

Discurso pronunciado en la Ceremonia de Aniversario de la Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia. 9 de febrero de 2000. Sesión Conmemorativa del LV Aniversario. La AMGO y el ejercicio profesional de la especialidad

■ Dr. Roberto Uribe Elías

El surgimiento de los gremios profesionales en las nuevas concentraciones de población, llamadas burgos o ciudades, son uno de los distintivos del cambio del sistema feudal al nacimiento de la burguesía y el capitalismo. Estos gremios con carácter de organización defensiva y a la vez distintiva, elitista y discriminatoria, aún con tintes eclesiales pero fuertemente urbanos, señalan una de las transiciones del conocimiento del ámbito religioso, eclesial al seglar-burgués.

El cambio de valores, conducta y visión de la vida, la emancipación del hombre como individuo para enfrentar el poder feudal y religioso, permite el nacimiento del Humanismo, de las universidades y posteriormente el de la reforma religiosa, la aparición del poder municipal-burgués, en esencia el poder civil y da paso de lleno a la revolución científica.

Los gremios eran agrupaciones de trabajadores técnicos con un carácter educativo y de autorización para el ejercicio del oficio, el trabajo no era libre en la baja Edad Media.

La tendencia gremial incorporaba a los médicos y a los cirujanos.

Es con la revolución científica y los avances en el conocimiento, la técnica y la aparición consciente de la tecnología, que se avanza para la

acción de grupos de análisis, discusión, intercambio, aplicación y difusión del mismo conocimiento, estas son las Academias, que se inician a fines del siglo XVI y florecen en pleno siglo XVII.

La revolución Copernicana, la obra del profeta de la ciencia Francis Bacon, el racionalismo de René Descartes, las ideas casi diabólicas y por tanto heréticas de Giordano Bruno con su concepción del movimiento, la existencia de otros mundos y las realidades del nuestro, tan sólo como uno más, así como los logros de otro seguidor de Nicolás de Cusa, Jan Baptiste Van Helmont, este sí, ligado directamente a la Medicina con su *Ortus Medicinae*, pero sobre todo la creación, primero de Galileo Galilei y después de Isaac Newton, enmarcan junto con Vesalio, Harvey y Malpighi la fundación de las Academias, en donde ya casi de manera libre, hombres apasionados, estudiosos e inquietos exploradores, con un pensamiento revolucionario, comunican sus descubrimientos, cuestionan a sus pares y van haciendo ciencia, paulatina pero confiada y seguramente, avanzando en el camino de la búsqueda de la verdad.

Aparece la Academia dei Segreti en 1580, después la de los Linceos (1603) ya en el siglo XVII, la Académie Française de Richelieu (1635),

seguida por la Académie des Sciences de Colbert en pleno reinado de Luis XIV (1665), había surgido el Cimento Florentino (1657) y le siguen la Royal Society de Londres en 1662 en plena restauración, paradójica circunstancia de un pensamiento revolucionario surgido al regreso de Carlos II con una monarquía conservadora por principio, pero cuyo pensamiento central no se había dado al acontecer la abolición de la propia monarquía durante el protectorado de los Cromwell.

Todas ellas constituyen muestras del avance de la ciencia, audacia en el pensamiento y nuevas conductas aparecidas en la sociedad en transformación, con repercusión innegable en la vida, la seglar y la religiosa de su siglo, el Siglo Insurgente.

En este marco de franco predominio de la Filosofía de la Naturaleza, que evidencia la emancipación del pensamiento humano, la irrupción del Humanismo, requiere de la apropiación mecanicista para la nueva visión humana y del afán por descubrir más, son los elementos que sustentan este momento. Caen dogmas y supersticiones, la ciencia muestra su carácter internacional y las nuevas verdades modifican el quehacer cotidiano.

Este es el marco de donde emerge nuestra propia experiencia en

nuestro país, ya soberano y en relativa calma, se recoge la aparición en 1893 de la Academia Teórica Práctica de Obstetricia fundada por Francisco Grande Ampudia y Luis Troconis Alcalá, con fines más de instrucción práctica que de organización profesional.

Es en las sucesivas Academias Nacionales de Medicina en donde se discuten y analizan los temas de ginecología y de obstetricia.

También al final del siglo XIX en nuestro país, dentro del Primer Congreso Médico Mexicano realizado del 6 al 10 de diciembre de 1892 con sede en la ciudad de México, es el momento en que se inicia la sección de Ginecología y Obstetricia, que posteriormente se separarán en los siguientes Congresos Nacionales y el Panamericano.

Será también a propósito de la Asamblea Nacional de Cirujanos que en 1944, a partir de las Secciones de Obstetricia y Ginecología, tenga su punto de partida nuestra Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, con el Acta Notarial de fecha 7 de febrero de 1945.

No debemos olvidar que un hidalguense fue el primer Profesor de Obstetricia y Medicina Operatoria en el Establecimiento de Ciencias Médicas Don Pedro del Villar, la cátedra se instalaba el 4 de diciembre de 1833 y también un hidalguense sería el primer Presidente de nuestra Asociación Don Isidro Espinosa de los Reyes, electo en el mes de junio de 1945.

La Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia nace al final de la Segunda Guerra Mundial, en un ámbito social de reconstrucción y surgimiento, de desarrollo y búsqueda de la modernidad; es el producto del crecimiento, desarrollo y consolidación de un cuerpo de conocimiento un reconocimiento

tácito de habilidades y destrezas, con un engrandecimiento del campo del actuar profesional.

El dilecto grupo de sus fundadores, aunque en apariencia heterogéneo, compartían la disciplina, audacia, fortaleza y búsqueda de bases sólidas y científicas para una práctica profesional cada vez más compleja y extendida.

Trabajo, autonomía profesional, integración de ciencia y tecnología, reconocimiento paulatino dentro de la sociedad, conducta y comportamiento profesional compartidos y presencia de liderazgo, hacen natural el surgimiento de la AMGO. Pudiera parecer que fuera un nacimiento tardío, ya que por ejemplo, la oftalmología se había organizado a principios del siglo, pero es que, hasta entonces, el cuerpo de conocimiento y el campo de la práctica profesional se establecen de manera contundente en nuestra área del interés.

La AMGO, sus integrantes, sus líderes serán los que creen y consoliden la especialidad de manera formal.

El ejercicio profesional exitoso y reconocido de un grupo de jóvenes maduros e inquietos, guiados por la experiencia, el tesonero esfuerzo y la determinación de los mayores, concretan la organización de la corporación siempre ligada al ejercicio profesional, es decir anhelo y realización, ideales y realidad, teoría y práctica, siempre han sido desde el inicio las vertientes del pensamiento que han guiado los pasos y las realizaciones de nuestra Asociación.

La Asociación establece así una de las etapas del surgimiento profesional de la especialidad en Ginecología y Obstetricia en nuestro país.

Una profesión es el resultado de la interacción de un cuerpo de conocimiento, su aplicación exitosa y el reconocimiento formal por

parte de la sociedad en la que se desenvuelve. Es una acción sometida a las influencias de factores socioculturales, económicos, de poder e ideologías, que impactan, no sólo al individuo como unidad y con personalidad propia, sino que lo impelen a estructurar su acción, su comportamiento y aun su respuesta ante los condicionantes del medio; es así como la profesión requiere después de constituida, organizarse, y ya con estructura, responder como un todo, partiendo de ese cuerpo organizado sobre todos los planteamientos éticos, deontológicos, así como las concepciones mayoritariamente aceptadas para un ejercicio profesional responsable.

Este ejercicio profesional se obtiene no sólo por el conocimiento, las técnicas y habilidades de sus poseedores, sino mediante la evidente aceptación de la responsabilidad ante determinados problemas y su adecuada solución, la correcta toma de decisiones, el mostrar autoridad ante sus pares y otras organizaciones, el establecimiento de una clara identidad por la identificación con el trabajo ético y responsable, la evolución ascendente en el ejercicio de su carrera profesional, en los términos de ese preciso campo, la proyección de su educación y experiencia adquirida y el papel específico que desempeña exitosa y dignamente en la sociedad en la que se desenvuelve, le da origen y es respuesta a sus anhelos todos, esta conceptualización del ejercicio profesional es eje y plataforma para esta reflexión.

Su ejercicio independiente y la referencia de otros profesionales hacia él mismo o sus iguales, estructuran y dan fuerza al estatus.

Se requiere disciplina, realización, proyección, autocrítica,

seguridad en su papel, empleo ético y eficaz de los medios profesionales científicamente aceptados, con la obtención de los fines evidentes para bien de la sociedad, del ámbito, del campo de interés y de él mismo, que como individuo logra su personal y honesta realización.

Las variantes en el ejercicio profesional así como los caracteres individuales de sus integrantes, se hermanan, se uniforman y se hacen solidarios mediante el consenso de la estructura de la organización profesional que es una parte de la visión integral de un profesional, especialista en medicina como lo es el ginecoobstetra.

Nuestra Asociación surge en la tradición de la Escuela Gineco Obstétrica Mexicana del siglo XIX y de ahí, y de la visión particular de sus socios líderes, se establece un mecanismo de unidad, solidario y de evolución, que tiene algo de monástico, seglar y caballeroso.

Las Órdenes de Caballería, pero sobre todo las Órdenes Militares como la de los Templarios, los Hospitalarios, los Teutónicos o los de Malta, parecen haberse constituido en los modelos para la vida histórica de la AMGO.

La Caballería, institución feudal, había añadido el carácter romántico a la Edad Media, en ella se unían el sentimiento de honor, la aceptación de los deberes, en asociación fraterna, mediante un compromiso entusiasta, en donde los individuos actuaban de corazón y con valor. Se requería ser aceptado y demostrar su calidad; mediante la Ceremonia de Incorporación, se les permitía iniciar el noviciado que se ejercía bajo la mirada de los Señores, los Caballeros; así los jóvenes iban de pajes, escuderos y donceles, debían venerar el carácter augusto de la institución y respetar a los Caballeros que la

personificaban y le daban dignidad y el honor al que se aspiraba.

Había que ser declarados valientes, mostrado a la sombra de un reconocido Caballero, aparecía la santificación de las armas y se iniciaba el escalar de los diversos cargos o responsabilidades para ir teniendo acceso a las reuniones, ocupar los sitiales, mostrando cuando le era permitido o solicitado, las técnicas de las armas o las elegancias de la cortesía; había que obrar bien, observar las estrictas leyes del honor y la virtud, ser respetuoso, galante y digno de tomar asiento entre los Caballeros.

Se trabajaba arduamente para penetrar en las Cortes y ser aceptado por los Príncipes y los Señores, no era el azar el principio para llegar, había que mostrar el sereno valor, aun ante fuerzas o espíritus superiores, sólo así se podía ser distinguido miembro de la Caballería.

El armar Caballero era casi sagrado. Se ordenaba mediante el espaldarazo y se le daba por fin, el abrazo de adopción fraterna. Así, los Caballeros debían prestarse ayuda mutua, bajo sentimiento de honor y religión; había votos inquebrantables.

La unión del espíritu con la fuerza de voluntad, junto lo monacal con lo militar. Pero también había Ceremonia de Degradación, cuando no se cumplían los votos o se rompía el orden; esos eran los que se constituían en muertos en vida, los que perdían el Honor; no olvidemos tampoco el Homenaje, rito reservado a los Grandes, a los Héroes.

De Neófito, aspirante, iniciado hasta ser Caballero transcurría de esa manera, el batallar del hombre, consigo mismo y lo que le rodeaba, pero eso era su vida, su honor, su guía.

La AMGO, si bien surgida por la existencia de profesionales valio-

sos, no dudó en seguir este camino de desarrollo, buscó jóvenes valiosos, audaces y disciplinados, avanzando con seguridad en su evolución, la de la organización y la de los propios participantes.

La AMGO desde sus inicios buscó la modernidad, el conocimiento científico de avanzada, la crítica honesta para conceptos o técnicas que no se adaptaban a nuestro país, si bien, aceptó un internacionalismo del conocimiento, siempre presentó una orientación nacionalista para la adopción de nuevas técnicas, ofreciendo las experiencias de sus asociados, nunca una aceptación ciega.

La AMGO estableció las bases para la Educación Médica Continua, la formación y capacitación de los médicos jóvenes y maduros, sus líderes fueron siempre el ejemplo de participación uniforme ante los nuevos conocimientos. La educación médica en la formación de médicos y especialistas, estuvo siempre presente en su actuación y proyección, lo que estableció los perfiles del conocimiento del área.

La AMGO no descuidó los principios éticos y deontológicos, primero para sus propios asociados y después como modelo para todo el gremio médico.

Nunca se descuidó ningún aspecto, que sin tener el carácter simplista general en busca de beneficios materiales, supo de manera inteligente incorporar las reflexiones materiales y económicas para equilibrar y hacer armónico el proceso del ejercicio profesional.

La AMGO estableció primero el análisis de los informes y avances en otras latitudes, su preocupación por mantener la vigencia del conocimiento entre sus asociados era evidente.

Buscó el contacto con los líderes e investigadores que en el mundo

eran cabeza del cambio y la modernidad para introducirlos a nuestro país, previo sometimiento a equilibrada verificación y atinada aplicación para constituir la experiencia propia y así hacer las modificaciones, para que en nuestro medio fueran más pertinentes.

Dio reconocimiento académico y científico a los líderes y grupos, privados o institucionales, que conformaron la base de la práctica, docencia, investigación y de organización profesional ginecoobstétrica científica y moderna de gran calidad que ya caracterizó el ejercicio profesional de la especialidad en nuestro país.

A través de su ejemplo, influyó en toda la República, para la creación de otros grupos de carácter académico y científico, que se proyectaron con las nuevas ideas a toda la población, creando núcleos de excelencia.

La AMGO siempre ha estado vinculada a las autoridades académicas, científicas y de salud del país, quienes la han respetado y reconocido su alto valor por su honestidad, rigor y entrega a las causas de conservación, promoción y superación de los medios, índices y metas de la salud de la mujer, del binomio madre-hijo, y de la población en general. Recordemos el distinguido papel que han tenido nuestros destacados asociados como líderes de la Medicina Mexicana.

La AMGO favoreció el surgimiento de escuelas de formación de especialistas, reconociendo y fomentando el desarrollo de la enseñanza, la investigación y la proyección de los conocimientos en el área y con ello la elevación del nivel de la atención médica y quirúrgica.

Su papel de foro de discusión, de plataforma de promoción y de semillero de inquietudes han sido

métodos invaluable para la consolidación de la práctica profesional de la Gineco-Obstetricia.

La AMGO a través de sus reuniones, congresos y cursos ha sido el ejemplo de congruencia con el avance científico, la calidad académica, la responsabilidad profesional y la norma ética, en donde los valores humanos siempre han estado al frente.

El perfil profesional del ginecoobstetra se ha esculpido entre los muros de la Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia, su evolución ha sido bosquejada por la comunidad de sus asociados y su futuro será responsabilidad del trabajo, dedicación y audacia de quienes hoy la conformamos.

Aquí se discutió la conformación del Consejo Mexicano de Ginecología y Obstetricia como una forma de evaluar, favorecer y acrecentar la calidad del actuar profesional en Ginecología y Obstetricia.

Su revista científica es el más claro ejemplo de congruencia y dignidad de la proyección de la AMGO hacia la especialidad y la medicina mexicana.

De sus líderes partió la iniciativa y el esfuerzo de conjugar ideales y acción con otras organizaciones científicas similares en toda la República, de donde surgiría la Federación Mexicana.

La AMGO ha sido, es y deberá de seguir siendo el sólido crisol en donde se abreven las mentes, los corazones y las manos de los ginecoobstetras de ayer, hoy y mañana.

La AMGO siempre ha mostrado con visión académico ética su proyección, pero ante los cambios en el ejercicio profesional, la visión integral de sus asociados le ha permitido transitar en sus más de

50 años de vida, para enfrentarnos de manera sólida al próximo siglo, iniciando con esa visión integral y abierta al nuevo milenio.

Nuestra corporación ha dado los principios rectores del ejercicio profesional moderno, científico, actualizado, ético y responsable. No se ha llegado a establecer la normatividad, con la cerrazón peligrosa de ese caso, pero en su actuar ha mostrado la sensibilidad para la vigencia de un interactuar médico-quirúrgico, armónico, medurado y formal.

De la AMGO han partido las propuestas, los análisis y en su seno se han establecido las discusiones para las nuevas tendencias del conocimiento, de sus asociados, de las instituciones por ella prohijadas, de sus líderes han venido las propuestas de lo que hoy es la práctica científica, ética y moderna de una ginecoobstetricia integral.

Acción que debe renovarse día a día, para no dejar atrás esa iniciativa vital de nuestra agrupación.

De esa manera, ha cumplido con la etapa de organización estructurada de nuestra especialidad, que permite responder como un cuerpo y como individuos, al tiempo que hoy se cierne sobre nosotros, nos rodea y nos avasalla, somos un todo sin dejar de ser cada uno, somos dignos, orgullosos, a la vez humildes y responsables, nuestra agrupación es ejemplo de calidad, esfuerzo y voluntad, seguiremos trabajando para responder a la medicina, a la especialidad y a la salud con las armas y la tradición de la que somos herederos y poseedores.

