick P, Goodstein J, Moor J, Butler J, Senter KL. Preoperative chemotherapy followed by mastectomy for locally advanced breast cancer. J Surg Oncol 1983; 22(4): 178-282.
23. Wayne W Daniel. En: Bioestadística. Ed. Limusa. México 1989. 3ª. Ed. 15-57.
24. R, Pike MC, Armitrage P. Design analysis of randomized trials requiring prolonged observations of each patients: Analysis and examples. Br J Cancer 1997; 35: 1-39.

Y OBSTETRICIA DE MÉXICO

Factores de riesgo asociados a enfermedad pélvica inflamatoria

Dr. Salvador Pelayo Vera,[1] Dr. Tomás Hernández Landa,[1] Dr. Leoncio Miguel Rodríguez Guzmán,[2] Dra. Leticia Hernández Cruz[3]

RESUMEN

Objetivo. Determinar los factores de riesgo sociodemográficos y ginecológicos en enfermedad pélvica inflamatoria (EPI). ***Material y método.*** Se realizó un estudio de casos y controles pareado por edad y unidad de atención médica. Se incluyó a mujeres con vida sexual activa que aceptaron participar en el estudio. Se definió como casos a las mujeres que presentaron al menos cuatro de las manifestaciones clínicas identificadas como criterios mayores para EPI. A los dos grupos se les aplicó un cuestionario que contenía variables sociodemográficas, ginecológicas y obstétricas. ***Resultados.*** Se evaluaron a 50 casos y 50 controles. Los factores de riesgo asociados a EPI fueron: escolaridad menor a secundaria, RMp 2.22 (IC95% 1.03-5.13); baja escolaridad en la pareja, RMp 2.33 (0.91-6.6); trabajo remunerado en la mujer, RMp 3.17 (IC95% 1.3-8.7); mujeres con nivel socioeconómico bajo, RMp 2.86 (IC95% 1.24-7.26); antecedente de vaginitis infecciosa en los tres meses previos, RMp 41 (IC95% 7.94-838). El antecedente de uso de dispositivo intrauterino (DIU) no presentó asociación (RMp 0.06). ***Conclusiones.*** La presencia de EPI se encontró asociada a variables sociodemográficas y de vaginitis infecciosa anterior. El antecedente de uso de hormonales orales y DIU no demostró asociación. Se requiere mayor educación para la salud en las mujeres con vida sexual activa para evitar la enfermedad pélvica inflamatoria.

Palabras clave. Enfermedad pélvica inflamatoria, dispositivo intrauterino.

(Pelayo Vera S, *et al.* Factores de riesgo asociados a enfermedad pélvica inflamatoria. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 398).

ABSTRACT

Objective. *To determine the socio-demographic and gynecological risk factors in pelvic inflammatory disease (EPI).* ***Material and methods.*** *A study of the cases and controls divided by the age and the medical attention unit was performed. Women with an active sex life, who chose to participate in the study, were included. The definition of a case were the women who presented at least four of the clinical manifestations identified as critical as the principal criteria for EPI. For both groups a questionnaire was applied which contained the socio-demographical, gynecological and obstetric variables.* ***Results.*** *50 cases and 50 controls were evaluated. The risk factors associated with EPI were: scholastic level below high school, RMp 2.22 (IC95% 1.03-5.13); low scholastic level of the couple, RMp 2.33 (0.91-6.6); working women, RMp 3.17 (IC95% 1.3-8.7); women with a low socioeconomic level, RMp 2.86 (IC95% 1.24-7.26); a history of infectious vaginitis in the previous three months, RMp 41 (IC95% 7.94-838). The history of a use of intrauterine devices (DIU) did not present any association (RMp 0.06).* ***Conclusions.*** *The presence of EPI was found to be associated to socio-demographic and previous infectious vaginitis variables. The use*

Instituto Mexicano del Seguro Social
[1]Departamento de Medicina Familiar y Ginecología, Hospital General de Zona No. 35, Cosamaloapan, Ver. [2]Médico Epidemiólogo, Hospital General de Zona No. 36, Coatzacoalcos Ver. [3]Coordinadora Delegacional de Investigación Médica, Delegación Veracruz Sur.

of oral hormones and IUD did not show any relation. A greater amount of sexual education is needed for women with an active sex life in order to avoid the pelvic inflammatory disease.

Key words: Pelvic inflammatory disease, intrauterine devices.

(Pelayo Vera S, *et al.* Risk factors associated to pelvic inflammatory disease. Ginec Obstet Mex 2002; 70: 398).

■ ANTECEDENTES

La enfermedad pélvica inflamatoria (EPI) presenta un espectro amplio de problemas en el aparato genital superior de la mujer, que incluye: endometritis, salpingitis, absceso tubárico, absceso ovárico y peritonitis pélvica.[1]

Los criterios clínicos para el diagnóstico de la EPI son: hipersensibilidad en la parte baja abdominal y en regiones anexas; dolor con la movilización del cuello uterino, flujo cervical o vaginal anormal. La fiebre también ha sido documentada en los casos graves, sobre todo los relacionados con abscesos y peritonitis, aunque también se ha observado en pacientes que presentan únicamente salpingitis o endometritis.[1-3]

Los criterios de laboratorio que apoyan el diagnóstico de EPI son los niveles elevados de proteína C reactiva, incremento en la velocidad de sedimentación eritrocítica, leucocitosis, cultivo positivo de secreción del cervix o vagina, sobre todo de gonococos o clamidia, así como la evidencia histopatológica y laparoscópica.[1]