Por la Escuela Ginecoobstetricia Mexicana

Dr. Roberto Uribe Elías

Factores sociodemográficos asociados a depresión en adolescentes embarazadas

■ Dr. Luis Alberto Villanueva,¹ Lic. María del Milagro Pérez-Fajardo,² Dr. Luis Fernando Iglesias³

■ RESUMEN

El objetivo de este trabajo es determinar la frecuencia de depresión en una muestra de adolescentes embarazadas y explorar los factores de riesgo potenciales asociados a la presencia de depresión.

En el periodo comprendido entre los meses de enero a junio de 1998, se aplicó el Inventario para Depresión de Beck (IDB) a todas las embarazadas con 14 a 19 años de edad que acudieron para control prenatal al Hospital General "Dr. Manuel Gea González" y que ingresaron al Programa de Embarazo Adolescente. Además, se realizó una encuesta semiestructurada y un cuestionario sobre datos demográficos y antecedentes ginecoobstétricos.

No se logró demostrar la asociación de factores de carácter sociodemográfico a la presencia de depresión, la cual se identificó en 39% de las adolescentes embarazadas entrevistadas.

Debido a la alta frecuencia de depresión en nuestra muestra, resulta necesaria la instalación de programas de apoyo psicológico de base hospitalaria para la adolescente embarazada que permitan identificar y tratar oportunamente patrones de riesgo en el vínculo materno-infantil durante el embarazo, así como evitar o limitar repercusiones en el desarrollo psicológico de la adolescente y de su hijo.

Palabras clave: Embarazo adolescente, depresión, Inventario para la Depresión de Beck.

Villanueva LA y col: Factores sociodemográficos asociados a depresión en adolescentes embarazadas. *Ginec Obst Mex* 2000;68:143

Key words: Pregnant adolescents, depression, Beck Depression Inventory.

Villanueva LA, et al. Sociodemographic factors associated to depression in pregnant adolescents. *Ginec Obst Mex* 2000;68:143

■ ABSTRACT

The objective of this study is to determine the frequency of depression among pregnant adolescents and explore the potential risk factors associated to the depression.

The sample comprised 59 pregnant teenagers recruited from the Program for Pregnant Adolescents in the Hospital General "Dr. Manuel Gea Gonzalez". All subjects completed the Beck Depression Inventory (BDI) and a sociodemographic and medical questionnaire. The frequency of depression was 39%. Sociodemographic correlates of depression were not identified using ratios and 95% confidence limits. Results indicate that the depression is common among pregnant teenagers. Adequate prenatal cares including screening for depression symptoms and development of treatment programs for affected pregnant adolescents are of particular importance for young mothers. In further studies is necessary to explore the impact of family environment.

■ INTRODUCCIÓN

De acuerdo a cifras provenientes del Fondo para la Población de las Naciones Unidas (UNFPA), se estima que en el año 2000, 17.5% de la población mundial - estimada en 6.09 billones- tendrá entre 15 y 24 años de edad. Actualmente, el embarazo en adolescentes representa poco más de 10% de todos los nacimientos en el mundo.¹ La incidencia elevada de relaciones sexuales con prácticas anticonceptivas ineficaces y la ausencia de información hace a esta población particularmente susceptible a los embarazos no deseados y a las enfermedades de transmisión sexual, incluyendo el SIDA.²

En México, un promedio de 400,000 nacimientos anuales, que representan 20% del total de embarazos, provienen de madres que no han cumplido 20 años de edad.³

La adolescencia constituye la transición hacia la vida adulta y el ser mujer implica algunas peculiaridades de asignación sociocul-

Hospital General "Dr. Manuel Gea González". Secretaría de Salud. México.

¹Subdirección de Investigación, ²Programa de Embarazo Adolescente, ³Departamento de Consulta Externa

tural definidas en la asunción de los papeles de esposa y madre.

Desde el punto de vista psicosocial, lo que caracteriza a la adolescencia es la transformación profunda de la personalidad y los sentimientos de angustia y soledad.³

Los trastornos emocionales más frecuentes son el ánimo depresivo, pensamientos de contenido depresivo y la ansiedad, que de no ser identificados y atendidos oportunamente, son causa de conductas psicológicas con consecuencias irreversibles.

Los trastornos afectivos tienden a ser episodios recurrentes asociados con síntomas somáticos o psicológicos y que en su inicio se pueden relacionar con situaciones adversas de la vida, particularmente situaciones de pérdida. Los síntomas depresivos más frecuentes representan condiciones caracterizadas por baja autoestima, sentimientos de impotencia, desesperanza, tristeza y angustia.⁴ Los eventos asociados al inicio de la depresión están estrechamente relacionados con la ausencia de fuentes de apoyo social que le brinden seguridad al individuo. En el mismo sentido actúan la percepción de barreras para alcanzar metas o mejorar las condiciones de vida.⁵ El aislamiento, la marginación y la desorganización social hacen a la persona más vulnerable. Desde esta perspectiva, uno de los grupos más expuestos lo constituyen las mujeres adolescentes embarazadas sin una pareja estable y de bajos recursos socioeconómicos.

El embarazo en adolescentes representa un proceso complejo debido a la cantidad de variables que intervienen y a la forma en la que se relacionan entre sí, lo que cualitativamente es diferente a la

suma de las crisis propias del embarazo y de la adolescencia.

La adolescente embarazada muestra frecuentemente niveles bajos de control afectivo con inmadurez para planear el futuro. En estas condiciones el embarazo representa una experiencia no deseada, vivida con culpa, en relación con la sensación de aspiraciones frustradas,⁶ con alteraciones importantes en la instauración del vínculo materno-infantil que se ha asociado a madres que maltratan física y psicológicamente a sus hijos y a la presencia de pérdida de peso y retardo en el desarrollo físico, emocional y social del infante.⁷

Barnet y cols⁸ realizaron un estudio de seguimiento en adolescentes desde el tercer trimestre del embarazo hasta cuatro meses postparto, encontraron una asociación positiva entre el incremento en los niveles de ansiedad, los conflictos con la pareja y una pérdida del apoyo familiar con un incremento en los síntomas depresivos. Por otra parte, en un trabajo realizado por Koniak-Griffin y cols⁹ con el objeto de identificar los predictores de depresión en el embarazo adolescente, encontraron que el nivel de autoestima es la única variable predictiva y el apoyo social es un indicador importante en la aparición de depresión. De manera similar, Aldana y Atkin¹⁰ informan que las adolescentes con mayor hacinamiento, mayor número de figuras parentales, menor asertividad, más conductas antisociales, una autoimagen menos favorable, cambios negativos de expectativas a raíz del embarazo, falta de apoyo de la familia y una relación mala con la pareja, son las que evidencian mayor depresión.

Las investigaciones epidemiológicas de los trastornos depresivos

en el embarazo muestran diferencias notables debido a variaciones en la definición del trastorno, la clasificación que se usa, el método de investigación, el registro que se utiliza y la población con la cual se lleva a cabo el estudio y al hecho de que, en ocasiones, la depresión se manifiesta con síntomas somáticos más que por alteraciones en el estado de ánimo. Por lo que, el contar con instrumentos válidos y confiables representa un elemento fundamental para resolver estos escollos. El Inventario para Depresión de Beck (IDB) es uno de los más utilizados y permite valorar depresión en el momento de la entrevista y en la semana previa a la misma.¹¹⁻¹⁴ El inventario consta de 21 apartados, cada uno con cuatro aseveraciones que describen en orden ascendente el espectro de severidad de la categoría evaluada. El instrumento es autoaplicable, por lo que el evaluado elige aquella aseveración que describe el estado por el que ha atravesado durante la última semana. Los primeros 14 apartados se refieren a síntomas afecto-cognitivos y los siete restantes a síntomas vegetativos y somáticos, que aunque regularmente se incluyen para hacer el diagnóstico de la depresión, pueden también ser el resultado de un trastorno físico. En los informes presentados en la literatura, los puntos de corte para diagnosticar los cuadros depresivos, varían entre los 11 y los 21 puntos.¹⁵ En un hospital de cardiología de la ciudad de México se demostró una sensibilidad y especificidad de 86% con un corte de 14 puntos.¹³ En un estudio reciente se compararon tres escalas desarrolladas para valorar depresión en una muestra de madres adolescentes, entre las que se incluyó el IDB, se encon-

traron relacionadas de manera significativa.¹⁶

El objetivo de este estudio fue determinar la presencia de factores distintos al ambiente familiar relacionados con la depresión en este grupo de pacientes e identificar fuentes de tensión capaces de lesionar el desarrollo psicológico de la adolescente y el vínculo materno-infantil.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

La población estuvo constituida por mujeres embarazadas con 14 a 19 años de edad al momento del estudio, que acudieron para control prenatal al Hospital General "Dr. Manuel Gea González" y que ingresaron al Programa de Embarazo Adolescente, en el periodo comprendido del 1° de enero al 1° de junio de 1998. El único criterio de inclusión para seleccionar los casos fue la edad. En este estudio se adoptó la definición de la Organización Mundial de la Salud que señala que la adolescencia ocurre en el segundo decenio de la vida, entre los 10 y 19 años de edad.

La depresión se evaluó mediante la traducción al español del IDB presentada por Torres-Castillo *et al.*¹³ Este instrumento consta de 21 preguntas con cuatro opciones de respuesta y una amplitud de puntuación en cada reactivo de 0 a 3 y una puntuación global de 0 a 63. Para diagnosticar los cuadros depresivos, se decidió un valor de corte de 14 puntos en el IDB, que ha sido utilizado como valor límite en otros estudios mexicanos.¹²⁻¹⁴ Los aspectos que mide la escala de Beck son: 1. tristeza, 2. pesimismo, 3. percepción de fracaso, 4. insatisfacción, 5. sensación de culpa, 6. sensación de castigo, 7. autoestima, 8. autocrítica, 9. ideación suicida, 10. tendencia a llorar, 11. irrita-

bilidad, 12. aislamiento, 13. indecisión, 14. interés por las cosas, 15. esfuerzo por hacer las cosas, 16. dificultad para dormir, 17. sensación de cansancio, 18. pérdida del apetito, 19. pérdida de peso, 20. interés por la salud y 21. disminución de la libido.

A todas las pacientes se les aplicó una entrevista semiestructurada y un cuestionario sobre sus datos personales e información sobre sus antecedentes gineco-obstétricos. La entrevista semiestructurada fue diseñada por los investigadores con el objeto de evaluar los sentimientos, expectativas y actitudes hacia el embarazo en este momento de su vida, así como la calidad del apoyo psicosocial y abarca los siguientes rubros: a. variables sociodemográficas (edad, escolaridad, ocupación, estado civil); b. variables de salud sexual y reproductiva (inicio de vida sexual, número de parejas sexuales, antecedentes gineco-obstétricos incluyendo antecedentes de falla reproductiva y de empleo de métodos de planificación familiar previo al embarazo); c. adicciones y, d. variables socioafectivas (embarazo deseado, sentimientos asociados al embarazo, alteraciones en el estilo de vida, actitudes hacia su hijo). La información (entrevista e IDB) fue obtenida en un tiempo y el encuestador ignoraba el resultado del IDB. Debido a que los cambios anatómicos y fisiológicos relacionados de manera normal con el embarazo pueden perturbar la imagen corporal, disminuir el rendimiento físico y provocar trastornos del sueño y del apetito, se analizaron por separado los apartados que se refieren a síntomas afectivo-cognitivos y aquellos relacionados con síntomas vegetativos-somáticos.

Análisis estadístico

La presentación y organización de los resultados se realizó mediante pruebas de estadística descriptiva a través de relaciones porcentuales de las variables a investigar: características demográficas, uso de métodos anticonceptivos y experiencia sexual, espectro de severidad de los apartados del IDB, así como actitudes y expectativas hacia la maternidad.

Además, se realizó el análisis comparativo entre el grupo con un puntaje igual o mayor a 14 y el grupo con un puntaje menor a 14 en el IDB mediante la prueba de chi cuadrada y en los casos en los que no se alcanzaron las condiciones para realizarla se efectuó la prueba exacta de Fisher. Para evaluar la asociación entre el estado civil, escolaridad, ocupación, procedencia, tabaquismo, alcoholismo, uso de anticonceptivos previo, actitud hacia el embarazo y la presencia de depresión se calcularon la razón de momios (RM) y el intervalo de confianza de 95% (IC). Se consideró una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p < 0.05$.

■ RESULTADOS

En el periodo de enero a junio de 1998 se reunieron 59 mujeres con edades entre 14 y 19 años en el Programa de Embarazo Adolescente, quedando así confirmada la muestra. Las características demográficas de las entrevistadas se presentan en la Tabla I. En este aspecto, es conveniente mencionar que en la ocupación hogar, la mitad de los casos corresponde a adolescentes solteras que permanecen en el espacio habitado por sus padres o algún familiar, sin una actividad específica. Se "quedan en casa" por haber abandonado los estudios,

Tabla I

Características demográficas de las adolescentes embarazadas (n = 59)

Variables	
Edad (años)	16.5 ± 1.8
Escolaridad (%)	
Analfabeta	1.6
Primaria incompleta	6.7
Primaria completa	16.9
Secundaria incompleta	18.6
Secundaria completa	32.2
Mayor a secundaria	23.9
Ocupación (%)	
Hogar	86.4
Estudiante	10.1
Trabajo doméstico	3.3
Estado civil (%)	
Soltera	44.0
Unión libre	38.9
Casadas	15.2
Separadas	1.8

independientemente de la existencia del embarazo.

La mayoría de las adolescentes son originarias y residen en la ciudad de México (83 y 96.6%, respectivamente). En el caso de las nacidas en provincia, la razón de su traslado a la ciudad es por motivos familiares y la búsqueda de trabajo.

En relación al consumo de sustancias tóxicas, 32.2% afirmó el hábito del tabaquismo, con un promedio de 4 cigarros/día. En un caso (1.7%) se presentó el consumo de cinco a seis tragos semanales de bebidas alcohólicas y una adolescente refirió el consumo de cocaína.

La edad de inicio de la vida sexual fue en promedio de 15.4 ± 1.6 años con un promedio de 1.7 ± 0.46 parejas sexuales. En 94% de los casos se trataba del primer embarazo, en 4.3% del segundo y en un caso del tercero. El 74.5% de las adolescentes negó el uso de algún método de planificación familiar. En el 25.4% restante, 40% refirió el uso del preservativo, 33.3% el uso de hormonales orales y 20% el empleo del dispositivo intrau-

terino, con un tiempo promedio de uso de las diferentes técnicas anti-conceptivas de un año.

En 86.4% se trató de embarazos no deseados, argumentando diferentes razones como: la edad ("soy muy chica"), no tener nada que ofrecerle, la interrupción de expectativas, ausencia de estabilidad, incapacidad para atender a un bebé, el deseo de seguir divirtiéndose, y no saber cómo enfrentar la responsabilidad de un hijo. En el caso de las adolescentes que sí lo deseaban, mencionan que es mejor tener un hijo cuando se es joven, para no estar solas, por falta de una actividad específica y tener tiempo.

En relación con los sentimientos asociados a la presencia del embarazo, 38.9% de las entrevistadas refirió tristeza, 25.4% enojo, 18.6% alegría, 11.8% miedo y 5% culpa.

Al interrogarlas sobre la percepción de cambios en su vida a partir del embarazo, 100% contestó afirmativamente, los más frecuentes fueron: falta de apoyo familiar, pérdida de la vida social y aban-

dono de sus estudios, además de sentirse castigadas.

En relación a las expectativas relacionadas al sexo de su hijo, 62.7% desea tener niño, debido a que sufren menos que las niñas y porque éstas tienen posibilidades de que les suceda lo mismo que a ellas. En 37.2% que desean niñas, es porque son más afectuosas y permanecen más tiempo con sus madres.

En relación al IDB, en 23 casos (39%) se alcanzó un valor igual o superior a 14 puntos, con un intervalo de 15 a 38, de las que 39.1% correspondió a valores mayores de 25 puntos. En este grupo se encontró una distribución equitativa de los componentes afectivos y somáticos (47.8 y 52.1%, respectivamente), mientras que en las que presentaron puntuaciones menores de 14 el componente efectivo se encontraba presente en cualquier nivel de severidad en 27.7% y los aspectos somático-vegetativos en 72.2%. La comparación de las características generales de los grupos con depresión y sin depresión se observa en la Tabla II.