Se estima que en Estados Unidos de Norteamérica (EUA) se diagnostican 857,000 casos de EPI anualmente, que corresponden a una tasa de incidencia anual de 17.2 por mil mujeres entre los 15 a 44 años de edad. La incidencia ha tenido un incremento desde 1960 y una correlación positiva con la incidencia de casos de gonorrea, embarazo ectópico e infertilidad involuntaria. En 1976 la EPI generó un estimado de 2.5 millones de visitas médicas, 250,000 admisiones hospitalarias y 150,000 intervenciones quirúrgicas. Algunos autores reportan en sus antecedentes, que en EUA el costo anual de atención a mujeres con EPI es de dos billones de dólares, sin embargo otras estimaciones marcan un costo mayor.[3-5]

Las causas que originan EPI pueden ser clasificadas dentro del enfoque causal que abarca aspectos biológicos, en la que se ha demostrado una mayor relación con algunos tipos de gonococos, clamidias y algunas enterobacterias que logran colonizar el tracto genital femenino como *Escherichia coli* y algunos serotipos de estafilococos, esto es mencionado por algunos autores como causa necesaria para que ocurra la enfermedad.[2,6,7] Otros autores han referido que la causa puede ser física o química primero, y posteriormente sucede la colonización de bacterias. Esta relación de posibles factores químicos y físicos se refiere a que las mujeres que padecen EPI presentan cambios de pH, mayor cantidad de exudados y obesidad, debido quizá a los cambios anatómicos que ello conlleva, también se ha relacionado con un promedio mayor de parejas sexuales y antecedentes de abortos.[7,8]

Se ha descrito también la relación entre la utilización del dispositivo intrauterino (DIU) y la ocurrencia de EPI, en donde algunos autores le han dado un mayor peso a este último factor debido a que el uso se encuentra relacionado con aspectos químicos y biológicos en el ambiente del tracto genital femenino. Esto ha logrado impactar en algunas sociedades, como ocurrió en la década de los setenta y a principios de los ochenta, donde se sugirió la asociación, y esto impactó de tal forma, que el uso del DIU disminuyó en EUA de 2.2 millones de usuarias en 1982 a 700 mil en 1988. En general, las mujeres que usan DIU tienen aproximadamente dos veces más probabilidad que las mujeres que no lo utilizan para presentar EPI, esta situación ha sido observada sobre todo en las tres primeras semanas posterior a la inserción del dispositivo. Sin embargo, algunos autores han mencionado que no existe tal asociación y esto simplemente puede ser confundido con una variable agregada que es la presencia de infecciones genitales.[2,8-10]

Estudios de cohorte realizados para evaluar la asociación entre DIU y EPI refieren que existen 1.6 casos por cada 1,000 mujeres-año y que esta incidencia se eleva hasta 9.7 por 1,000 mujeres año al evaluar la colocación en los primeros 20 días del uso del método de planificación.[11]

El uso de algunos métodos de barrera influye como protector para el desarrollo de EPI, así lo demuestra un estudio que demuestra una razón de momios de 0.6 (IC95% 0.5 a 0.9) cuando se utilizaron preservativos en las relaciones sexuales.[12]

El objetivo del presente estudio fue determinar los factores de ries-

go socioeconómicos y ginecológicos asociados a EPI en mujeres con vida sexual activa.

■ MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio de casos y controles con una razón de 1: 1, pareado por edad (± 3 años) y por unidad de adscripción. Se seleccionaron mujeres que acudieron al Hospital General de Zona No. 35 del Instituto Mexicano del Seguro Social de Cosamaloapan, Veracruz. El periodo de estudio comprendió de enero a octubre del 2001. Se definió como caso a aquellas mujeres que acudieron a consulta de ginecología y que presentaron al menos cuatro de los siguientes datos clínicos: dolor abdominal, hipersensibilidad de anexos, dolor a la movilización cervical, flujo vaginal anormal, rebote abdominal y fiebre, además cultivo positivo de secreción cervical o vaginal y leucocitosis. La evaluación y diagnóstico los realizaron los ginecólogos del hospital y posteriormente el caso fue valorado por otro ginecólogo para evaluar la concordancia del diagnóstico. Como criterio agregado se tomó en cuenta la mejoría postratamiento. Se valoraron únicamente casos incidentes. Los controles fueron mujeres con vida sexual activa que acudieron a los servicios de medicina familiar y medicina preventiva en las cuales se corroboró que no tuvieran ningún dato clínico relacionado con EPI.

Se incluyeron mujeres que tuvieran de 15 a 45 años de edad y que aceptaron mediante una carta de consentimiento informado participar en el estudio. Se eliminaron de la muestra de casos a cinco mujeres ya que no completaron al menos 90% del contenido del instrumento de recolección de la información.

Se diseñó un cuestionario que fue evaluado por un ginecólogo, un médico familiar y dos encargados del área de educación e investigación, el cual fue piloteado en cinco mujeres. El instrumento fue guiado en algunos rubros, pero en lo relacionado con los antecedentes ginecológicos y obstétricos tuvo la característica de ser autoadministrado para aumentar la confiabilidad de la información. El cuestionario abordó variables de identificación, sociodemográficas, ginecoobstétricas y antropometría de las mujeres incluidas.

Todos los cuestionarios fueron aplicados en un consultorio destinado para los objetivos del estudio y fue aplicado por un ginecólogo y un médico familiar.

Para el análisis estadístico, la mayoría de las variables fueron dicotomizadas y se aplicó la razón de momios pareada (RMp) y sus respectivos intervalos de confianza de 95% (IC95%), de acuerdo al pareamiento y diseño del estudio. De las variables analizadas se tomó como riesgo en escolaridad tener menos de siete años de estudio en la mujer incluida y en su pareja; tener trabajo remunerado; estado civil sin pareja estable; nivel socioeconómico bajo; mayor número de gestas y paras; antecedente positivo de cesáreas y abortos; uso de métodos anticonceptivos; ciclos ovulatorios mayores de 29 días; número de parejas sexuales; índice de masa corporal (IMC) mayor de 24.99 kg/m^2 y antecedentes de infecciones en los últimos tres meses en la mujer y en su pareja, en este último sólo se tomó en cuenta el antecedente de infecciones de vías urinarias. Para las variables numéricas se utilizó la prueba de t de student y U de Mann-Whitney según la distribución normal de las variables. El modelo multivariado se realizó con la prueba de regresión logística condicional. La tabulación y análisis se realizaron con el paquete EPI-INFO versión 6.2 y EGRET.

■ RESULTADOS

Se incluyó a un total de 50 casos y 50 controles de los cuales 90 pertenecen a las unidades de medicina familiar cercanas a Cosamaloapan y 10 a la ciudad de Tres Valles, Veracruz. La media de edad en los casos fue de 34 ± 7.6 años y en los controles fue de 34.1 ± 7.6 años (p = 0.9).

Las mujeres con escolaridad menor de siete años tuvieron dos veces mayor probabilidad de pertenecer al grupo caso (RMp 2.22; IC95% 1.03-5.13), esto mismo sucedió con el menor grado escolar de la pareja (RMp 2.33; IC95% 0.91-6.6). Las mujeres que tienen un trabajo remunerado tuvieron tres veces mayor probabilidad de presentar EPI (RMp 3.17; IC95% 1.3-8.7). Le mediana de ingreso económico quincenal fue de 800 pesos en los casos y de 1,000 pesos en los controles. Por su parte el bajo nivel socioeconómico estuvo asociado con los casos de EPI (RMp 2.86; IC95% 1.24-7.26). El estado civil sin pareja y pertenecer a la religión católica no demostraron asociación con presentar EPI (Cuadro I).

La mediana de embarazos en el grupo de casos fue de dos y en el grupo control fue similar (p = 0.2). Por su parte la mediana de partos fue de dos en el primer grupo y de uno en el segundo grupo (p = 0.2). El antecedente de cesáreas ocurrió en 35% de las mujeres caso y en 40% del grupo control (RMp 0.86;

Cuadro I

Factores de riesgo sociodemográficos asociados a enfermedad pélvica inflamatoria

Factores de riesgo	Caso	Control	RMp (IC 95%)
Escolaridad menor de 7 años en la mujer	33 (66%)	22 (44%)	2.22 (1.03-5.13)
Escolaridad menor de 7 años en la pareja	24 (60%)	19 (44%)	2.33 (0.91-6.6)
Antecedente actual de trabajo remunerado	40 (80%)	27 (54%)	3.17 (1.3-8.7)
Ingreso económico quincenal	$800	$1,000	p = 0.06
Nivel socioeconómico bajo	41 (82%)	28 (56%)	2.86 (1.24-7.26)
Estado civil sin pareja	5 (11%)	7 (14%)	0.67 (0.17-2.43)
Religión católica	39 (89%)	44 (88%)	0.86 (0.19-3.16)

IC95% 0.39-1.87), y el antecedente de abortos tuvo mayor magnitud en el primer grupo (RMp 1.5; IC95% 0.4-6.0). El antecedente de uso de algún método de planificación familiar estuvo más asociado con el grupo caso en comparación con el grupo control (RMp 2.0; IC95% 0.8-5.8). Por su parte en las mujeres usuarias de métodos de planificación familiar, el antecedente de uso de DIU sólo se presentó en 1 (2%) de los casos y en 10 (28%) del grupo control (RMp 0.06; IC95% 0-0.54). Las mujeres con EPI tuvieron mayor probabilidad de presentar ciclos menstruales mayores de 29 días (RMp 2.29; IC95% 0.96-5.9).

En el grupo de mujeres con EPI, 48 (96%) habían presentado algún tipo de infección durante los últimos tres meses a la fecha de la entrevista, en comparación con 8 (16%) del grupo control (RMp 41; IC95% 7.94-838). Por su parte el antecedente de infecciones de vías urinarias o en genitales ocurrió en 7 (14%) de las parejas del grupo caso y en ninguna de las parejas del grupo control.

En el modelo multivariado las variables que presentaron relación con el antecedente de EPI fueron el antecedente de infecciones vaginales frecuentes, trabajo remunerado, nivel socioeconómico bajo y mayor número de parejas sexuales (Cuadro II).

■ DISCUSIÓN

En el presente estudio no se encontró asociación con el uso del DIU, ya que únicamente 2% de las mujeres usuarias de métodos de planificación presentaban EPI, en comparación con 28% del grupo control. Esto es diferente a lo reportado por otros estudios en donde se ha descrito que el uso de DIU incrementa el riesgo para EPI, aunque algunos otros estudios han reportado que dicha asociación está siendo sobreestimada en relación a sesgos metodológicos en los cuales se han observado los siguientes aspectos: 1) falta de grupo de comparación; 2) sobrediagnóstico de la EPI; 3) deficiencias en el control de los factores de confusión.[6,13] No obstante lo anterior el incremento de riesgo para EPI parece estar asociado con algunos tipos específicos de DIU, situación que no ocurre con las mujeres atendidas por el IMSS en donde se utiliza la T de cobre. El papel controversial que se ha descrito con relación al uso de DIU ha sido analizado y se ha descartado su asociación en una evaluación de la OMS en 1992, en la cual se concluye que el riesgo de EPI asociado al DIU ocurre principalmente durante las primeras tres semanas, con un riesgo reducido o nulo cuando ya se tienen más de cuatro semanas de uso; esta situación que se observa en el presente trabajo debido a que ninguna de las mujeres usuarias de DIU tenían menos de un mes de uso de dicho método de planificación familiar.[11] Un estudio descriptivo en México reporta que el uso de DIU en mujeres con EPI no tuvo una magnitud sobresaliente (23.8%) en comparación con el uso de anticonceptivos orales (21.4%). Por