Tabla II

Características generales de los grupos con depresión y sin depresión

Variables	Depresión (n = 23)		Sin depresión (n = 36)	
	n	%	n	%
Escolaridad				
Menor a 6 años	4	17.3	2	5.5
Primaria completa	5	21.7	4	11.1
Secundaria incompleta	3	13	5	13.8
Secundaria o mayor	11	47.8	25	69.4
Ocupación				
Hogar	20	86.9	30	83.3
Estudia	1	4.3	6	16.6
Trabaja	2	8.6	0	0
Estado civil				
Soltera	9	39.1	17	47.2
Unión libre + Casada	14	60.9	19	52.7
Origen				
Distrito Federal	16	69.5	31	86.1
Tabaquismo	5	21.7	11	30.5
Alcoholismo	1	4.3	4	11.1
Embarazo no deseado	18	78.2	32	88.8

Tabla III

Asociación de las características sociodemográficas y actitud hacia el embarazo con la presencia de depresión. Razón de momios (RM) e intervalo de confianza de 95% (IC 95)

Variables	RM	IC 95%	P
Escolaridad (menor de secundaria)	2.48	0.84-7.28	0.165
Estado civil (soltera vs casada + unión libre)	0.72	0.25-2.03	0.733
Origen (provincia)	2.71	0.73-9.81	0.185
Ocupación (hogar)	1.33	0.29-5.94	1
Uso de anticonceptivos previo al embarazo	0.72	0.17-2.85	0.60
Tabaquismo	0.63	0.18-2.12	0.658
Alcoholismo	0.36	0.04-3.44	0.639
Embarazo no deseado	0.59	0.13-2.65	0.292

Al explorar la asociación potencial entre diferentes factores sociodemográficos, y actitudes hacia la maternidad con la presencia de depresión no se logró demostrar alguna asociación significativa al calcular la RM y el IC 95% (Tabla III).

■ COMENTARIO Y DISCUSIÓN

La adolescencia designa el periodo comprendido entre los 10 y los 14 años y se extiende hasta los 19 años de vida. Lo que lo caracteriza es la transformación profunda de la personalidad, con la adquisición de valores y de la propia individualidad. El embarazo en este periodo detiene el desarrollo psicológico de la adolescente de manera abrupta, impidiendo que se alcancen los logros de esta etapa de la vida.¹

En las adolescentes entrevistadas en este trabajo, el embarazo representa por una parte la posibilidad de eliminar la soledad, y por otra, el enojo y tristeza frente al abandono de la pareja, el abandono y rechazo de la familia, el cambio radical en la vida que imposibilita seguir "disfrutando su juventud", por tener que interrumpir sus estudios y abandonar sus metas,

por no sentirse "libres" y sí atadas a una responsabilidad omnipresente, por ser un acontecimiento no planeado, por pensar que era mejor abortarlo, por no ser el mejor momento de tener un hijo, e incluso sentimientos de culpa y vergüenza ya que al no haber cumplido con las normas sociales, no podrá tener una "familia bien" y un "esposo que la respete", "con un hijo ya nada es igual", "ya no tendré amigas que se quieran divertir conmigo porque ellas siguen siendo señoritas y yo, ya no".

El IDB es un instrumento confiable para identificar a las adolescentes embarazadas con un síndrome depresivo y comprende la evaluación de síntomas depresivos afecto-cognitivos en los primeros 14 apartados y de síntomas vegetativos-somáticos en los siete restantes.¹⁶ Debido a que las modificaciones fisiológicas inducidas por el embarazo pueden relacionarse a sintomatología somática se decidió evaluar por separado ambos aspectos, se encontró que en las adolescentes con valores por encima del punto de corte, el componente afectivo es dos veces superior en

relación al de aquellas con puntuaciones inferiores a 14 en donde predominaron los componentes somáticos.

No obstante, aun en los apartados referentes al componente físico, la severidad del síntoma fue mayor en las madres adolescentes con puntuación superior al punto de corte. La realización conjunta de una entrevista diagnóstica semiestructurada de acuerdo a las condiciones socioculturales particulares de cada población y aun entre subgrupos de la misma comunidad y ejecutada por profesionales con experiencia, permite identificar las condiciones que facilitan o exacerban los síntomas depresivos, por lo que se recomienda su empleo. En este estudio no se logró identificar algún factor dependiente de las características sociales y demográficas de las adolescentes asociado a la presencia de depresión.

Independientemente de sus causas, la frecuencia de depresión en nuestra muestra es muy alta, por lo que resulta fundamental la disponibilidad de los servicios de salud mental que permitan identificar oportunamente a las embarazadas con riesgo psicológico y de esta manera evitar o limitar el daño materno-infantil.

Buena parte de la solución está en las instituciones sociales, que pueden intervenir favorablemente ofreciendo capacitación a la adolescente embarazada que le permita intervenir en el mercado laboral en condiciones más favorables, posibilitando la continuidad en los estudios interrumpidos y a través del alivio de los sentimientos de culpa.

Se requiere facilitar al adolescente el acceso libre e irrestricto a la información, la educación y la preparación para una sexualidad responsable.

■ REFERENCIAS

1. United Nations Population Fund. UNFPA and adolescents. New York: UNFPA, 1997.
2. Welti C. *La fecundidad adolescente en México*. En: Muñoz H, ed. *Población y sociedad en México*. México: Porrúa-UNAM, 1992: 55-79.
3. Erikson EH. *Sociedad y adolescencia*. México: Siglo XXI, 1972.
4. De la Fuente R, Medina-Mora ME, Caraveo J. *Salud Mental en México*. México: Fondo de Cultura Económica, 1997: 135-47.
5. Roberts ER. *Epidemiological issues in measuring preventive effects*. En: Muñoz FR, ed. *Depression prevention*. Washington: Hemisphere Publishing Corporation, 1987: 45-75.
6. Díaz-Loving R, Pick de Weiss S, Andrade PP. *Relación de control, conducta sexual y anticonceptiva y embarazo adolescente*. *Psicología Social en México* 1989; II: 328-35.
7. Leventhal JM. *Can child maltreatment predicted during the perinatal period: evidence from longitudinal cohort studies?* *J Reproduct Infant Psychol* 1988; 6: 139-61.
8. Barnett B, Joffe A, Duggan AK, et al. *Depressive symptoms, stress, and social support in pregnant and postpartum adolescents*. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 64-9.
9. Koniak-Griffin D, Walker DS, de Traversay J. *Predictors of depression symptoms in pregnant adolescents*. *J Perinatol* 1996; 16: 69-76.
10. Aldana E, Atkin LC. *Depresión durante el embarazo adolescente*. *Perinatol Reprod Hum* 1997; 11: 184-9.
11. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. *An inventory for measuring depression*. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 53-63.
12. Suárez-Mendoza A, Cardiel MH, Caballero-Urbe C, Ortega-Soto H, Márquez-Marín M. *Measurement of depression in Mexican patients with rheumatoid arthritis: validity of the Beck depression inventory*. *Arthritis Care Res* 1997; 10: 194-9.
13. Torres-Castillo M, Hernández-Malpica E, Ortega-Soto HA. *Validez y reproductibilidad del inventario para depresión de Beck en un hospital de cardiología*. *Salud Mental* 1991; 14: 1-6.
14. Garduño-Espinosa J, Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. *Frecuencia de depresión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*. *Rev Invest Clin* 1998; 50: 287-91.
15. Moffic H, Paykel E. *Depression in medical inpatients*. *Brit J Psychiat* 1975; 126: 346-53.
16. Wilcox H, Field T, Prodromidis M, Scafidi F. *Correlations between the BDI and CES-D in a sample of adolescent mothers*. *Adolescence* 1998; 33: 565-74.

Relación entre el índice de masa corporal pregestacional y la composición corporal en el puerperio inmediato

■ Margarita Levario-Carrillo,¹ Sandra A. Reza-López,² Edith Tufiño-Olivares,¹ Miguel Robles-Silva,¹ Luz Helena Sanin,^{2,3} Dante Amato¹

■ RESUMEN

Con los objetivos de establecer la correlación entre el índice de masa corporal pregestacional y los parámetros de la composición corporal medidos por impedancia bioeléctrica (porcentaje de peso graso, masa de grasa y peso magro) y comparar la composición corporal de mujeres en el puerperio inmediato con mujeres sanas no embarazadas, se realizó un estudio transversal que incluyó 86 mujeres en puerperio fisiológico y 90 sanas no embarazadas, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Chihuahua, México con edad entre 16 y 40 años. Las variables consideradas fueron índice de masa corporal (IMC) pregestacional, porcentaje de grasa, masa de grasa, peso magro, agua total y biorresistencia. La composición corporal se midió por impedancia bioeléctrica (IBE) entre cuatro y 12 horas después del parto. El coeficiente de correlación entre IMC y porcentaje de grasa fue $r = 0.66$ ($p < 0.01$) y entre IMC y masa grasa fue $r = 0.74$ ($p < 0.01$). En mujeres no embarazadas el total de agua fue de 35.5 ± 5 L y en las mujeres del grupo en puerperio de $38.5 \pm$

5 L ($p < 0.01$). En conclusión, el IMC pregestacional es un predictor adecuado de la composición corporal en el puerperio. Sin embargo, no discrimina variables importantes como el agua corporal total, por lo cual quizá sea conveniente el uso de BIA para la vigilancia de la composición corporal durante el embarazo.

■ SUMMARY

To determine the correlation between pregestational body mass index and certain body composition parameters measured by bioelectric impedance (percentage of fat weight, fat mass, and lean weight) and to compare the body composition of women in immediate puerperal period with non-pregnant women, a cross sectional study was done including 86 women in physiologic puerperal period and 90 healthy non-pregnant women, from the Instituto Mexicano del Seguro Social, in Chihuahua, Mexico, aged 16 to 40 years old. The variables considered were the body mass index (BMI) before pregnancy, percentage of fat, fat mass, lean weight, total water and bio-resistance. Body composition was measured

by bioelectric impedance (BIO) from 4 to 12 hours after delivery. Correlation coefficient for BMI and percentage of fat was $r = 0.66$ ($p < 0.01$), and for BMI and fat mass, it was $r = 0.74$ ($p < 0.01$). In non-pregnant women the total water was 35.5 ± 5 L and in women in the immediate puerperal period 38.5 ± 5 L ($p < 0.01$). In conclusion, BMI before pregnancy is a suitable predictor for body composition in the puerperal period. However, it does not discriminate important variables such as total body water, so it may be convenient to use BIA for surveillance of body composition during pregnancy.

En la atención primaria a la mujer es importante la atención nutricia individualizada, desde antes de la concepción y durante el embarazo y el periodo de lactancia. La valoración del estado nutricional es el pilar para la vigilancia adecuada de la embarazada.¹

Un parámetro que refleja el estado nutricional en la mujer embarazada es el peso previo al embarazo, pues se ha observado relación entre peso materno menor de 45.4 kg y mayor probabilidad de bajo peso al nacer del producto.² El peso

¹Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica. Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional No. 1, Chihuahua, Chihuahua. ²Universidad Autónoma de Chihuahua. ³Instituto Nacional de Salud Pública

y la talla de la madre son factores condicionantes del tamaño final de la placenta, la cual determina el grado de nutrición disponible para el feto, ya que desempeña una función de transferencia de nutrientes según su grado de desarrollo.³ Se acepta que en una mujer bien alimentada y con suficientes reservas de grasa durante el embarazo, la reserva energética en el puerperio será adecuada para utilizarla entre 60 y 90 días después del parto.⁴ Se ha informado que existe correlación entre el peso pregestacional y el peso después del parto ($r = 0.79$, $p < 0.01$), lo que sugiere que el peso pregestacional es el predictor más importante del peso posterior al parto.⁵

El índice de masa corporal (IMC) se reconoce desde el siglo pasado como una medida de las proporciones del cuerpo⁶ y es el parámetro antropométrico más usado en estudios epidemiológicos y clínicos. Una de las razones para el uso de este índice es su presumible relación estrecha con la densidad del tejido, la cual a su vez se relaciona con la cantidad de grasa en tejidos corporales o adiposidad.⁷

Se considera a la impedancia bioeléctrica (IBE) como una herramienta útil para la estimación de la composición corporal, con ventajas para determinar algunos parámetros, ya que es un método no invasivo, de bajo costo y rápido, requiere entrenamiento mínimo y poca cooperación del paciente. Además permite estimar las proporciones de la grasa corporal, el agua y la masa magra.⁸

El uso de la IBE se basa en las propiedades de conductividad y dieléctricas de varios tejidos biológicos⁹ a varias frecuencias de corriente. El agua y los electrólitos son los principales elementos conductivos

del cuerpo. En contraste, la grasa y el hueso no lo son.¹⁰

Durante la gestación, este método se ha usado para estimar la composición corporal^{11,12} y para medir los cambios en los líquidos en los diferentes trimestres del embarazo.¹³

Los objetivos de este estudio fueron establecer la correlación entre el índice de masa corporal pregestacional y los parámetros de la composición corporal estimada por impedancia bioeléctrica (porcentaje de peso graso, masa de grasa y peso magro) y comparar la composición corporal de mujeres en el puerperio inmediato con la de un grupo de mujeres sanas no embarazadas.

■ PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal en derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en Chihuahua, México. Se incluyeron 176 mujeres entre 16 y 40 años de edad que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron aquellas con diagnóstico de diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipotiroidismo o hipertiroidismo o las que recibían tratamiento con progestágenos sintéticos combinados. El primer grupo fue de 86 mujeres en puerperio fisiológico y el segundo grupo de 90 en aparente buen estado de salud, no embarazadas y de la misma población de base que el grupo anterior. En ambos grupos se pidió a las pacientes cuatro horas de ayuno. Además, en el grupo de mujeres sanas se solicitó que no hubiesen realizado ejercicio o tomado bebidas con alcohol durante las 12 horas anteriores al estudio, el cual se realizó bajo condiciones similares en los dos grupos. En el grupo en puerperio

fisiológico, entre cuatro y 12 horas después del parto se midieron el peso y la estatura. Con la paciente en posición semi-Fowler con inclinación de 30°, se colocaron los electrodos en el dorso de la mano, en la parte distal del tercer metacarpiano, en la muñeca, en la parte anterior del tobillo y en la parte distal del segundo y tercer metatarsiano derechos.

La impedancia bioeléctrica se midió con un aparato marca *Body composition analyzer*, modelo 310. El rango de biorresistencia fue de 200 a 1 500 Ω , la resolución de la biorresistencia de 1 Ω . La corriente de la prueba fue 1 mA y la frecuencia de 50 kHz.

Las variables que se consideraron fueron peso, talla, IMC, y las obtenidas por IBE, porcentaje de la grasa, masa de grasa, peso magro, agua corporal total, porcentaje de agua del peso total, porcentaje de agua del peso magro y biorresistencia.

El comité local de investigación del Hospital de Ginecología y Obstetricia No. 15 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Chihuahua, Chihuahua aprobó el protocolo. El índice de masa corporal (IMC) pregestacional se calculó a partir del peso en kilogramos, dividido entre la estatura en metros elevada al cuadrado (kg/m^2), esta variable se obtuvo del expediente clínico. Los datos se capturaron en el programa Dbase III plus,¹⁴ para el análisis se utilizó el paquete estadístico STATA 5.0.¹⁵

Análisis estadístico

Se realizó análisis univariado para cada uno de los grupos con el fin de valorar la distribución de las variables y detectar valores extremos o influyentes, a continuación se realizó un análisis bivariado

estratificado por los valores del IMC,¹⁷ con el fin de establecer las diferencias de la composición corporal mediante análisis de varianza. Se hizo una prueba de tendencia para cada parámetro. Mediante regresión lineal simple se valoró la relación entre cada uno de los elementos de la composición corporal y el índice de masa corporal con el fin de establecer el mejor predictor. Dado lo asimétrico de la distribución del IMC se hizo necesaria una transformación logarítmica de las mediciones de este parámetro. Para determinar las diferencias en la composición corporal en los dos grupos de estudio se realizó un análisis de diferencia de medias, ajustando por edad. Se llevó a cabo un análisis de poder

con la muestra estudiada, mismo que fue de 99% para el primer objetivo y de 92% para el segundo.

■ RESULTADOS

Las características clínicas de las mujeres de los grupos estudiados se muestran en la Tabla I. Las pacientes con IMC pregestacional menor a 19.8 y las que antes de la gestación cursaron con sobrepeso u obesidad incrementaron menos peso (media = 11.3 y 10.1 kg respectivamente), que aquellas con IMC entre 19.9 y 26.0 (media 13.5 kg, $p < 0.01$).

Para describir la composición corporal en el puerperio inmediato se consideró conveniente referirla al índice de masa corporal pregestacional.¹⁷ En la tabla II se presen-

tan los parámetros de la misma. La composición corporal estuvo en estrecha relación con el índice de masa corporal pregestacional. Se observó incremento de la masa de grasa, el peso magro y el agua total de acuerdo al índice de masa corporal previo al embarazo ($p < 0.01$). La biorresistencia fue menor en pacientes en puerperio fisiológico inmediato ($407 \pm 57 \Omega$ OMEGA) que en el grupo de referencia ($506 \pm 66 \Omega$, $p < 0.01$).

La relación entre los parámetros de la composición corporal y el índice de masa corporal pregestacional fue significativa. La masa grasa fue el mejor predictor del IMC previo a la gestación ($r = 0.81$, $p < 0.01$, Tabla III).