Cuadro II

Modelo multivariado de factores de riesgo asociados a enfermedad pélvica inflamatoria

Factores de riesgo	RMp	Intervalos de confianza al 95%
Antecedente de infecciones vaginales frecuentes	58	5.6-595
Trabajo remunerado	5.9	0.6-58
Nivel socioeconómico bajo	1.1	0.2-6.9
Más de una pareja sexual	1.5	0.14-16

otra parte en mujeres positivas al virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (VIH-1) a las que se le colocó DIU, no tuvieron mayor probabilidad de desarrollar EPI en comparación con mujeres a las que también se les colocó el DIU pero que estaban libres de la infección por el VIH-1.[14,15]

Los resultados del presente estudio se suman a lo descrito por el comité de expertos de la Organización Mundial de la Salud en determinar que no existe asociación entre el uso de DIU y la presencia de EPI, de tal forma, se recomienda seguir utilizando la metodología anticonceptiva que se lleva a cabo en nuestro país y sobre todo en el IMSS.

De acuerdo con la evaluación de variables sociodemográficas, se ha descrito que las mujeres solteras, separadas o divorciadas presentan una mayor probabilidad de presentar EPI, el estudio de Martínez y col.[14] describe que la mayoría de las mujeres en dicho estudio eran casadas, asimismo otro estudio reporta que la gran mayoría de las mujeres con EPI no eran casadas. La situación anterior se encuentra asociada al posible número de parejas sexuales que puede referir una mujer, así la mayoría de las referencias en el tema de la EPI marcan como un factor de riesgo importante el antecedente de dos o más parejas sexuales, lo cual se traduce en una mayor probabilidad de adquirir algún microorganismo patógeno de la enfermedad.[16] El presente estudio reporta una proporción similar del antecedente de no convivir con pareja estable entre los casos y controles, asimismo sucedió con la mediana del número de parejas, en donde el antecedente de dos o más parejas sexuales se presentó en 16% de los casos y 26% de los controles, lo cual marca una diferencia a favor del grupo control. Se ha descrito que el papel de las conductas sexuales no ha sido bien estudiado o definido y que es necesario tomar en cuenta otros aspectos como el número de contactos sexuales a la semana, coito durante la menstruación o quizá inmediatamente posterior a ésta y uso de duchas vaginales, situaciones que no fueron abordadas en nuestro estudio.[6,16]

Las características que demostraron una relación precisa en el presente trabajo están incluidas en lo que se identifica como variables sociodemográficas, como son la escolaridad menor de secundaria de la mujer y su pareja, tener trabajo remunerado y nivel socioeconómico bajo. La referencia que se hace a este tema puntualiza que el nivel socioeconómico es un marcador de riesgo importante para que se presente la EPI o las enfermedades de transmisión sexual, aunque los resultados difieren a lo reportado en una monografía del tema en donde se identifica que el desempleo influye en mayor medida. Esto se puede explicar en relación al tipo de trabajo y salarios mínimos que se presentan para la mujer en la región del Sotavento veracruzano, lo cual se contempla como un indicador de medio o bajo nivel socioeconómico. Nosotros planteamos la hipótesis de que las mujeres que tienen un trabajo remunerado tuvieran mayor riesgo de EPI en relación a su estado civil (soltera, divorciada o viuda) y al número de parejas sexuales, sin embargo, en el modelo multivariado no se encontró una asociación multifactorial precisa, en relación con la presencia de EPI.

El antecedente de abortos demostró una asociación imprecisa con la presencia de EPI, esto mismo sucedió con el antecedente de cesáreas. En el presente estudio el antecedente de aborto es mayor (más de 20%) a lo que se describe en algunos estudios.[14]

La única variable ginecológica que demostró asociación fue el antecedente de presentar ciclos menstruales mayores de 29 días, esto no se ha descrito en los trabajos publicados pero se plantea la hipótesis de posibles factores físicos y químicos en el ambiente genital femenino que pueden estar condicionando la presencia de EPI en este grupo.

Aunque no ha sido descrito, se planteó la hipótesis del gradiente biológico con relación al IMC o con el antecedente de sobrepeso y obesidad asociados al grupo de casos, sin embargo, esto no se presentó; dicho antecedente se planteó debido a que los cambios anatómicos podrían influir de alguna manera en la presencia de EPI.

Finalmente, el antecedente de infecciones a cualquier nivel (respiratorias, digestivas, urinarias o genitales) recurrentes durante los últimos tres meses a la fecha de la evaluación clínica estuvo más asociado con la presencia de EPI, esto explica la posible invasión de gérmenes hacia el aparato genital femenino, en donde se han reportado múltiples especies de estreptococos y estafilococos, asimismo de *Gardnerella vaginalis, Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae,* los cuales tienen características especiales que pueden provocar invasión de los tejidos.[7] Se pudo corroborar que en 14% de las mujeres del grupo "caso" su pareja sexual tenía datos de infección de vías uri-

narias, este antecedente no fue reportado en ninguna de las mujeres del grupo control, lo que representa un exceso de riesgo importante para el primer grupo.

Aunque han sido referidos como factores asociados a EPI el tabaquismo y alcoholismo, no fueron informados como antecedente positivo durante el último año a la evaluación en las mujeres con EPI y únicamente se presentaron con un consumo leve o moderado en 14% de los controles para alcoholismo y en 6% para tabaquismo.[6]

La presencia de EPI en este estudio se encuentra asociada a los marcadores de riesgo englobados en las características sociales, demográficas y económicas, por tal motivo es necesario tener como grupo de alto riesgo para EPI a quienes tengan un nivel socioeconómico bajo, asimismo a las mujeres con datos de infección sobre todo a nivel genital o urinario en forma frecuente, por tal motivo habrá que otorgar tratamiento específico para disminuir la incidencia de EPI en esta población.

Se recomienda también realizar estudios de cohorte analítica para descartar la hipótesis del uso de DIU y la incidencia de EPI y abordar también algunos otros aspectos como el antecedente de tipo de relaciones sexuales, contacto sexual alrededor del periodo menstrual y determinación de gérmenes patógenos y no patógenos en el área genital femenina y masculina. ■

■ Referencias bibliográficas

1. Khan JG, Walker ChK, Washington AE, Landers DV, Sweet RL. Diagnosing pelvic inflammatory disease. JAMA 1991; 266: 2594-604.
2. McCormack WM. Pelvic inflammatory disease. N Engl J Med 1994; 330: 115-19.
3. Enfermedad pélvica inflamatoria. Mundo Médico 1999; 28: 23-9.
4. Aral SO, Mosher WD, Cates W. Self-reported pelvic inflammatory disease in the United States, 1988. JAMA 1991; 266: 2570-3.
5. Washington AE, Katz P. Cost of and payment source for pelvic inflammatory disease. JAMA 1991; 266: 2565-9.
6. Washington AE, Aral SO, Wolner-Hanssen P, Grimes DA, Holmes KK. Assessing risk for pelvic inflammatory disease and its sequelae. JAMA 1991; 266: 2581-6.
7. Narcio ML, Arredondo GJ, Zaldivar A, Quesnel C, Casanova G, Guerra IF, et al. Etiología microbiana de la enfermedad inflamatoria pélvica leve y moderada (EIP). Ginecol Obst Mex 1998; 66: 309-15.
8. Rice PA, Schachter J. Pathogenesis of pelvic inflammatory disease. JAMA 1991; 266: 2587-93.
9. Grimes DA. The intrauterine device, pelvic inflammatory disease, and infertility: the confusion between hypothesis and knowledge. Fertility and Sterility 1992; 58: 670-3.
10. Los DIU al día. Population Reports 1995; 23: 1-35.
11. Farley TM, Rosenberg MJ, Rowe PJ, Chen JH, Meirik O. Intrauterine devices and pelvic inflammatory disease: an international perspective. Lancet 1992; 339: 785-8.
12. Kelaghan J, Rubin GL, Ory HW, Layde PM. Barrier-method contraceptives and pelvic inflammatory disease. JAMA 1982; 248: 184-7.
13. Grimes DA. Intrauterine device and upper-genital-tract infection. Lancet 2000; 356: 1011-9.
14. Martínez-Velasco IG, Farias-Piñeyro H, Sánchez-Gutiérrez J. Factores sociodemográficos y de comportamiento sexual en la incidencia de enfermedad pélvica inflamatoria (EPI). Rev Fac Med UNAM 1997; 40: 8-12.
15. Sinei SK, Morrison CS, Sekadde-Kigondu C, Allen M, Kokonya D. Complications of use of intrauterine devices among HIV-1-infected women. Lancet 1998; 351: 1238-41.
16. Jossens MO, Eskenazi B, Schachter J, Sweet RL. Risk factors for pelvic inflammatory disease: a case control study. Sex Transm Dis 1996; 23: 239-48.

News from the AMA: Postmenopausal Hormone Therapy Offers No Protection Against Heart Attacks

American Medical Association
Physicians dedicated to the health of America

■ Long-Term Hormone Therapy Increases Risk for Blood Clots and Gallbladder Disease

July 3, 2002 - Postmenopausal women with coronary heart disease (CHD) should not take estrogen plus progestin hormone therapy to reduce their risk of CHD events, such as a non-fatal heart attack or death from coronary disease, according to an article in the July 3 Issue of The Journal of the American Medical Association (JAMA). In an accompanying report, long-term hormone therapy increased the risk for venous thromboembolism (blood clots) and gallbladder disease.

Deborah Grady, M.D., M.P.H., of the University of California In San Francisco, and colleagues investigated whether the trend toward reduced risk of CHD events among women who were taking hormone therapy in the later years of the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) persisted with additional years of follow-up and resulted in an overall reduced risk of CHD events. Grady *et al.* followed a group of participants in HERS (which lasted 4.1 years) for an additional 2.7 years for their study, HERS II.

HERS was a randomized, blinded; placebo controlled trial of 2,763 postmenopausal women, average age 67 at enrollment, with CHD. Women were randomly assigned to receive either 0.625 mg/d conjugated estrogen plus 2.5 mg medroxyprogesterone acetate (n=1,380) or placebo (n=1,383).

The 1998 report on the HERS study found "no significant differences between the hormone and placebo groups in the primary outcome of CHD events (nonfatal myocardial infarction [MI] plus CHD-related death) or in any secondary cardiovascular outcomes. However, ... analyses showed a statistically significant time trend, with more CHD events in the hormone group than in the placebo group during the first year of treatment, and fewer in years three to five."

The researchers enrolled 2,321 women for HERS II, 93 percent of the surviving HERS participants. The women were prescribed hormone therapy at the discretion of their physicians after HERS ended and their study group hormone or placebo was unblinded. Many women in the hormone group decided to take hormones during HERS-II, and fewer of those in the placebo group did.

The authors found: "After 6.8 years [HERS plus HERS II], hormone therapy did not reduce risk of cardiovascular events in women with CHD." There were 290 CHD events (heart attacks and coronary deaths) in the hormone should not be used for the purpose of reducing risk for CHD events in women with CHD."

Editor's Note: This study was funded by Wyeth-Ayerst Research. During the conduct of HERS, all authors were supported by contracts from WyethAyerst. Dr. Grady received research support from Beriex and Eli Lilly. For the financial disclosures of the other authors, please see the JAMA article.

Long-Term HRT Increases Risk for Blood Clots and Gallbladder Surgery

In an accompanying article, Stephen Hulley, M.D., M.P.H., of the University of California in San Francisco, and colleagues, looked at noncardiovascular effects of HRT during the 6.8 years of follow-up in HERS and HERS II participants.