En la tabla IV se observan las diferencias entre la composición corporal de las mujeres sanas no embarazadas y el grupo en el puerperio ajustadas por edad. El agua corporal total fue mayor en el grupo de pacientes en puerperio fisiológico (38.5 ± 5 L), que en las mujeres sanas (35.5 ± 5 L). El porcentaje de agua del peso total fue 58 ± 6 y $53 \pm 6\%$ y el porcentaje de agua de peso magro de 71 ± 5 y $69 \pm 4\%$, respectivamente ($p < 0.01$).

■ DISCUSIÓN

El índice de masa corporal pregestacional se ha considerado como el resultado del patrón genético de la mujer, su historia nutricia y la influencia del medio ambiente. Es un buen predictor tanto del estado de nutrición de la madre, como del peso al nacer del producto, por lo que se ha propuesto para sugerir el aumento de peso deseable durante el embarazo. Por tanto, son recomendables las determinaciones precisas del peso y la talla antes del embarazo.⁴

Tabla I

Características clínicas de las pacientes

Variable	Grupo en puerperio n = 86		Grupo de mujeres sanas n = 90	
	Media	D.E.*	Media	D.E.*
Edad	25	5	30	7
Talla	160	6	160	6
Peso†	60	9	66	12
IMC‡	24	3	26	4
Número de embarazos	2	1	2	1
Semanas de gestación	39	1	-	-

*Desviación estándar.

†El peso en el grupo de mujeres en puerperio fisiológico corresponde al peso pregestacional.

‡Índice de masa corporal (kg/m^2).

Tabla II

Composición corporal en el puerperio inmediato de acuerdo al índice de masa corporal pregestacional

IMC*	n	% grasa	Grasa (kg) media $\pm$ D.E.†	Peso magro (kg) media $\pm$ D.E.†	Agua (L) Media $\pm$ D.E.†
< 19.8	12	12 $\pm$ 4	7 $\pm$ 3	47 $\pm$ 5	34 $\pm$ 4
19.8-26	58	18 $\pm$ 4	12 $\pm$ 3	54 $\pm$ 5	34 $\pm$ 5
26.1-29	9	21 $\pm$ 3	16 $\pm$ 3	56 $\pm$ 5	44 $\pm$ 3
≥ 29.1	7	27 $\pm$ 3	22 $\pm$ 3	60 $\pm$ 5	42 $\pm$ 4

$p < 0.01$

*Índice de masa corporal (kg/m^2)

†Media $\pm$ desviación estándar

Tabla III

Relación entre el índice de masa corporal* y la composición corporal estimada por impedancia bioeléctrica

Variable	$\alpha^{\dagger}$	$\beta^{\ddagger}$	p	r^2
Grasa (%)	2.76	0.020	< 0.01	63.5
Grasa (kg)	2.85	0.023	< 0.01	77.6
Peso magro (kg)	2.56	0.012	< 0.01	26.7
Agua (L)	2.76	0.012	< 0.01	15.1

*Índice de masa corporal con transformación logarítmica.

[†]Constante.

[‡]Coefficiente de regresión.

Tabla IV

Composición corporal en mujeres sanas no embarazadas y mujeres en puerperio inmediato ajustada por edad

Variable	Grupo de mujeres sanas no embarazadas		Grupo de mujeres en puerperio inmediato		
	media ± D.E.		media ± D.E.		p
Grasa (%)	17.6	6	13.4	5	< 0.01
Grasa (kg)	9.9	6	7.4	5	< 0.01
Peso magro (kg)	46.7	6	50.9	6	< 0.01
Agua (L)	29.8	5	34.7	5	< 0.01

En este estudio se calculó el índice de masa corporal por datos registrados en el expediente clínico. Aunque las pacientes en ocasiones recuerdan su peso pregestacional en forma precisa, las que cursan con sobrepeso o con bajo peso tienden a recordar un peso más cercano al normal que el real. Por lo anterior, el peso pregestacional obtenido mediante interrogatorio al final del embarazo puede no ser muy confiable.¹⁻⁴

Los parámetros de la composición corporal que mostraron mejor correlación con el IMC fueron la masa de grasa, seguida del porcentaje de grasa. Se observó una correlación más débil con el peso magro y el agua corporal total.

Se consideró conveniente referir el análisis de composición corporal

al IMC pregestacional.¹⁷ El IMC se relaciona estrechamente con la composición corporal en el parto. Esta correlación se ha observado en otros estudios^{18,19} en los que se ha estimado la composición corporal durante la gestación con técnicas como la hidrodensitometría. Esta técnica, aunque se considera como estándar de referencia, requiere equipo especial y entrenamiento del personal que la realiza, así como la cooperación del paciente. El tiempo para su determinación es de 20 a 30 minutos.²⁰

La correlación entre IMC y el porcentaje de grasa estimado por IBE fue estudiada en mujeres sanas⁸ y se informa un coeficiente de determinación $r^2 = 0.55$, similar al que se obtuvo en este trabajo ($r^2 =$

0.51), a pesar de que tanto el tamaño de la muestra como el promedio de edad de las mujeres estudiadas es diferente.

El agua corporal total fue significativamente mayor en las mujeres en puerperio inmediato que en las mujeres sanas. Los volúmenes de agua que informamos son similares a los de otros estudios longitudinales durante el tercer trimestre de gestación.¹³⁻²¹

En conclusión, los datos obtenidos en este trabajo pueden ser de utilidad en la práctica clínica, ya que la determinación de la composición corporal en el puerperio inmediato por IBE, constituye una herramienta para conocer el estado de nutrición de la madre antes de la gestación, lo cual permite al médico hacer sugerencias sobre la alimentación para el periodo de lactancia. Además, el establecer valores de referencia de la composición corporal tanto en mujeres sanas como durante el puerperio permite diferenciar el aumento de peso causado por acumulación real de tejido y el producido por la retención de líquidos, datos que pueden ser de importancia clínica en algunas enfermedades como la preeclampsia y la eclampsia.²²

El IMC es un indicador del estado de nutrición de la madre. Sin embargo, no discrimina variables importantes durante el embarazo, como el agua corporal total, por lo cual quizá sea conveniente y práctico el uso de impedancia bioeléctrica antes y durante la gestación para el monitoreo y valoración acertada de la composición corporal.

■ REFERENCIAS

1. Suito C. *Valoración nutricional de la embarazada*. Clin Obstet Ginecol 1994; 3: 457-71.
2. Ize L. *Evaluación Nutricional*. En: Villazón AS y Arenas HM. *Nutrición enteral y parenteral*. 1a. ed., Méx., D.F., Editorial Panamericana, 1993: 49-54.
3. Mahan L, Arlin MT: Krause. *Nutrición y Dietoterapia*. México. Interamericana Mc Graw Hill, 1995. 153-5.
4. De Santiago S, Valdéz-Ramos R. *Evaluación del estado de nutrición de la mujer en edad reproductiva. Usos y limitaciones*. Ginec Obst Mex 1999; 67: 129-40.
5. Thorsdottir I, Birgisdottir B. *Different weight gain in women of normal weight before pregnancy: postpartum weight and birth weight*. Obstet Ginecol 1998; 92: 337-83.
6. Bayley KV, Ferro-Luzzi A. *Use of body mass index of adults in assessing individual and community nutritional status*. Bull WHO 1995; 73: 673-80.
7. Michels KB, Greenland S, Rosner BA. *Does body mass index adequately capture the relation of body composition and body size to health outcomes?* Am J Epidemiol 1998; 147: 167-72.
8. Rubenoff R. *Applications of bioelectrical impedance analysis for body composition to epidemiologic studies*. Am J Clin Nutr 1996; 64 (suppl): 459-62.
9. Foster KR, Lukaski HC. *Whole-body impedance: what does it measure*. Am J Clin Nutr 1996; 64(suppl): 388-96.
10. Segal K, Burastero S, Chun A, Coronel P, Pierson R, Wang J. *Estimation of extracellular and total body water by multiple-frequency bioelectrical-impedance measurement*. Am J Clin Nutr 1991; 54: 26-9.
11. Mele M, Castelli A. *Profili bioelettrici e stato nutrizionale materno: protocollo di un progetto multicentrico di misure di bioimpedenza in gravidanza*. Minerva Ginecologica, 1996; 48: 25-33.
12. Morai AA, Tavares GM, Pezzin AC, Moana AA, Galvao HP, Faintuch J. *Assessment of body composition in pregnant women at term*. Rev Assoc Med Brass 1997; 43: 109-13.
13. Van Loan MD, Kopp LE, King JC, Wong WW, Mayclin PL. *Fluid changes during pregnancy: use of bioimpedance spectroscopy*. J Appl Physiol 1995; 78: 1037-42.
14. IBM/MSDOS. *DbASE III Plus*. Ashton-Tate, 1984.
15. Stata Corp: *Stata Statistical software*. Release 5.0 College Station, Tx: Stata corporation 1997.
16. Liedtke RJ. *Principles of bioelectrical Impedance Analysis [serial online]* 1997 RJI Systems Publications [cited 1997, april 1] Computerized Educational Systems; 1997.
17. Abrams B. *Aumento de peso e ingestión energética durante el embarazo*. Clin Obstet y Ginecol 1994; 3: 474-84.
18. Lindsay CA, Huston L, Dmini S, Catalano P. *Longitudinal changes in the relationship between body mass index and percent body fat in pregnancy*. Obstet Ginecol 1997; 89: 377-82.
19. Lenderman S, Paxton A, Heymsfield S, Wang J, Thornton J, Pierson R. *Body fat and water changes during pregnancy in women with different body weight and weight gain*. Obstet Ginecol 1997; 90: 483-8.
20. Avila-Rosas H. *Evaluación del estado de nutrición*. En: Casanueva E, Kauffer-Horwitz M, Pérez-Lizaur A, Arroyo P. (Eds.) *Nutriología Médica*. Méx., D.F., Editorial Médica Panamericana 1995; 470-92.
21. Lukasky HC, Siders WA, Nielsen EJ, Hall CB. *Total body water in pregnancy assessment by using bioelectrical impedance*. Am J Clin Nutr 1994; 59: 578-85.
22. Pitkin R. *Nutrición en ginecoobstetricia*. Clin Obstet y Ginecol 1976; 3: 489-513.

Eficacia y seguridad de ciclopirox olamina en crema vaginal al 1% contra terconazol en crema vaginal al 0.8% en el tratamiento de candidiasis genital

■ Dr. Rafael G. Buitrón García Figueroa,¹ Dr. Luciano Saucedo,² Dr. Diógenes Ramírez Palacios,³ Dr. Fernando Cruz Talonia,¹ Dr. Raúl Romero Cabello¹

■ RESUMEN

Se efectuó un estudio multicéntrico comparativo, aleatorio, seleccionando 170 pacientes de 18 años o más, con diagnóstico clínico de candidiasis genital y con cultivo positivo a *Candida*, los cuales se asignaron aleatoriamente al tratamiento con ciclopirox olamina en crema vaginal al 1% (85 pacientes) o con terconazol en crema vaginal al 0.8% (85 pacientes) durante seis días, con el objeto de comparar la eficacia clínica, la eficacia fungicida y la seguridad de ambos tratamientos.

Los resultados de la eficacia mixta (clínica y micológica) para ciclopirox olamina fue de cura al final del tratamiento - día siete - en 48 pacientes (62.3%) y al seguimiento - día 21 - de 42 (55.30%) y la mejoría al final en 25 pacientes (32.5%) y en el seguimiento 21 (27.6%) y para terconazol fue de cura al final en 45 pacientes (61.6%) y al seguimiento en 39 (57.4%) y de mejoría al final en 23 (31.5%) y en el seguimiento, 22 (32.4%). Se concluye que ambos medicamentos son eficaces y seguros para el tratamiento de candidiasis genital.

Palabras clave: Ciclopirox olamina, Terconazol, Candidiasis genital, *Candida*

(Buitrón GFR, y col. Eficacia y seguridad de ciclopirox olamina en crema vaginal al 1% contra terconazol en crema vaginal al 0.8% en el tratamiento de candidiasis vaginal Ginec Obst Mex 2000;68: 154)

■ ABSTRACT

A multicenter randomized study was performed. One hundred and seventy patients were selected. The patients were 18 years and older. They presented signs and symptoms of genital candidiasis and had positive smear culture for Candida. Eighty five patients were assigned to receive Cicloprox olamine 1%, and eighty five patients were assigned to receive Terconazol 0.8%. The treatment lasted six days with the objective to compare the clinical and antifungal efficiency and safety with both treatments. The result of mixed efficiency (clinical and microbiology) for Cicloprox olamine was 48 cases (62.3%) at the end of the treatment were cured -day 7-; and at the continuation -day 21-42 of them had the same result (55.3%); improvement was seen at the end in 25 cases (32.5%) and at the continuation 21 cases had the same result (27.6%). For Terconazol the result was 45 cases (61.6%) were cured at the end of the treatment, and at the continua-

tion 39 had the same result (57.4%); improvement was seen at the end in 23 cases (31.5%) and at the continuation 22 cases had the same result (32.4%). We conclude that both treatments are effective and well tolerated for genital candidiasis treatment.

Key words. Ciclopirox olamine, Terconazol, genital candidiasis, *Candida*

(Buitrón GFR, et al. Ciclopirox olamine 1% cream versus terconazole 0.8% cream effectiveness and safety in genital candidiasis treatment, Ginec Obst Mex 2000;68: 154)

■ ANTECEDENTES

La micosis vaginal es una infección con una elevada prevalencia en la práctica ginecológica.

Se ha estimado que 75% de las mujeres la padecerán en alguna etapa de la vida, a pesar de lo cual no se le ha dado la importancia debida.

Su alta incidencia, la frecuente recurrencia de sus episodios y las posibles complicaciones a las que da lugar, ponen en peligro la relación normal de la pareja. Se ha descrito que el uso de tratamientos de uno a tres días, principalmente con imidazoles, puede eliminar a *C. albicans*, pero al mismo tiempo crear un desbalance en la flora vaginal que facilita el sobrecrecimiento de

¹Hospital General de México. ²Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" ISSSTE. ³Hospital de la Mujer SS

algunas especies diferentes a *C. albicans*, tal como *C. Tropicalis* y *C. glabrata*. Todos estos factores obligan a considerar seriamente esta patología y buscar tratamientos efectivos, con un amplio espectro de actividad antimicótica, con baja recurrencia y sin efectos o con mínimos efectos colaterales.

La ciclopirox olamina es un compuesto hidroxipiridona, 6-ciclohexil-1-hidroxi-4-metil-2(1H) piridona, no relacionado con los derivados de imidazol, de amplio espectro antimicótico y actividad bacteriostática. Inhibe la absorción y acumulación de los sustratos necesarios para el metabolismo y crecimiento del microorganismo.¹ Asimismo, se ha encontrado que la ciclopirox olamina inhibe la adhesión de *C. albicans* a la mucosa vaginal y bucal, evitando la colonización y subsecuente infección.²

También inhibe el ciclo celular en una fase temprana, inclusive antes de la fase en que actúan los inhibidores de actividad del DNA polimerasa alfa.³

El espectro antimicótico de la ciclopirox olamina incluye levaduras (*Candida spp* *Torulopsis spp* *Malassezia spp.*) mohos (*Aspergillus spp.* *Scapulariosis spp.*) y dermatofitos (*Microsporum spp.* *Trichophyton spp.* *Epidermophyton spp.*). La CMI para dermatofitos y levaduras se encuentra en el rango de 1-10 mg/L y para mohos de 10-20 mg/L. Estos resultados indican que el espectro de actividad de la ciclopirox olamina es de particular interés en el tratamiento de micosis cutáneas.⁴ En comparación con diversos antimicóticos en crema del grupo de los azoles, el ciclopirox y la ciclopirox olamina presentan una penetración y una actividad antimicótica (98%) e inhibitoria (93%)

más elevada que otros antimicóticos (50% o menor).⁵

Se ha demostrado la eficacia clínica y la tolerabilidad de la ciclopirox olamina (óvulos vaginales de 100 mg durante seis días comparándola contra clotrimazol (óvulos vaginales de 200 mg durante seis días) en pacientes con candidiasis genital. Se encontró una eficacia equivalente tanto clínica como micológica, sin observarse eventos adversos locales o sistémicos.⁶ Así mismo, en pacientes con candidiasis vaginal, se ha obtenido una marcada mejoría en 91% de pacientes tratadas con ciclopirox olamina contra 87.5% de pacientes tratadas con miconazol.⁷ En un estudio abierto con ciclopirox olamina, (óvulos vaginales de 100 mg/día por seis días), se obtuvieron cultivos negativos en 82.3% de los casos y un decremento significativo en la frecuencia e intensidad de los signos y síntomas. Solamente se presentó un evento adverso leve.⁸

Los efectos colaterales que se han presentado se limitan a reacciones locales caracterizadas por irritación, enrojecimiento, dolor, ardor o comezón.⁹ Estudios de farmacocinética en humanos han mostrado una baja absorción intravaginal, lo cual explica la buena tolerabilidad local y sistémica.¹⁰

El terconazol es un agente antimicótico perteneciente al grupo de los triazoles, el cual difiere estructural y funcionalmente de los imidazoles. Su mecanismo de acción básico es la inhibición del citocromo P-450 fúngico, en forma similar a los imidazoles. Sin embargo, debido a un átomo de nitrógeno adicional en el anillo triazol y una cadena lateral lipofílica; el terconazol establece una unión más estrecha con el citocromo fúngico.¹¹ El terco-

nazol ha sido utilizado en el tratamiento de pacientes con micosis vaginal y su eficacia clínica y seguridad han sido comprobadas en diversos estudios clínicos comparativos, encontrando una tasa de curación clínica entre 87.3% y 95% y una tasa de curación micológica de 76.9% a 91.1% después de 8-10 días posteriores al tratamiento.¹²

■ OBJETIVOS

Comparar la eficacia clínica, micológica, y seguridad de ciclopirox olamina en crema vaginal al 1% con la del terconazol en crema vaginal al 0.8% en el tratamiento de pacientes con candidiasis genital.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio multicéntrico, abierto, comparativo, con asignación aleatoria (1:1) con dos grupos de tratamiento en paralelo.

Se incluyeron 170 pacientes de tres centros hospitalarios, con edad igual o mayor a 18 años, con signos y síntomas de candidiasis genital con cultivo positivo a *Candida* - todas las muestras fueron procesadas en el mismo laboratorio - sin cervicovaginitis mixta, en buen estado clínico general, capaces de entender los objetivos y desarrollo del estudio y dispuestas a colaborar con el estudio.

Se excluyeron las pacientes menores de 18 años, con vulvovaginitis de origen bacteriano, hipersensibilidad a los fármacos en estudio o similares con terapia antimicrobiana o antimicótica intravaginal o sistémica, incluyendo espumas espermaticidas durante las dos semanas previas a su ingreso en el estudio, en mal estado clínico general, o con incapacidad para tolerar la medicación de prueba asignada, embarazadas o lactando, con deterioro conocido de

la función hepática o renal, inmunodeprimidas, inmunodeficientes o bajo terapia inmunosupresora, con alguna enfermedad subyacente rápidamente fatal o que afectara la evaluación de los resultados, que no colaboraran satisfactoriamente con el estudio, con tratamiento concomitante con otro antimicrobiano, con trastornos genitales, hemorragia anormal y pacientes que no hubieran firmado el consentimiento informado.

El estudio micológico se realizó de la siguiente forma: se tomaron muestras de la superficie de la mucosa vaginal, las cuales se procesaron en un examen directo en fresco y se observaron al microscopio para búsqueda de formas de *Candida*. De cada muestra se hicieron inoculaciones en medios de cultivo de Sabouraud dextrosa agar, que se incubaron por siete días, al término de los cuales se hicieron revisiones macroscópicas y microscópicas.

Las 170 pacientes se asignaron aleatoriamente a alguno de los dos grupos de tratamiento (85 ciclopirox olamina y 85 terconazol), indicándoles se lo administraran por vía vaginal al acostarse, el día de la inclusión al estudio o al día siguiente, cada 24 horas durante seis días consecutivos.

El seguimiento se realizó al final del tratamiento (siete días) y a los 21 días, en ambos casos se realizó examen ginecológico, evaluación de la respuesta clínica y terapéutica, de la seguridad y del cumplimiento con el tratamiento.

La eficacia primaria se evaluó con la respuesta clínica de las pacientes evaluadas al final del tratamiento, secundariamente la respuesta terapéutica.

La seguridad se evaluó de acuerdo a los eventos adversos que

presentaron las pacientes durante el tratamiento y en el periodo de seguimiento.

Se requirieron al menos dos evaluaciones clínicas y microbiológicas (antes y después del tratamiento), para poder ser consideradas en el análisis de eficacia y seguridad para ambos fármacos.

Los parámetros para evaluar la eficacia clínica fueron: curación: desaparición de los signos y síntomas; mejoría: algún signo o síntoma presente, con una clara mejoría; pobre mejoría: algunos signos y síntomas presentes, pobre mejoría; no satisfactoria: signos y síntomas sin cambio o bien con exacerbación; no evaluable: presentó violaciones al protocolo.

Cada paciente fue reevaluada dos semanas después de la visita final del tratamiento, con los mismos criterios.

Los criterios de eficacia terapéutica fueron: cura terapéutica: erradicación del patógeno aislado; no satisfactoria: sin erradicación del patógeno aislado; no evaluable: violación al protocolo (ej. Falta de muestra basal o final).

Todas las pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación de estudio fueron evaluadas para seguridad. Los eventos adversos fueron registrados desde el momento en que fue administrada la primera dosis de la medicación de estudio hasta la visita de seguimiento.

Métodos de evaluación

Se consideraron los siguientes: historia médica, examen ginecológico (signos: eritema, edema, leucorrea y escoriaciones y síntomas: prurito y dispareunia). Parámetros micológicos: microscopía directa, cultivo micológico (la muestra del sitio de la infección se cultivó en Sabouraud/Dextrosa/

Agar, incubando durante siete días).

Se cumplieron los requisitos éticos y legales de conformidad con las recomendaciones de la Declaración de Helsinki, enmendada en Hong Kong en 1989, y las regulaciones locales.

■ RESULTADOS

Se incluyeron en total 170 mujeres con diagnóstico de cervicovaginitis y vulvovaginitis (90.6%) y sólo en la minoría vaginitis (9.4%). La edad promedio de las pacientes fue de 35.96 (± 9.8 DE.), 97.6% eran de raza mestiza y 2.4% caucásica. Del total de las mujeres incluidas en el estudio únicamente 13.5% (23) tenían probabilidades de embarazo, y 61.45% (104) utilizaban algún método anticonceptivo.

El estudio micológico antes del tratamiento demostró la presencia de *Candida*, con diferencia entre las especies, ya que se aisló *C. albicans* en 71.9% de los casos, seguidos por *C. glabrata* (11.80%), *C. tropicalis* (7.87%), *C. krusei* (3.93%), *C. parasilopsis* (2.25%), *C. stellatoidea* (1.12%), en un caso se aisló *C. pseudotropicalis* y en uno más no se pudo determinar la especie (Tabla I).

De las 170 pacientes incluidas sólo 151 fueron evaluables, distri-

Tabla I

Distribución de las especies del género *Candida* aisladas en la población estudiada

Microorganismo	Frecuencia	Porcentaje
<i>Candida albicans</i>	128	71.91
<i>Candida glabrata</i>	21	11.80
<i>Candida tropicalis</i>	14	7.87
<i>Candida krusei</i>	7	3.93
<i>Candida parasilopsis</i>	4	2.25
<i>Candida stellatoidea</i>	2	1.12
<i>Candida pseudotropicalis</i>	1	0.56
<i>Candida sp</i>	1	0.56

Tabla II

Evaluación ginecológica antes y después del tratamiento en cada uno de los grupos en estudio

Signos Síntomas	Evaluación basal		Evaluación (6 días) final		Seguimiento (21 días)	
	Ciclopirox olamina Frecuencia (%)	Terconazol Frecuencia (%)	Ciclopirox olamina Frecuencia (%)	Terconazol Frecuencia (%)	Ciclopirox olamina Frecuencia (%)	Terconazol Frecuencia (%)
Prurito	77 (90.6)	78 (81.7)	17 (21.6)	16 (20.1)	22 (27.6)	17 (22.3)
Eritema	66 (77.6)	61 (71.8)	5 (6.3)	5 (6.3)	13 (16.3)	4 (5.3)
Leucorrea	81 (95.3)	83 (97.7)	13 (16.4)	14 (17.6)	24 (30.1)	16 (21)
Edema	52 (61.27)	46 (54.1)	2 (2.5)	0 (0)	5 (6.3)	0 (0)
Escoriaciones	31 (37)	21 (25)	2 (2.5)	1 (1.3)	4 (5.1)	0 (0)
Dispareunia	57 (68.7)	43 (51.8)	2 (3.3)	1 (1.7)	10 (12.8)	6 (8.2)

buidas 78 en el grupo de ciclopirox olamina y 73 para el grupo de terconazol.

Las manifestaciones clínicas que presentaron las pacientes antes, durante y posterior al tratamiento con ciclopirox olamina y terconazol, se pueden observar en la Tabla II.

En relación con seguridad, sólo una paciente presentó un evento adverso, la cual pertenecía al grupo de terconazol, descrito como distensión abdominal y sangrado vaginal, la paciente tenía antecedentes de infección por papiloma virus humano, tampoco se estableció una relación causal con el fármaco.

Los resultados observados en el examen en fresco muestran para los grupos en estudio que la identificación microscópica de *Candida* antes del tratamiento fue al 100% en todos los casos. Al final del tratamiento (siete días) se identificó al microorganismo en 49.40% (38/78 casos) en el grupo de ciclopirox, y 41.10% (30/73 casos) en el grupo tratado con terconazol, a los 21 días la observación microscópica fue de

48.70% (37/78) y 36.80% (25/73), respectivamente para los grupos de ciclopirox y terconazol (Tabla III).

Los resultados del estudio estadístico se muestran en las tablas IV y V, en la primera se presenta la

distribución de las calificaciones para ambos grupos, y el valor de chi-cuadrada para la comparación de la eficacia clínica entre ciclopirox olamina y terconazol, para la visita final y la visita de

Tabla III

Resultados del examen directo en fresco, realizado a las pacientes durante el estudio

Ciclopirox olamina	Inicio	Final	Seguimiento
Positivo	85 (100)	38 (49.4)	39 (50)
Negativo	0	39 (50.6)	39 (50)
Terconazol			
Positivo	84 (98.8)	34 (43.6)	28 (37.3)
Negativo	1 (1.2)	44 (56.4)	47 (62.7)

Tabla IV

Evaluación comparativa de la eficacia clínica entre los dos medicamentos en estudio

Eficacia clínica	Ciclopirox olamina		Terconazol	
	Final N(%)	Seguimiento N(%)	Final N(%)	Seguimiento N(%)
Cura	54 (70.1)	49 (64.4)	47 (64.4)	42 (61.8)
Mejoría	21 (27.3)	23 (31.5)	23 (31.5)	22 (32.4)
Pobre mejoría	2 (2.6)	3 (4.1)	3 (4.1)	4 (5.9)
No satisfactoria	0	2 (2.6)	0	0
No evaluable	0	0	0	0

Tabla V

Evaluación micológica comparativa entre los dos medicamentos en estudio

Eficacia fungicida	Ciclopirox olamina		Terconazol	
	Final N(%)	Seguimiento N(%)	Final N(%)	Seguimiento N(%)
Cura	52 (67.5)	50 (64.9)	63 (86.3)	50 (73.5)
No satisfactoria	25 (32.5)	26 (33.8)	10 (13.7)	18 (26.5)
No evaluable	0	01 (1.30)	0	0

Tabla VI

Estudio estadístico comparativo de los resultados obtenidos entre los dos medicamentos en estudio

Eficacia mixta	Ciclopirox olamina		Terconazol	
	Final N(%)	Seguimiento N(%)	Final N(%)	Seguimiento N(%)
Cura	48 (62.3)	42 (55.3)	45 (61.6)	39 (57.4)
Mejoría	25 (32.5)	21 (27.6)	23 (31.5)	22 (32.4)
Pobre mejoría	4 (5.2)	9 (11.8)	5 (6.8)	7 (10.3)
No satisfactoria	0	4 (5.3)	0	0
No evaluable	0	0	0	0

seguimiento, encontrándose que no hay diferencia significativa ($p = 0.715$ y $p = 0.292$, respectivamente). La tabla V muestra la distribución de las calificaciones para ambos grupos, y el valor de chi-cuadrada para la comparación de la eficacia terapéutica entre ciclopirox olamina y terconazol, la cual estadísticamente demuestra que para la visita final hay una diferencia significativa ($p = 0.007$), no así en los resultados a los 21 días, donde no se encuentra diferencia significativa ($p = 0.386$).

La integración de resultados micológicos y clínicos se presenta en la tabla VI, donde estadísticamente las calificaciones para ambos grupos y el valor de chi-cuadrada para la comparación de

la eficacia mixta entre ciclopirox olamina y terconazol, no demuestran diferencias significativas en la visita final de tratamiento al séptimo día, y en la visita de seguimiento al día 21. ($p = 0.912$ y $p = 0.267$, respectivamente).

■ DISCUSIÓN

Ciclopirox olamina, compuesto no relacionado con productos imidazólicos que ha demostrado en estudios *in vitro* y en algunas evaluaciones clínicas, que tiene acción antimicótica de importancia, demostró en el presente estudio comparativo frente a terconazol que efectivamente tiene acción contra el género *Candida* en casos de candidiasis genital femenina, con resultados de

eficacia terapéutica muy similares.^{13,14}

A diferencia de otros productos de uso tópico intravaginal para el tratamiento de la candidiasis genital, en el caso de ciclopirox olamina no se cuenta con datos obtenidos en estudios en nuestro medio, por lo cual el presente trabajo aporta la experiencia de la aplicación de este producto en pacientes nacionales. Los resultados finales y la integración de datos y evaluaciones estadísticas, demuestran que el producto en estudio es similar al terconazol, que se utilizó como comparativo, y cuya aplicación, en nuestra experiencia, se conoce muy bien desde hace años. Nuestra investigación deja como resultado final que un producto de acción antimicótica no aplicado en nuestro medio tiene una eficacia terapéutica similar a los de otros medicamentos en uso y que no induce efectos secundarios, por lo que podemos considerar como una opción terapéutica actual para el tratamiento de la candidiasis vaginal.

■ CONCLUSIONES

La ciclopirox olamina es una hidroxipiridona, 6-ciclohexil-1-hidroximetil-2(1H), que ha demostrado tener un espectro antimicótico amplio y que en el presente estudio se demostró que su eficacia para el tratamiento de candidiasis genital en pacientes femeninas fue similar a la de otro producto de uso frecuente, además de que no se presentó efecto adverso alguno. Concluimos que ciclopirox olamina es una alternativa que se debe incluir para el tratamiento de esta patología.

■ REFERENCIAS

1. Briscik E, Trevisan G. *Ciclopirox olamine in cutaneous mycoses in childhood*. *Minerva Pediatr* 1988; 40(3): 183-5.
2. Braga PC, Dal-Sasso M, Maci S, Piatti G, Dannhorn DR, Bohn M. *Inhibition of Candida albicans adhesiveness to human buccal and vaginal cells by sub-inhibitory concentrations of rilopirox*. *Arzneimittelforschung* 1995; 45(1): 84-7.
3. Hoffman BD, Hanauske-Abel HM, Flint A, Lalande M. *A new class of reversible cell cycle inhibitors*. *Cytometry* 1991; 12(1): 26-32.
4. Gourdard M, Regli P, Lubrano N. *In vitro antifungal spectrum of ciclopiroxolamine*. *Pathol Biol Paris* 1989; 37(5 Pt 2): 621-3.
5. Hanel H, Raether W, Dittmar W. *Evaluation of fungicidal action in vitro and in a skin model considering the influence of penetration kinetics of various standard antimycotics*. *Ann-N-Y-Acad Sci* 1988; 544: 329-37.
6. Giannoni M, Pollastro M, Jacobellis M. *A clinical study of cyclopyroxolamine versus terconazole in the treatment of mycotic vulvovaginitis*. *Minerva Med* 1990; 81(7-8): 555-9.
7. Wajnberg M, Wajnberg A. *A comparative double blind trial with vaginal creams of cyclopyroxolamine and miconazole in vulvovaginal candidosis (author's transl)*. *Mykosen* 1981; 24(12): 721-30.
8. Bucciero A, Molteni E, Molteni B, Mariani W, Jacobellis M. *Ciclopiroxolamine in the topical treatment of vaginal mycoses*. *Minerva Ginecol* 1989; 41(6): 283-6.
9. Jue SG, Dawson GW, Brogden RN. *Ciclopirox olamine 1% cream. A preliminary review of its antimicrobial activity and the therapeutic use*. *Drugs*. 1985; 29(4): 330-41.
10. Coppi G, Silingardi S, Girardello R, De-Aloysio D, Manzardo S. *Pharmacokinetics of ciclopirox olamine after vaginal application to rabbits and patients*. *J Chemother* 1993; 5(5): 302-6.
11. Cauwenbergh G, Vanden Bossche H. *Terconazole. Pharmacology of a new antimycotic agent*. *J Reprod Med* 1989; 34(8 Suppl): 588-92.
12. Thomason JL. *Clinical evaluation of terconazole. United States experience*. *J Reprod Med* 1989; 34(8 Suppl): 597-601.