They found that treatment with estrogen plus progestin in older women with coronary disease cau-

sed a two-fold increase in the rates of blood clots in the legs and lungs, with most of the increase in risk taking place in the first few years. There was nearly a 50 percent increase in the rates of gallbladder disease requiring surgery. There was no benefit of hormone therapy for any major disease outcome, including the overall risk of dying.

The authors note that among younger and healthier women with menopausal symptoms such as hot flashes and insomnia, the clear benefit of hormone therapy in relieving symptoms could outweigh the risks, which would likely be smaller. Additional randomized clinical trials will be helpful for addressing this issue. Meanwhile, HERS and HERS II demonstrate that, among older women with coronary disease, hormone therapy using this estrogen plus progestin regimen has no benefit and causes significant harm.

Editor's Note: This study was funded by Wyeth-Ayerst Research. During the conduct of HERS, all authors were supported by contracts from WyethAyerst. For the financial disclosures of the authors, please see the JAMA article.

Editorial: Hormone Replacement Therapy for Prevention; More Evidence, More Pessimism

In an accompanying editorial, Diana B. Petitti, M.D., of Kaiser Permanente Southern California in Pasadena, writes that the findings of the two studies should not discourage postmenopausal women from taking other therapies that have been shown to decrease health risks associated with CHD. "Pessimism about HRT and ERT [estrogen replacement therapy] does not mean pessimism about disease prevention in postmenopausal women," she writes.

She names beta-blockers and aspirin as therapies that can help prevent CHD events, as well as other therapies that can lower the risk for various diseases and illnesses. "An appropriately pessimistic view of HRT as an omnibus agent to prevent disease in postmenopausal women should focus more attention on these preventive interventions, which have a strong evidence base," she concludes. ■

Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

News from the ACOG: Statement on Results of the HERS II Trial on Hormone Replacement Therapy

AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS

July 3, 2002 - Results of the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-up (HERS II) appeared in the July 3, 2002 issue of The Journal of the American Medical Association (JAMA). This study followed participants in the 4.1 year HERS I study/2 for an additional 2.7 years on average.

Both HERS trials looked at the effect of a combination of hormone replacement therapy (0.625 mg of conjugated estrogens plus 2.5 mg medroxyprogesterone acetate daily) on coronary and non-coronary diseases in older, postmenopausal women with pre-existing coronary disease (CHD).

HERS II trial results confirm the initial findings of HERS I: that hormones brought no overall reduction in risk of coronary events for this population of older women with CHD. Because HERS I showed an increased risk of coronary events in the early years of treatment followed by a reduced risk in subsequent years, some had hypothesized that a cardiovascular benefit would be seen with additional years of treatment. However, HERS II indicates that even with additional years of observation (for a total of 6.8 years of study on average), hormone treatment does not provide a cardiovascular benefit in older women with CHD i.e., secondary prevention of heart disease. Study authors note this finding supports the position of the American Heart Association in not recommending HRT use in older women with CHD for the purpose of preventing coronary events.

Whether HRT helps prevent heart disease in women who don't already have the disease (primary prevention) remains an open question. The HERS studies did not address whether postmenopausal hormones prevent CHD in younger, healthier women. HERS study participants had CHD and were 71 years of age on average at the start of the HERS II study: the average age of U.S. women at menopause, when they are most likely to initiate HRT, is 51. Answers on this issue will have to come from other research studies.

Part II of the HERS II study examined the effects of hormone therapy on non-cardiovascular disease outcomes. Most findings confirmed previous observational studies or the results of HERS I. Hormone treatment slightly increase the risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. The study's oral hormone treatment also showed a statistically significant increased risk of biliary tract (gallbladder disease) surgery for this older population.

HERS II found that hip fractures were slightly more common in women on HRT, although the authors note this is probably a chance finding. Other retrospective studies have shown that HRT can stop declining bone density in women who have, or are at risk for, osteoporosis, when given within a surprising that estrogen treatment was not found to reduce bone fractures. Use of the study to justify abandoning HRT as a method of improving bone health is premature.

Use of hormones did not appear to increase the risks of cancers. The 6.8 year HERS study did not find a statistically significant increase in breast cancer. Some other studies have suggested that if HRT increases the risk of breast cancer it come with long-term use (seven to 10 years or more). Since breast cancer is a major concern for many women, the HERS results could be reassuring for women considering HRT for short-term use.

The combined HERS studies provide important information in our understanding of the effects of hormones on older women with CHD. Doctors and patients must still await the outcome of additional research for HRT effects in younger, healthier postmenopausal women. Finally, as the HERS

authors point out, the use of HRT for relief of menopausal symptoms such as hot flashes or vaginal dryness - continues to be a benefit for women in the premenopause or early menopause years. For many women, HRT can provide significant symptom relief.

For these reasons, ACOG continues to recommend these decisions regarding a woman's use of HRT when indicated be made between the woman and her physician on an individual basis.

■ JULY 10, 2002

Preliminary Statement to ACOG Membership on the Women's Health Initiative Study

On July 9,2002, it was announced that the Women's Health Initiative (WHI) study evaluating combined estrogen and progestin use in postmenopausal women was halted. This component of the WHI series of randomized trials, sponsored by the National Heart, Lung, and Blood Institute of the National Institutes of Health, assessed the effects of combined hormone replacement therapy use in healthy postmenopausal women with an intact uterus. After review of reported data, the study safety monitoring board concluded that the risk of combined HRT use in this study population outweighed the benefits.