Influencia de la administración de anticonceptivos orales sobre la frecuencia de receptor estrogénico y neoplasia intraepitelial cervical

■ QFB E. Lucía Salazar,¹ Dra. Hilda Contreras,² Dr. José L. González³

■ RESUMEN

Se realizó un estudio en 56 pacientes sexualmente activas que presentaban algún grado de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). A cada una de las pacientes se les aplicó un cuestionario general por medio del cual pudimos conocer su historia sexual-reproductiva. El grupo en estudio estuvo constituido por 29 pacientes con uso de anticonceptivos orales (AO) y 27 pacientes consideradas como control, por no haber utilizado nunca este tipo de planificación familiar. A cada una de las pacientes se les realizó una valoración colposcópica, durante la cual se tomó una parte de la lesión para estudio histopatológico y la otra para valoración del receptor estrogénico (RE) presente. Se encontró que la frecuencia de RE en el tejido neoplásico de las pacientes con uso de anticonceptivos (CAO) no es estadísticamente significativa ($P > 0.05$), con respecto a las pacientes sin uso de anticonceptivos (SAO). De la misma manera, cuando se analizaron otros factores de riesgo como inicio de vida sexual activa, edad de la primera gesta, número de compañeros sexuales y número de gestas, se encontraron constantemente no significativos ($P > 0.05$) cuando se

compararon las medias de ambos grupos. Por medio de este estudio, no hemos encontrado ninguna evidencia clara de alguna relación etiológica entre el uso de anticonceptivos orales y neoplasia intraepitelial cervical, sin embargo, se observa que la estimulación sobre la producción de RE en las etapas tempranas es evidente, probablemente por el estímulo estrogénico de procedencia exógena.

(Salazar L, y col. Influencia de la administración de anticonceptivos orales sobre la frecuencia de receptor estrogénico y neoplasia intraepitelial cervical. Ginec Obst Mex 2000; 68: 160)

■ ABSTRACT

A study of 56 sexual active women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN) was conducted in Mexico City, to determine whether the risk for this condition is altered by using oral contraceptives. Responses of a standardized questionnaire compared 29 patients under oral contraceptive (OC) treatment and 27 control subjects selected from the same screening program, though which the cases were detected. Estrogen receptor (ER) levels were determined in each hyperplastic tissue. The ER frequency was approximately the same in women under oral contra-

ceptive (OC) treatment and in women without it. ($P > 0.05$). Among other risk factors, first intercourse at an early age, first pregnancy age, number of pregnancies and multiple sexual partners were consistently no significant ($p > 0.05$) when both groups were compared. In this study, we have found no evidence of an etiologic relationship between neither oral contraceptive usage or non usage and CIN.

(Salazar L, et al. Influence of Oral contraceptive use on estrogen receptor frequency and intraepithelial cervix neoplasia. Ginec Obst Mex 2000; 68: 160)

■ INTRODUCCIÓN

Actualmente se conoce que el cáncer es un problema que se origina y atraviesa por varias etapas como son: daño a nivel genético,¹ transformación celular, desregulación de la proliferación y metástasis. Es una enfermedad que hasta nuestros días no es completamente curable, pues se trata de un problema multifactorial donde se encuentran involucrados varios eventos y factores como: mutaciones, deleciones, translocaciones, aberraciones cromosómicas, activación de oncogenes, virus (como el virus del papiloma humano VPH),^{2,5} factores

Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, Hospital de Ginecología y Obstetricia "Luis Castelazo Ayala", Clínica de Colposcopia y patología del tracto genital inferior, Hospital "Luis Castelazo Ayala", IMSS, México, D.F.

¹Investigador Nacional. ²Médico en Adiestramiento en Colposcopia. ³Coordinador del Servicio de Colposcopia.

químicos,⁶ luz ultravioleta, rayos x, radiaciones de alta frecuencia y cósmica, tabaquismo,⁷ tipo de alimentación,⁸ fallas en los mecanismos de reparación génica, baja supresión inmunológica y otros factores que aún no están bien entendidos.

Algunos tipos de cáncer pueden ser curables, como es el caso del cáncer de mama, el cual al tener una oportuna detección podría tener curación. Para este efecto, los mecanismos de desregulación o cambio deben ser perfectamente conocidos. Para ello, la biología celular y molecular^{1,4,9,10} junto con la medicina y la química, han dado grandes aportaciones, entendiéndose más ampliamente los mecanismos celulares, moleculares y factores químicos que provocan que una célula se haga cancerosa. Actualmente se estudian a la comunicación celular y activación de genes, como eventos clave que intervienen en los procesos de carcinogénesis.

Con respecto al cáncer cervicouterino (CaCU) es la neoplasia ginecológica más frecuente en México, con alta morbilidad y mortalidad. En 1990 se registró una tasa de mortalidad de 5.27 por cada 100,000 habitantes, cifra que se incrementa cada vez más ya que en 1997 se informaron 130,000 casos de CaCU en la República Mexicana.¹¹

Así mismo la detección de lesiones precursoras, neoplasia intraepitelial cervical (NIC) y datos de infección por VPH han ido en aumento.¹²

El papiloma es un virus pequeño de DNA que induce a una variedad de lesiones epiteliales proliferativas, conociéndose actualmente que la infección de este tipo se transmite por contacto sexual, aunque se desconoce a la fecha el mecanismo exacto de interacción

virus-célula huésped. Los VPH considerados de alto riesgo para producir este tipo de lesiones son los tipos: 16, 18, 31, 33 y 35.⁴

El curso natural de las lesiones precursoras es variable, ya que podría observarse la regresión espontánea de la lesión proliferativa o presentarse la transformación, dando lugar a un estado más avanzado.

Dentro de los principales factores de riesgo se encuentran: tabaquismo, nivel socioeconómico bajo, múltiples compañeros sexuales, inicio de vida sexual activa y paridad tempranas.^{13,14}

El uso de anticonceptivos orales (AO), es considerado actualmente como otro factor de riesgo, ya que se sugiere que tiene implicaciones en el desarrollo de la NIC.^{15,16}

El objetivo del presente estudio fue conocer la influencia que tiene la administración de AO en pacientes con diagnóstico de NIC en cualquiera de sus tres grados, correlacionando factores de riesgo con la frecuencia que presentan los receptores estrogénicos (RE), en los diferentes grados de neoplasia.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, transversal y comparativo en donde se seleccionaron 56 pacientes con problemas de NIC en cualquiera de sus tres grados (NIC I, II o III) que acudieron al servicio de Colposcopia del Hospital de Gineco-Obstetricia: "Luis Castelazo Ayala" del IMSS. Se incluyeron en el estudio a pacientes en edad reproductiva, normorreicas, que hubieran ingerido AO durante más de dos años y en ausencia de ellos un año antes de iniciado este estudio, se seleccionaron como normales aquellas pacientes que nunca los hubieran ingerido, siendo referidas

por anomalía cervical detectada por Papanicolaou y corroborada por colposcopia y citología cervical.

Durante este estudio se incluyeron las siguientes variables: edad, inicio de vida sexual activa, número de embarazos, edad al primer embarazo, número de compañeros sexuales. No se incluyeron en el estudio las pacientes que presentaban alteraciones menstruales, amenorrea de cualquier etiología o que se les hubiera administrado AO por menos de dos años.

Durante la exploración colposcópica, se tomó una parte de la lesión cervical para estudio histopatológico y otra para valoración de receptores a estradiol (RE). Una vez confirmado el diagnóstico histopatológico de NIC se procedió a clasificar a las pacientes en dos grupos: con uso de anticonceptivos orales (CAO) y sin uso de anticonceptivos orales (SAO), con base en las siguientes características:

1. Grupo sin uso de anticonceptivos orales (SAO). Mujeres en edad reproductiva (15-45 años), normorreicas que nunca hayan utilizado AO como método de planificación familiar, y con diagnóstico definitivo de NIC en cualquiera de sus tres grados.
2. Grupo con uso de anticonceptivos orales (CAO). Mujeres en edad reproductiva (15-45 años), normorreicas, que hayan utilizado como método de planificación familiar hormonales orales combinados del sector salud, durante más de dos años y con diagnóstico definitivo de NIC en cualquiera de sus tres grados.

Cuantificación de receptores a estradiol

El tejido neoplásico se homogeneizó en un buffer que contenía 0.875 mL de buffer TETG (Tris-HCl

10nM, EDTA 1.5nM, Tioglicerol 10nM, Glicerol 10% a pH 7.4) y 1.625 mL de buffer TETG-KCl (10 mL de buffer TETG adicionados de 600 mg de KCl a pH 8.5) en una proporción de 1.5 (p/v). El homogeneizado se sometió a ultracentrifugación a 105,000 xg durante 60 minutos, empleando un rotor T65. Se incubaron alícuotas de 100 (L de citosol total (La citosol/nucleosol) en cantidades crecientes de estradiol-³H (0.25-1.0 nM). La unión inespecífica se obtuvo agregando a otra serie de tubos un exceso de 200 veces la concentración de dietilstilbestrol (DES). Las incubaciones se realizaron durante 18 horas a 4°C, por duplicado. Las fracciones libre y unida se separaron por la técnica de carbón cubierto con dextrán a 0.25%.^{17,18} El número de sitios de unión se determinó por el método de Scatchard.¹⁹

Análisis estadístico

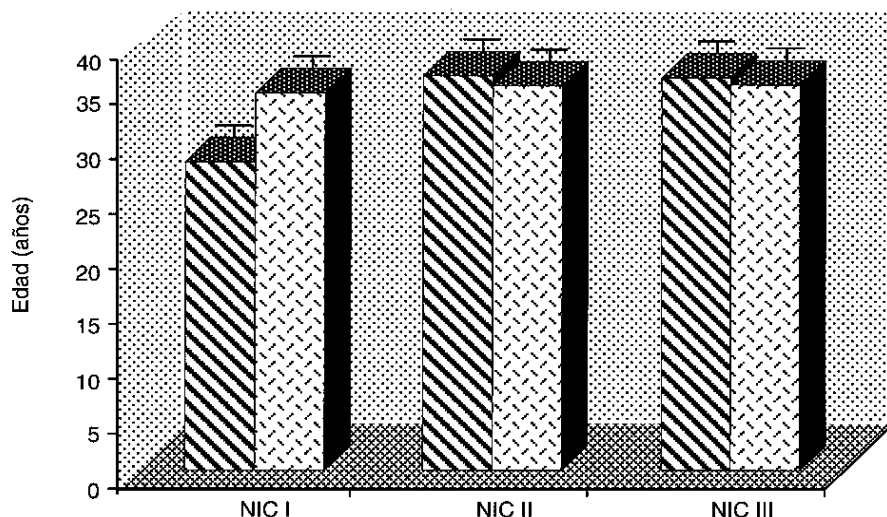
Se realizó el sesgo y la curtosis en cada variable para determinar si eran o no paramétricas. Las diferencias entre grupos y variables se determinaron con la prueba U de Mann-Whitney y las diferencias entre las variables con el grado de NIC, por análisis de correlación simple.

■ RESULTADOS

De los 56 casos estudiados, 29 (51.78%) correspondieron a pacientes CAO y los 27 restantes (48.21%), a pacientes que nunca utilizaron este método de planificación familiar (SAO).

Con respecto al grado de neoplasia que presentaban, la distribución fue la siguiente: de las 29 pacientes CAO estudiadas, 31% (n = 9) correspondió a NIC grado I, 44.8% (n = 13) a grado II y 24.1% (n = 7) a grado III. De las pacientes SAO (n = 27),

Figura 1



Edad de las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical, sin  y con  administración de anticonceptivos orales (media ± SD).

40.7% (n = 11) correspondió a NIC grado I, 22.2% (n = 6) a grado II y 37.0% (n = 10) a grado III.

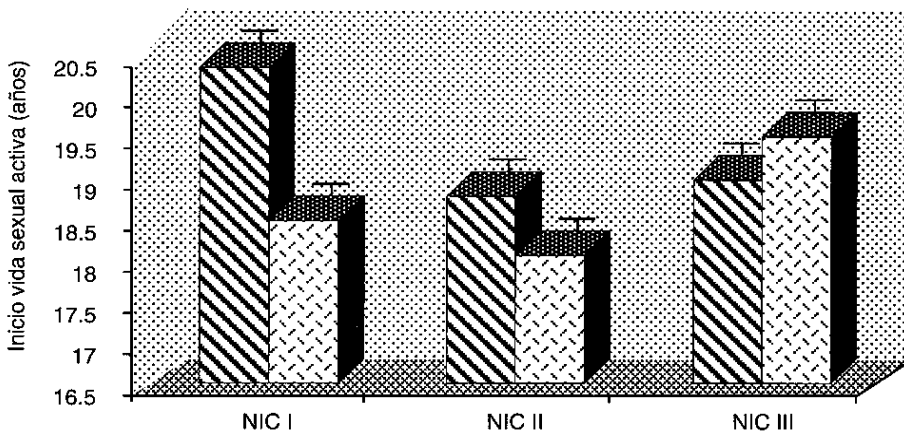
La edad media ± SD para cada uno de los grupos fue: CAO, 36.73 ± 6.97 años y SAO, 34.90 ± 6.65 años, encontrándose las pacientes entre los rangos de 23 a 49 años, respectivamente. Con respecto a

este parámetro, no se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos (p = 0.06) (Figura 1).

Estudio de los riesgos

Con respecto al inicio de vida sexual activa, la edad media ± SD para cada uno de los grupos fue: pacientes CAO, 18.8 ± 3.8 años y

Figura 2



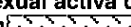
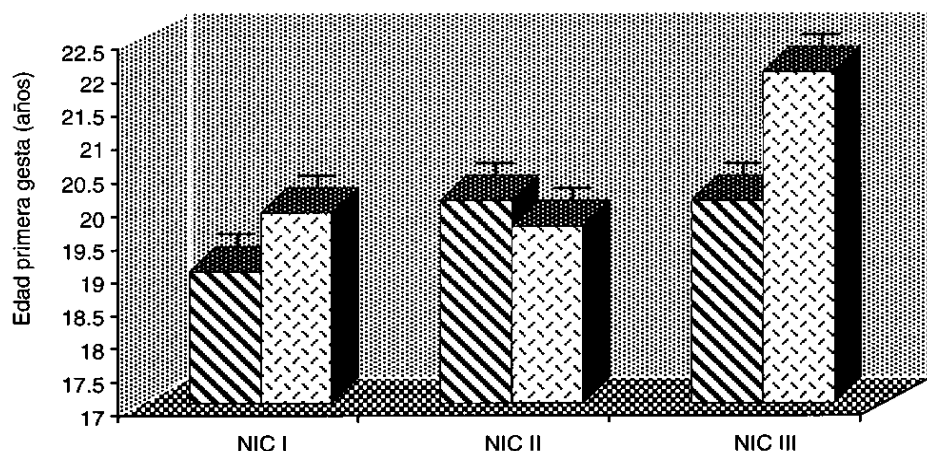
Edad de inicio de vida sexual activa de las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical, sin  y con  administración de anticonceptivos orales (media ± SD).

Figura 3



Edad de primera gesta de las pacientes con neoplasia intraepitelial cervical, sin y con administración de anticonceptivos orales (media ± SD).

pacientes SAO, 19.4 ± 3.2 años con un mínimo y un máximo de 14 a 30 años y 13 a 31 años, respectivamente (Figura 2). El estudio estadístico mostró que sí existe significancia entre el inicio de vida sexual activa y la concentración de RE en las pacientes CAO ($P < 0.05$), sin embargo, no fue así para el otro grupo de pacientes (SAO: $P = 0.08$).

La edad media $\pm$ SD de la primera gesta se encontró en las pacientes CAO a los 20.7 ± 4.3 años y en pacientes SAO a los 19.6 ± 5.1 años, entre los rangos de 15 a 31 años y 14 a 29 años, respectivamente. El 17.3% ($n = 5$) de las pacientes CAO y 25.9% ($n = 7$) de las pacientes SAO correspondieron a menores de 18 años, predominando los grados I y II (Figura 3).

En cuanto al número de gestaciones, la media $\pm$ SD para los casos CAO fue de 3.1 ± 1.6 y para los casos SAO fue de 3.2 ± 1.8 , entre los rangos de 1 - 8 y de 0 a 7, respectivamente. El 41.3% ($n = 12$) y 25.9% ($n = 7$) respectivamente, correspondió a mujeres que habían tenido más de tres embarazos, grupo que coincidió con la presen-

cia de los grados II y III. El estudio estadístico mostró que no existe ninguna significancia entre el número de gestaciones y la concentración de RE, independientemente de que hayan o no ingerido anticonceptivos orales (CAO: $p = 0.10$ y SAO: $p = 0.48$).

Con respecto a la frecuencia de RE positivo encontrado en el tejido de las pacientes con diferentes grados de NIC, se observa que es mayor en los casos con neoplasia intraepitelial cervical leve (NIC I) y neoplasia intraepitelial moderada (NIC II) en ambos grupos, es decir, con y sin administración de AO (Tabla I).

En cuanto a las concentraciones encontradas para este receptor, se

observa que los valores más altos corresponden a los grupos NIC I y NIC II, así como los valores más bajos y negativos se encontraron en tejidos con NIC III, ya que únicamente 1.7% de los tejidos con este grado de neoplasia presentaron positividad para este receptor.