In response to these developments, the American College of Obstetricians and Gynecologists has reviewed the published study results and offers the following preliminary observations:

The evidence presented indicates a true increased risk for breast cancer and for cardiovascular disease for women taking combined estrogen and progestin as follows:

- Breast cancer risk 1.26 [95% confidence interval (CI) 1.00-1.59]
- Coronary heart disease risk 1.29 [CI 1.02-1.63]
- Stroke risk 1.41 [CI 1.07-1.85]
- Pulmonary embolism risk 2.13 [CI 1.39-3.25]

Although the risk of breast cancer and cardiovascular disease is increased, the magnitude of the actual risk is small for individual women (8 additional cases of breast cancer per 10,000 women; 7 more coronary heart disease events, 8 more strokes, and 8 additional pulmonary embolism cases per 10,000 women).

It is also important to note that the study results indicate that women taking combined estrogen and progestin had a decreased risk of hip fracture (0.66 [95% CI 0.45-0.98]) and of colorectal cancer (0.63 [95% CI 0.43-0.92]).

The WHI study of estrogen-only use in women who had previously undergone hysterectomy is continuing with no reported increased risk of breast cancer.

Although the study tested only one drug regimen (conjugated equine estrogen 0.625 mg/d plus medroxyprogesterone acetate 2.5 mg/d), all patients on hormone replacement therapy should be made aware of this small but significant increased risk, in particular those taking estrogen and progestin combinations.

The risk for an individual woman should be identified based on years of hormone replacement therapy use and her individual health history. The WH1 trial was halted when significant risk was observed after an average of 5.2 years of use. The increased breast cancer risk did not appear in the first four years of use. Risks for blood clots were greatest during the first 2 years of hormone use. The reduced risk of colorectal cancer emerged after 3 years of hormone use.

Hormone replacement therapy for the treatment of acute menopausal symptoms, when indicated continues to be appropriate for short-term use without an apparent increase in risk of breast cancer for up to 4 years.

Women at risk for cardiovascular disease who choose to discontinue use of combined estrogen and progestin therapy should explore alternative therapies to hormone replacement, including the use of statin drugs and lifestyle modifications such as regular exercise and smoking cessation.

Women at risk for osteoporosis who choose to discontinue use of combined estrogen and progestin therapy should explore alternative therapies such as alendronate.

Women who choose to switch from combined estrogen and progestin therapy to estrogen alone, and who have not undergone hysterectomy, should be advised of the increased risk of endometrial cancer with estrogen alone and should be monitored with endometrial biopsy or ultrasound or both.

ACOG has formed an expert working group to review and evaluate immediately the WHI study results and expeditiously to provide recommendations. The College has also formed a Task Force to review in depth the overall risks and benefits of hormone replacement therapy and to provide detailed clinical practice guidance.

ACOG members will be apprised of these new recommendations as soon as they are available.

A full report of the Women's Health Initiative study is currently available on the JAMA web site at **http://jama.ama-assn.org/issues/v288n3/ffull/joc21036.html** or in the July 17, 2002, issue (JAMA 2002; 288: 321-3). Additional information on WHI, including statements of the study authors and fact sheets, can be found at **www.nhlbi.nih.gov and www.whi.org.** ■

GINECOLOGIA
Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

News from the AMA: Long-Term Use of Estrogen-Only Hormone Replacement Therapy (HRT) Linked With Increased Risk of Ovarian Cancer

American Medical Association
Physicians dedicated to the health of America

July 16, 2002 - Women who use estrogen-only hormone replacement therapy (HRT) for a long period of time have an increased risk of develop ovarian cancer, according to a study published in the July 17 issue of The Journal of the American Medical Association (JAMA).

James V. Lacey Jr., Ph.D., and colleagues from the National Cancer Institute (NCI) in Bethesda, Md., conducted a follow-up study of 44,241 former participants in the Breast Cancer Detection Demonstration Project (BCDDP) a mammography screening program conducted between 1973 to 1980. The women In the NCI study were all postmenopausal and had an average age of 56.6 years at the beginning of follow-up. Some had undergone hysterectomy, but all had at least one ovary.

According to background information in the article, most previous studies have found no association between HRT and ovarian cancer, but these studies examined a small sample of patients, collected incomplete information about ovarian cancer risk factors, or did not distinguish between estrogen replacement therapy (ERT) and estrogen-progestin replacement therapy (EPRT).

Between 1979 and 1998, the authors interviewed participants about the type of hormones used (ERT or EPRT), age at first use of hormones, duration of hormone use, form of hormone administration and other post-ovarian cancer risk factors. The researchers asked participants whether had been diagnosed with ovarian cancer, and then reviewed medical records, death certificates and state cancer registry data to confirm those diagnoses.

Among the 44,241 women who accounted for 589,213 person-years of follow-up, 329 women developed ovarian cancer. The risk of ovarian cancer was increased with ERT use among women with and without hysterectomy and risk increased proportionately with longer duration of hormone use. Women who used ERT only had a 60 percent greater risk to develop ovarian cancer (although only 16 ovarian cancers occurred In-group). However, women who used an estrogen-progestin combination not appear to have a significantly increased risk of developing ovarian cancer.

The authors conclude that while this study and other recent reports point an association between long-term ERT use and ovarian cancer, more research is needed to gauge the risks of EPRT. "Although earlier studies seemed to indicate that there was no association with ERT, this recent emergence of an increased risk in long-term users should remind investigators that it would be premature to conclude that EPRT has no association with ovarian cancer until other large studies specifically assert ovarian cancer risk among persons with short-term or long-term EPRT use".

Editor's Note: This study was supported by intramural funds at the National Cancer Institute.

Editorial: Estrogen Replacement Therapy and Risk of Ovarian Cancer

In an accompanying editorial, Kenneth L. Noller, M.D., of Tufts University and New England Medical Center in Boston, Mass., writes that old attitude about estrogen replacement therapy (ERT) are being challenged by new findings in studies such as Lacey *et al.*

"For a short time, estrogen replacement was viewed as the perfect solute for many health problems in postmenopausal women.