■ COMENTARIO

El efecto de la administración de AO como factor de riesgo para el desarrollo de la NIC en cualquiera de sus tres grados no muestra influencia definitiva, ya que los factores de riesgo estudiados conjuntamente con el uso de AO en su mayoría, no presentan significancia estadística, sin embargo, en el aspecto bioquímico valorado se observa que sí existen diferencias estadísticas, específicamente sobre los primeros estadios de la NIC, los RE cuantificados en los tejidos con neoplasia leve (NIC) se encuentran claramente aumentados en las pacientes CAO, así como la frecuencia de los mismos, por lo que se sugiere que la presencia de esteroides exógenos en un tejido blanco como es el cérvix, podría funcionar como activador sobre una célula normal provocado una displasia que pudiera llegar a la malignidad.

Cada célula presenta en su genoma la información necesaria para dar lugar a la expresión de una

Tabla I

Frecuencia de receptor estrogénico positivo y negativo en pacientes con diferentes grados de neoplasia, con y sin administración de anticonceptivos orales

Grado de NIC	SAO/RE (+)	SAO/RE (-)	CAO/RE (+)	CAO/RE (-)
NIC I	7/11 (63.6)	4/11 (36.3)	7/9 (77.7)	2/9 (22.2)
NIC II	3/6 (50.0)	3/6 (50.0)	8/13 (61.5)	5/13 (38.5)
NIC III	1/10 (10.0)	9/10 (90.0)	0/7 (0.0)	7/7 (100)

El número entre paréntesis corresponde al porcentaje de los casos estudiados.

gran variedad de moléculas de naturaleza proteica, que en su conjunto y de manera coordinada participan en la comunicación tanto intercelular como intracelular; alteraciones en estos procesos de comunicación y regulación génica llevarían a la célula a la muerte o a procesos de carcinogénesis.

Desde el punto de vista endócrino sabemos que las hormonas son sustancias orgánicas producidas en cantidades muy pequeñas por células específicas las cuales, secretadas al torrente sanguíneo, circulan y se desplazan para producir un efecto biológico. Están involucradas en la transmisión de la información entre órganos y células, además de desem-

peñar funciones en la integración secuencial y sostenida durante el crecimiento y desarrollo. De esta manera, para ejercer su efecto biológico, los esteroides entran en las células y se fijan a proteínas citosólicas receptoras específicas. Así, el efecto de una hormona depende de la interacción con su receptor, siendo un determinante esencial en esta etapa. El complejo hormona-receptor así formado, se transfiere hacia el interior del núcleo en donde se fija a sitios específicos de la cromatina nuclear, iniciándose la transcripción de secuencias particulares de DNA. Así, el RNA mensajero resultante, se exporta, lo que induce a la transducción hormonal.

Durante estas etapas, es probable que las hormonas en un momento dado preparen a los tejidos diana, de tal forma que pudiera tener lugar la carcinogénesis.

Por otro lado, su participación en la transformación de un carcinoma latente, hacia un carcinoma clínicamente manifiesto como es el caso de cáncer mamario, se encuentra plenamente comprobada.²⁰⁻²²

Por lo que, finalmente, el ambiente hormonal es uno de los determinantes específicos en la velocidad de crecimiento de algunas neoplasias como es el caso del endometrio, o probablemente funcionar como promotor en otros, como en el tejido cervicouterino.

■ REFERENCIAS

1. Cavenne WK, White RL. *Bases genéticas del cáncer*. Investigación y ciencia 1995; 44-51.
2. Muñoz N, Bosch FX, De San José S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, et al. *The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: A population-based case control study in Colombia and Spain*. *Int J Cancer* 1992; 52: 743-9.
3. Nonogaki H, Fujii S, Konishi I, Nanbu Y, Ozaki S, Ishikawa Y, et al. *Estrogen receptor localization in normal and neoplastic epithelium of the uterine cervix*. *Cancer* 1990; 66: 2620-7.
4. García CA, Gariglio PV. *Aspectos moleculares de los papilomavirus humanos y su relación con el cáncer cervicouterino*. *Rev Inv Clin* 1993; 45: 85-92.
5. Toledo CE, García CA. *La proteína p53 y los oncogenes de papilomavirus humanos en la carcinogénesis del cuello uterino*. *Rev Inv Clin* 1996; 48: 59-68.
6. Biswas DK. *Chemical carcinogens and oncogenes*. *Biochem Chem Carcinog* 1990; 125-33.
7. Schiffman MH, Haley NJ, Felton JS, Andrews AW, Kaslow RA, Lancaster WD, et al. *Biochemical epidemiology of cervical neoplasia: Measuring cigarette smoke constituents in the cervix*. *Cancer Res* 1987; 47: 3886-8.
8. Coher LA. *Diet and cancer*. *Scien Amer* 1987; 257: 42-8.
9. Tsai SY, Carlstedt-Duke T, Weigel NL, Dahlman K, Gustafsson JA, Tsai MJ, et al. *Molecular interactions of steroid hormone receptor with its enhancer element: Evidence for receptor dimer formation*. *Cell* 1998; 55: 361-9.
10. Madsen MW, Reiter BE, Lykkesfeldt AE. *Differential expression of oestrogen receptor mRNA splice variants in the tamoxifen resistant human breast cell line, MCF-7/TAM (R-1) compared to the parental MCF-7 cell line*. *Mol Cell Endoc* 1995; 109: 197-207.
11. Olvera RA, Quiroz PS, Pérez LJ, De la Rosa MV. *Displasia cervical y carcinoma cervicouterino: un reto para los servicios de salud*. *Ginec Obst Mex* 1998; 66: 232-6.
12. Kruger KS, Brinton LA. *Adenocarcinomas of the uterine cervix: the epidemiology of an increasing problem*. *Epidem Rev* 1993; 15: 486-98.
13. Brissón J, Morin C, Fortier M, Roy M, Bouchard C, Leclerc J, et al. *Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia: differences between low-and high-grade lesions*. *Am J Epidemiol* 1994; 40: 700-10.
14. Jones CJ, Brinton LA, Hamman RF, Stolley PA, Lehman HF, Levine RS, et al. *Risk factors for in situ cervical cancer: results from a case-control study*. *Cancer Res* 1990; 50: 3657-62.
15. Gram IT, Macaluso M, Stalsberg H. *Oral contraceptive use and the incidence of cervical intraepithelial neoplasia*. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 40-4.
16. Brinton LA, Reeves WC, Brenes MM, Herrero R, Britton RC, Gaitan E. *Oral contraceptive use and risk of invasive cervical cancer*. *Inter J Epidemiol* 1990; 19: 4-11.
17. Salazar EL, Roman MA, González SJ. *Progesterone receptor values in human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia*. *Med Sci Res* 1997; 25: 511-12.
18. Salazar EL, González SJ, Galindo A, Calzada SL. *Estrogen receptor in dysplastic and malignant cervical tissue: expression, localization and prognostic significance*. *Med Sci Res* 1996; 24: 523-4.
19. Scatchard G. *The attraction of protein for small molecules and ions*. *Ann NY Sci* 1949; 51: 660-7.
20. Salazar EL, García MO, Avila A. *Factores de riesgo y su correlación con algunos marcadores tumorales en la incidencia de cáncer mamario en pacientes pre y postmenopáusicas*. *Ginec Obst Mex* 1998; 66: 263-6.
21. Miller BA, Feuer EJ, Hankey BF. *The increasing incidence of breast cancer since 1982: Relevance of early detection*. *Cancer causes control* 1991; 2: 67-78.
22. Salazar EL, Jayme V. *Benign disorders of the breast: an evaluation in younger older patients*. *Arch STD/HIV Res* 1996; 10: 241-6.

Quimioterapia en cáncer germinal y epitelio de ovario

■ Dra. Raquel Gerson,¹ Dr. Alberto Serrano,² Dra. Helen Dolengevich,³ Dr. Alberto Villalobos³

■ RESUMEN

Genéricamente el cáncer de ovario representa enfermedades con comportamientos clínicos distintos. Así, los tumores poco frecuentes de células germinales son tratados con éxito en la gran mayoría de las pacientes, mediante regímenes convencionales de quimioterapia. En contraste, en el cáncer epitelial, que representa 90% de los casos, a pesar de que muestra sensibilidad a la quimioterapia aún no se ha logrado alcanzar resultados satisfactorios.

En la búsqueda de mejores respuestas para el tratamiento de la neoplasia epitelial de ovario, recientemente se han investigado nuevos fármacos como docetaxel, topotecan, gemcitabina y combinaciones de diferentes drogas así como tratamientos con base en anticuerpos monoclonales que ofrecen una nueva esperanza.

Palabras clave: Quimioterapia, cáncer de ovario

(Gerson R, y col. *Quimioterapia en cáncer germinal y epitelial de ovario* Ginec Obst Mex 2000;68:165)

■ SUMMARY

Generically, ovarian cancer represents a group of tumors with diverse biological and clinical behavior. Thus, germinal cells ovarian tumors, in the vast majority of patients are successfully treated utilizing traditional based on cispla-

tin chemotherapy. Epithelial ovarian cancer, that accounts for 90% of these cases, although sensitive to chemotherapy has not shown satisfactory results.

In the search better tumoral response in the treatment of epithelial ovarian cancer new drugs have surged that promise good results, including docetaxel, topotecan and gemcitabine, both as single agents, or in combination with other therapies utilizing monoclonal antibodies.

Key words: Chemotherapy, ovarian cancer.

(Gerson R, et al. *Chemotherapy in germinal and epithelial ovarian cancer*. Ginec Obst Mex 2000;68:165)

■ INTRODUCCIÓN

En México el cáncer de ovario representa la tercera neoplasia más frecuente entre mujeres. El registro histopatológico de neoplasias 1993-1996 de la Secretaría de Salud, informó 6,119 casos de carcinoma de ovario con una incidencia calculada de 2.3%.¹ Para Estados Unidos, las estadísticas señalan la incidencia anual de 22,000 casos de los que anualmente fallece 50%, con tasas de 15.7 x 100 mil habitantes en el grupo de 40 a 44 años de edad y de 54 por 100 mil entre los 75 y 79 años.

Existen diversos factores involucrados en el desarrollo de la enfermedad, entre ellos ambientales, endocrinos y hereditarios. Cuando las mujeres se ubican en el grupo

de alto riesgo está indicado el seguimiento empleando el marcador tumoral CA-125, además de ultrasonografía pélvica, lo que proporciona especificidad de 99%.^{2,3}

Cuando el tumor se encuentra localizado, su curso es generalmente asintomático. La extensión locorregional involucra la pelvis, en donde aparecen síntomas inespecíficos del aparato digestivo bajo o urinario. Por diseminación transcelómica se extiende al peritoneo manifestando sensación de plenitud abdominal, dolor, ascitis; puede ocasionar hernia umbilical y derrame pleural. Para corroborar el diagnóstico y determinar su extensión, se sugiere la laparotomía exploradora, procedimiento útil en el manejo del tumor. La cirugía citoreductiva involucra histerectomía total, salpingooforectomía bilateral y omentectomía, aunadas a una exploración cuidadosa de las superficies serosas, con toma de biopsias de áreas sospechosas y colección de líquido de ascitis, además de lavado peritoneal para estudios citológicos. Los requerimientos para llevar a cabo este procedimiento incluyen la evidencia de masa pélvica de aparición pre o posmenopáusica mayor a 8 cm, de consistencia sólida o irregular, fija, bilateral, asociada a síntomas sugestivos de abdomen agudo o en presencia de ascitis, quistes complejos ováricos e incremento en el tamaño o persistencia

¹Jefe de la Unidad de Quimioterapia, Hospital General de México. ²Unidad de Quimioterapia, Hospital General de México. ³Departamento de Medicina Interna, Hospital ABC

de la masa durante dos a tres ciclos menstruales.^{2,3} Aunque el cáncer epitelial de ovario es aún una enfermedad difícil de controlar, existen distintas estrategias terapéuticas y nuevos fármacos que pueden resultar en mejoría sustancial de las expectativas de vida.

Los factores pronósticos adversos ante esta neoplasia, incluyen estadio avanzado, alto grado tumoral, presencia de enfermedad residual, edad avanzada, histología de células claras o mucinosas, sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico y amplificación del proto-oncogen C-erbB.^{2,3}

El objetivo de este trabajo es revisar las alternativas quimioterapéuticas para el tratamiento de las neoplasias de ovario, fundamentalmente germinales y epiteliales.

■ QUIMIOTERAPIA EN TUMORES GERMINALES

La utilización de los esquemas específicos a base de platino, permite alcanzar mejores índices de respuesta en el manejo de tumores germinales de ovario. De manera conjunta con la cirugía apropiada que se integra a la quimioterapia, la mayoría de pacientes con tumores ováricos en etapas tempranas sobrevive a la enfermedad, así como 50% a 60% de las pacientes en estadios avanzados, incluso cuando presentan histología desfavorable como el tumor de senos endodérmicos.²

El disgerminoma avanzado es particularmente sensible a la quimioterapia.⁴ El esquema que utiliza cisplatino, etopósido y bleomicina (BEP o BPV), con fundamento en los resultados del tratamiento de los tumores germinales de testículo,^{5,6} sustituye al tratamiento basado en vincristina, dactinomi-

cina y ciclofosfamida (VAC). Con este último régimen, sin disgerminoma que es el tipo histológico más sensible, menos de 50% experimenta sobrevida a largo plazo, mientras que con el esquema a base de cisplatino, hasta 70% puede alcanzar sobrevida a más de cuatro años.^{7,8}

Por su comportamiento biológico y quimiosensibilidad, el manejo quirúrgico de estos tumores exige alta preparación y criterio así como ponderar con cuidado extremo las maniobras citorreductoras, pues aun en condiciones de enfermedad avanzada, deberá pensarse en preservar un ovario para conservar la fertilidad en el grupo de mujeres que se encuentra en edad reproductiva.^{9,10}

■ QUIMIOTERAPIA EN CÁNCER EPITELIAL DE OVARIO

El cáncer epitelial de ovario es altamente sensible a la quimioterapia. Hasta 80% de las pacientes alcanza respuestas temporales satisfactorias.¹¹ Desafortunadamente, frente a esta neoplasia la recurrencia suele ser frecuente, con la posibilidad posterior de desarrollar resistencia a los fármacos antitumorales. Debe mencionarse, sin embargo, que en la enfermedad avanzada el pronóstico ha mejorado en virtud del reciente desarrollo de esquemas más efectivos a base de cisplatino efectivos; que permiten alcanzar hasta 30% de remisiones completas con periodo libre de enfermedad mayor a tres años y adecuada calidad de vida.¹²

Se encuentra en etapa de crecimiento desarrollo la investigación de la biología básica del cáncer de ovario, con importantes avances durante esta década en la terapia de los tumores epiteliales de ovario.

El comportamiento biológico de este tipo de tumores varía considerablemente; esto se evidencia con los distintos factores clínico-patológicos que son utilizados como base pronóstica del posible comportamiento tumoral y consecuentemente de las decisiones alternativas que han de adoptarse para el tratamiento.¹³⁻¹⁵ Para las decisiones terapéuticas habrá que considerar contenido de DNA, fracción de proliferación, amplificación del oncogene "neu", clonogenicidad, neovascularidad, ritmo de descenso del marcador Ca 125 y la expresión de los receptores esteroideos entre los factores primordiales.¹⁴ Dichos factores permiten analizar la combinación de variables pronóstico independientes y poder desarrollar índices que posibiliten la predicción del riesgo de recurrencia y eventualmente conducir a la individualización del tratamiento, para elevar la posibilidad de éxito.¹³⁻¹⁴

La clasificación que propone la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), es la de mayor uso y correlaciona directamente el estadio clínico con la evolución de la enfermedad y su pronóstico. En cada etapa existen diferencias marcadas en la posibilidad de sobrevida de las pacientes. Por esta razón, resulta útil en manejo de subcategorías^{13,15} (Tabla I). El tipo y diferenciación histológica también correlacionan con la sobrevida¹⁴ (Tablas III y IV).

La efectividad de la quimioterapia ante enfermedad avanzada, deberá ser evaluada en un contexto de factores pronóstico cuando el régimen es administrado. Los factores más importantes son el estadio clínico, la diferenciación histológica y el volumen residual. Pocas pacientes en estadio IV son

Tabla I

Etapificación F.I.G.O y pronóstico

Estadio	Sobrevida a cinco años %
I	
a	72-85.7
b	62-73.0
c	50-83.0
II	
a	52.5-79.0
b	37.5-52.0
c	37.5-41.0
III	7-16
a	18
b	10
IV	2-8

FIGO. Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.
Modificado de De Souza y Friedlander: *Hematol Oncol Clin Med NA* 1992; 6: 763.