Estrogens were thought to prevent coronary artery disease and delay the onset of Alzheimer disease," Dr. Noller writes.

Dr. Noller pointed out that previous studies did not discover a connection between HRT and ovarian cancer, but more recent studies, including the report by Lacey et al., indicate that one could exist. "While the data from these observational studies do not establish causality, the association between estrogen use and ovarian cancer should be worrisome enough for clinicians to consider carefully whether to suggest estrogen-only HRT," he said.

"Estrogen replacement therapy certainly is not the panacea it once appeared. Physicians counseling women about HRT must consider the unique needs of each patient and attempt to weigh the benefits and risks an individual basis," he said. ■

Y OBSTETRICIA
DE MÉXICO

News from the AMA: Health Risks Outweigh Benefits for Combined Estrogen Plus Progestin Clinical Trial Stopped Early in Major Study

American Medical Association
Physicians dedicated to the health of America

July 16, 2002 - Researchers have stopped the estrogen plus progestin portion of the Women's Health Initiative, a clinical trial designed to assess the major health benefits and risks of the most commonly used hormone preparation in the United States on healthy menopausal women, after overall health risks were found to exceed the health benefits, according to an article published in the July 17 issue of The Journal of the American Medical Association (JAMA). The study is posted on the JAMA Web site (www. jama.com).

Jacques E. Rossouw, M.D., of the National Heart, Lung and Blood Institute in Bethesda, MD, and colleagues from the Women's Health Initiative (WHI), report that the trial was stopped because of apparent increased risks in invasive breast cancer, as well as coronary heart disease, stroke and pulmonary embolisms in study participants. There were some benefits of estrogen plus progestin noted during the study, including fewer cases of hip fractures and colorectal cancers, but the overall health risks outweighed the benefits.

The estrogen plus progestin part of the WHI is a randomized controlled primary prevention trial that was planned to last for 8.5 years. It was stopped on May 31, 2002 after a mean of 5.2 years of follow-up because of the health safety concerns. The study enrolled 16,608 postmenopausal women aged 50 -79 years with an intact uterus at baseline who participated in the clinical trial at 40 clinical centers in the United States. In this study, the combined estrogen and progestin was provided in one daily tablet (conjugated equine estrogen [CEE], 0.625 mg/d, and medroxyprogesterone acetate [MPA], 2.5 mg/d). A matching placebo was provided to the control group. "A parallel trial of CEE (estrogen) only in women who have had a hysterectomy is being continued, and the planned end of this trial if March 2005, by which time the average follow-up with be about 8.5 years," the authors write.

■ STUDY RESULTS

"The rate of women experiencing coronary heart disease (CHD) events was increased by 29 percent for women taking estrogen plus progestin relative to the placebo," the authors note. The researchers report that strokes rates were 41 percent higher in women receiving estrogen plus progestin, and the participants had double the rates of venous thromboembolism (blood clots), invasive breast cancer rates increased by 26 percent, and total cardiovascular disease was increased by 22 percent in the estrogen-plus progestin group. The benefits included a 37 percent reduction in colorectal cancer.

"The trial results indicate that treatment for up to 5.2 years is not beneficial overall and that there is early harm for CHD, continuing harm for stroke and VTE (blood clots), and increasing harm for breast cancer with increasing duration of treatment," the authors write. "The risk-benefit profile is not consistent with the requirements for a viable intervention for the primary prevention of chronic diseases.

The researchers note that this trial did not address the short-term risks and benefits of hormones given for the treatment of menopausal symptoms.

"Results from WHI indicate that the combined postmenopausal hormones CEE, 0.625 mg/d, plus MPA, 2.5 mg/d, should not be initiated or continued for the primary prevention of CHD. In addition, the substantial risks for cardiovascular disease and breast cancer must be weighed against

the benefit for fracture in selecting from the available agents to prevent osteoporosis," the authors conclude.

Editor's Note: The National Heart, Lung and Blood Institute funds the WHI program. Wyeth-Ayerst Research provided the study medication (active and placebo).

Editorial: Stop Prescribing Estrogen plus Progestin for Prevention

In an accompanying editorial, Suzanne W. Fletcher, M.D., M. Sc., and Graham A. Colditz, M.D. Dr. P.H., of the Harvard Medical School, note that the results from the WHI study are surprising, but add to the growing body of medical literature on the effects of combination estrogen/progestin.

"Approximately 38 percent of postmenopausal women in the United States use hormone replacement therapy," according to background information the authors provide. "In 2000, 46 million prescriptions were written for Premarin (conjugated estrogens), making it the second most frequently prescribed medication in the United States and accounting for more than $1 billion in sales, and 22.3 million prescriptions were written for Prempro (conjugated estrogens plus medroxyprogesterone acetate). While U.S. Food and Drug Administration-approved indications for hormone therapy include relief of menopausal symptoms and prevention of osteoporosis, long-term use has been in vogue to prevent a range of chronic conditions, especially heart disease," the authors add.

"The absolute risk of harm to an individual woman is very small. As the authors (Rossouw *et al*) point out, the increased risk of estrogen/progestin combinations means that in 10,000 women, there will be 7 more coronary heart disease events, 8 more breast cancers, 8 more strokes, and 8 more pulmonary emboli, but 6 fewer colorectal cancers and 5 fewer hip fractures. Nevertheless, when counting all events over the 5.2 years of the trial, the excess number of events in the active drug group was 100 per 10,000 (or 1 in 100 women). This is still a small risk, but it demonstrates that risks from the drug add up over time."

"The whole purpose of healthy women taking long-term estrogen/progestin therapy is to preserve health and prevent disease," the authors write. "The results of this study provide strong evidence that the opposite is happening for important aspects of women's health, even if the absolute risk is low. Given these results, we recommend that clinicians stop prescribing this combination for long-term use." ■