Tabla II

Variedad histológica y sobrevida

Histología	Sobrevida a cinco años %
Tumor seroso	20 a 35
Tumor mucinoso	40 a 60
Tumor endometriode	40 a 60
Tumor de células claras	50 a 70
Tumor indiferenciado	15 a 25
Tumor de Brenner	-
Tumor de células transicionales	83

Tabla III

Diferenciación de estirpe epitelial y pronóstico

Diferenciación	Sobrevida a 10 años %
Bien diferenciado (G1)	70
Moderadamente diferenciado (G2)	30
Poco diferenciado	5

curadas a base solamente de la quimioterapia convencional. Después de la cirugía citorreductiva inicial, el volumen tumoral constituye la variable pronóstico de mayor importancia. En pacientes sin residual tumoral la sobrevida media alcanzará 39 meses, 29 meses con residual menor a 0.5 cm y 18 meses en casos de residual inferior a 1.5 cm. Las pacientes con volúmenes grandes han mostrado sobrevida media de 11 meses.^{13,16} En

estadio III también se establecen pronósticos dependientes del volumen tumoral residual a la cirugía citorreductora. La probabilidad de obtener remisión completa posterior a quimioterapia a base de platino resulta tres a cuatro veces superior, con residual inferior a 2 cm con respecto de quienes exhiben mayor volumen tumoral residual.¹⁷

La edad es un factor pronóstico de especial importancia. Al diagnóstico, se ha observado que la

probabilidad de sobrevida decrece paulatinamente después de los 40 años.¹⁸ En mujeres jóvenes, cuando el tumor generalmente se encuentra en etapas tempranas, muestra mayor diferenciación, menor residual posquirúrgico y suelen poseer un comportamiento menos agresivo, respecto a mujeres de mayor edad. Por su parte, el estado físico funcional también contribuye significativamente a lograr un mejor pronóstico. La sensibilidad a la quimioterapia se manifiesta por respuestas superiores a 20% con varios agentes quimioterapéuticos.^{17,19} Los esquemas de quimioterapia que contienen platino ofrecen índices de respuesta entre 60% y 80%, con sobrevida a cinco años de 25%.¹² El carboplatino, análogo de segunda generación, ha mostrado resultados semejantes al cisplatino, con índices de respuesta y sobrevida similares a los obtenidos con cisplatino, pero con menores efectos adversos renales, óticos, neurológicos y gastrointestinales. Calvert *et al.* sugirieron una fórmula basada en la función renal para individualizar la dosis recibida de carboplatino, lo que permite la utilización de dosis completas y aplicar los ciclos cada 21 en vez de 28 días, como convencionalmente se emplea para el cisplatino.²⁰ Las combinaciones con este agente muestran mejor índice terapéutico,²¹ sin embargo, produce mielosupresión, particularmente trombocitopenia. Estudios clínicos con nuevas citocinas como IL-1 alfa, IL-3 y PIXY 321, están en progreso para determinar de qué manera se puede eliminar la trombocitopenia y así permitir aumentos más significativos en las dosis de carboplatino.²²

En virtud de que no produce incidencia importante en complicaciones, la combinación carbo-

platino-ciclofosfamida se utilizó hasta el año de 1995 como el régimen de inducción estándar para pacientes con cáncer de ovario avanzado. Las dosis de carboplatino o cisplatino con ciclofosfamida, al ser empleadas con mayor intensidad producen resultados más satisfactorios.^{18,23,24} Por razón del menor costo, en el Hospital General de México se emplea cisplatino, sin embargo, las pacientes requieren hospitalización para hidratación intravenosa antes de la administración del cisplatino. Agregar un tercer y cuarto fármacos al esquema antes mencionado, no ha comprobado ofrecer mejoría significativa.²⁵ Otras drogas como la hexametilmelanina y la Ifosfamida son consideradas como rescate ante enfermedad recurrente.²⁶

La administración de la quimioterapia durante seis ciclos es la indicada.¹⁷ Entre 50% y 60% de las pacientes con enfermedad avanzada se encontrará sin evidencia clínica de actividad tumoral posterior a esquemas de inducción a base de platino, pero se advierte que un porcentaje elevado puede enfrentar recaída y sólo entre 20% y 25% se beneficia al alcanzar mayor sobrevida.

Cuando se presenta recurrencia con esquemas basados en platino durante un periodo superior a seis meses, existe la probabilidad de que estas enfermas aún sean positivamente sensibles a este fármaco y que nuevamente experimenten respuesta satisfactoria.²⁷⁻²⁹ Cuando el lapso es superior a 24 meses, la probabilidad de respuesta se incrementa hasta 77%.²⁸ Pacientes sin respuesta o con respuesta de corta duración a la terapia inductiva con cisplatino mostrarán mal pronóstico. Las respuestas a drogas de segunda línea como ifosfamida y

hexametilmelanina, se informan entre 10% y 20%.

El paclitaxel ha surgido como un medicamento efectivo para el cáncer de ovario. Ofrece índices de respuesta de 36%, incluso con pacientes previamente tratadas,²⁰ pero los resultados se alteran por la magnitud de la dosis y la duración del periodo de administración, siendo las más frecuentes desde 125 a 250 mg/m² en infusión de 24 horas cada tres semanas.²⁰ Dicho taxano pudiera producir serias reacciones de hipersensibilidad, por lo que con el uso de premedicación con antihistamínicos y esteroides se reduce el riesgo.³⁰ El efecto secundario más común, dosis-dependiente, es la neuropatía periférica, siendo tolerables dosis hasta de 250 mg/m².³⁰ Otro efecto adverso informado en los estudios iniciales es la posible cardiotoxicidad, manifestada por diversas alteraciones eléctricas, pero la bradicardia sinusal asintomática es la más frecuente (68%) y no se traduce en repercusión clínica.³¹

El uso de paclitaxel parece retrasar la reparación de las lesiones en el DNA que producen los fármacos como el platino y la ciclofosfamida.³² Actualmente se reconoce que el régimen a base de paclitaxel/cisplatino (35 mg/m² y 75 mg/m², durante seis ciclos) es el esquema sugerido de primera línea para el tratamiento del cáncer de ovario.^{33,34} En un estudio comparativo efectuado por el Gynecology Oncology Group de Estados Unidos, se observó que induce mayor índice de respuesta respecto a ciclofosfamida/cisplatino (750 mg/m² y 75 mg/m², durante seis ciclos), 77% vs 64% respectivamente; incrementa el tiempo libre de recurrencia, 18 vs. 12.9 meses; así como aumenta el tiempo de sobrevida, 37.5 vs 24.4

meses.³⁵ Con la combinación paclitaxel/carboplatino, la dosis máxima tolerada es de 175 mg/m² para el primero y el carboplatino calculado a un AUC de 5-6, sin que se presente interferencia entre ambos agentes.³⁶

En la década pasada se inició la administración de la quimioterapia por vía intraperitoneal la cual puede ser útil ante neoplasias con pequeño volumen y en quienes presentan mínimo volumen medido una vez que se completó el tratamiento de primera línea.³⁷ Recientemente se ha iniciado la administración intraperitoneal de paclitaxel, ya que tiene la capacidad de difundirse en las serosas y permanecer sin ser eliminado por ser una molécula grande de lenta eliminación. Esto tiene la potencialidad de administrar dosis más intensas, ante enfermedad macroscópica de pequeño volumen (< 0.5 cm);³¹ utilizando dosis desde 125 hasta 200 mg/m² en forma semanal. El paclitaxel muestra la propiedad farmacológica de poder incrementar la concentración peritoneal (314 Mmol/L) y ser eliminado lentamente.^{30,38} Los estudios se dirigen ahora hacia nuevos métodos para reducir la formación de adherencias y mejorar la penetración de la droga en el combate al tumor.

El docetaxel, que es un taxano semisintético, ha mostrado tener mayor potencia y efectos adversos similares al paclitaxel, con predominio de edema periférico, derrame pleural y neutropenia. Con el empleo de este fármaco a dosis de 100 mg/m² durante una hora y administrado cada tres semanas, se han conseguido índices de respuesta de 23.6%, periodo libre de recurrencia de 3.9 meses y sobrevida global de 8.4 meses. En algunos estudios, al utilizar docetaxel, la

premedicación para reacciones de hipersensibilidad a base de corticosteroides logra evitar el edema periférico asociado al docetaxel. Nuevos estudios se llevan a cabo para valorar la combinación de este taxano con cisplatino.³⁹

Los esquemas de quimioterapia bajo investigación, con administración de altas dosis de platino, aun cuando muestran beneficio en estadios III con citorreducción óptima, no son satisfactorios en etapas III con citorreducción subóptima o IV. La alta toxicidad es la problemática a enfrentar. Al respecto, se encuentra en estudio el uso de compuestos protectores de mielosupresión y neuropatía periférica y las investigaciones acerca del trasplante de médula ósea muestran resultados halagüeños en casos multitratados, pero con alta morbilidad en grupos determinados de pacientes.^{40,41}

La gemcitabina (2'-2' difluoro-deoxicidina), análogo de nucleósidos, tiene la capacidad de inhibir la replicación y reparación del ADN, lo que lo hace un fármaco atractivo para ser combinado con otras drogas antineoplásicas así como con radioterapia para el manejo de diversos tumores.⁴² Este medicamento se emplea recientemente en el tratamiento de las neoplasias de ovario cuando han mostrado resistencia al platino y taxanos e induce índices de respuesta entre 15% y 23% con dura-

ción de la respuesta de tres a 12 meses. Sin embargo, el tamaño de la muestra en estos estudios es aún reducido, por lo que se requiere de mayor población y tiempo de seguimiento para una mejor precisión.⁴³

El topotecan, que es un inhibidor de la topoisomerasa I, induce daño a las cadenas del ADN.^{44,45} Con series cortas se ha empleado en el tratamiento del cáncer de ovario refractario a esquemas con platino y/o taxanos. Como monodroga alcanza índices de respuesta de 16% y en forma combinada con paclitaxel hasta 40%. Induce moderados a severos efectos tóxicos, entre ellos neutropenia y trombocitopenia.^{46,47}

Recientemente se han empleado anticuerpos monoclonales con el fin de generar células T capaces de reconocerlos como antígenos, a efecto de dirigir la respuesta inmune celular del huésped contra el tumor. Pueden ser empleados como monoterapia o en combinación con agentes antineoplásicos, toxinas y/o radionúclidos. El inconveniente de esta terapia consiste en el desarrollo potencial de una antiglobulina tumoral que limita el tratamiento con varios ciclos. Los resultados hasta el momento son alentadores, pero se requiere de mayores tiempos de seguimiento y número de pacientes para evaluar sus beneficios.^{48,49}

En el futuro cercano está el desarrollo de drogas o mecanismos que logren circunvalar la resistencia

creada por el tumor a la quimioterapia. La investigación sobre el funcionamiento de mecanismos genéticos que afectan la resistencia y su manipulación molecular, así como la terapia génica está en marcha.^{43,44,50,51}

De acuerdo a las mutaciones ahora descubiertas en los genes BRCA-1 y BRCA-2 en pacientes y familias con cáncer de ovario y mama, se podrá actuar con tiempo en la prevención, detección y el tratamiento genético dirigido a pacientes con cáncer de ovario.

■ CONCLUSIONES

Los tumores germinales de ovario son altamente sensibles a la quimioterapia con esquemas a base de platino. La respuesta puede alcanzar hasta 75% a largo plazo. Para proteger la fertilidad en las mujeres, aun ante casos avanzados, es recomendable la cirugía conservadora.

El cáncer epitelial de ovario avanzado es sensible a las combinaciones con platino y muestra respuestas entre 60% y 80%, pero menos de la tercera parte de pacientes logra remisión a largo plazo. Actualmente, el esquema paclitaxel/platino es aceptado como régimen de primera línea en el tratamiento de estas neoplasias. La recurrencia suele ser frecuente con desarrollo ulterior de resistencia a quimioterapia. Las nuevas posibilidades de tratamiento se fincan en el manejo de la biología molecular de estos tumores.

■ REFERENCIAS

1. Registro Histopatológico de Neoplasias en México. Departamento de Epidemiología de la Secretaría de Salud. 1996; pp: 3-12.
2. Gershenson DM, Kavanaugh JJ, Copeland LJ, et al. *Treatment of malignant non dysgerminomatous germ cell tumors of the ovary with vinblastine, bleomycin and cisplatin*. Cancer 1986; 57: 1731-7.
3. Gajewski W, Legare RD. *Ovarian Cancer*. Surg Oncol Clin North Am 1998; 7(2): 17-33.
4. Williams SD. *Germ cell tumors*: Hemat/Oncol. Clin North Am 1992; 6: 967-74.
5. Gerson R, García Irigoyen C, García González H, et al. *Quimioterapia en cáncer testicular de alto riesgo. Experiencia en el grupo uro-oncológico del Hospital General SS (1976-1990)*. Revista Médica del Hospital General de México, SS. 1993; 56: 66-74.
6. Williams SD. *Ovarian germ cell tumors: an update*. Sem Oncol 1998; 25(3): 407-13.

7. Slayton RE, Park RC, Silverberg SG, et al. Vincristine, dactinomycin and cyclophosphamide in the treatment of malignant germ cell tumors of the ovary: a gynecologic/oncologic group of study. *Cancer* 1985; 56: 243-8.
8. Williams SD, Blessing JA, Moore DH, et al. Cisplatin, Vinblastine and bleomycin in recurrent ovarian germ cell tumors. *Ann Int Med* 1989; 11: 22-7.
9. Gershenson DM. Menstrual and reproductive function after treatment with combination for malignant ovarian germ cell tumors. *J Clin Oncol* 1988;6:270-5.
10. Abu-Rustum NR, Aghajanian C. Management of malignant germ cell tumors of the ovary. *Sem Oncol* 1998; 25(2): 235-42.
11. Ozols RF. Chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer. *Hemat/Oncol Clin North Am* 1992;6:879-94.
12. Neijt JR. Treatment of advanced ovarian cancer; 10 years of experience. *Ann Oncol* 1992;3:17-27.
13. Swenerton KD, Hislop TG, Spinelly J, et al. Ovarian carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol* 1985;65:264-9.
14. De Souza PL, Fredlander ML. Prognostic factors in ovarian cancer. *Hematol/Oncol Clin North Am* 1992;6:761-81.
15. Klein B, Folkson G, Smit CF. Advanced ovarian carcinoma. Factor influencing survival. *Cancer* 1985;55:1829-34.
16. Griffiths CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. Symposium on ovarian carcinoma. *Nat Cancer Inst Monog* 1975;42:101-4.
17. Ozols RF, Rubin SC, Denbo AS, et al. Epithelial ovarian cancer, in Hoskins WJ. Philadelphia JP Lippincot, 1992; pp: 731-82.
18. Levin L, Hryniuk WM. Doses intensity analysis of chemotherapy regimens in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 1987;5:756-67.
19. Ozols RF. Ovarian cancer treatment. *Curr Prob Cancer* 1992; 16: 67-126.
20. Ozols RF. Carboplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *Sem Oncol* 1995;22(3):78-83.
21. Ten Bokkel Huinik WW, Vander Burg MEL, van Oosteron AT, et al. Carboplatin in combination in therapy for ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1988;15:9-15.
22. Ozols RF. Treatment of ovarian cancer: Current status. *Sem Oncol* 1994;21(2):1-9.
23. Haisworth JD, Grosh WW, Burnett LS, et al. Advanced ovarian cancer: long term results of treatment with intensive cisplatin based chemotherapy of brief duration. *Ann Intern Med* 1988;108:165-70.
24. Ozols RF, Ostchega Y, Curt G, et al. High dose carboplatin in refractory ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 1987;5:197-201.
25. Bertelsen K, Jacobsen A, Andersen JE, et al. A randomized study of cyclophosphamide and cisplatin with or without doxorubicin in advanced ovarian cancer. *Gynecology and Oncology* 1987;28:161-9.
26. Markman M. Rationale for examining the combination of paclitaxel and Ifosfamide in the treatment of advanced ovarian cancer. *Sem Oncol* 1995;22(3):88-9.
27. Gershenson DM, Kavanagh JJ, Coppeland LJ, et al. Retreatment of patients with recurrent epithelial ovarian cancer with cisplatin based chemotherapy. *Obstet Gynecol* 1989;73:798-801.
28. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol* 1991;9:389-93.
29. Sabbatini P, Spriggs D. Salvage therapy of ovarian cancer. *Oncology* 1998;12(6):833-43.
30. Caldas C, William P, McGuire III. Taxol in epithelial ovarian cancer. *Monogr Natl Cancer Inst* 1993;15:155-9.
31. Gerson R, Serrano A, Villalobos A, et al. Toxicidad con paclitaxel en infusión de 24 horas. *Rev Inst Nac Cancerología* 1995; 41: 215-21.
32. Reed E, Kohn EC, Sarosy G, et al. Paclitaxel, carboplatin and cyclophosphamide in human ovarian cancer: molecular rationale and early clinical results. *Sem Oncol* 1995; 22(3): 90-6.
33. Schink JC. Current initial therapy of stage III and IV ovarian cancer: Challenges for managed care. *Sem Oncol* 1999;26(suppl 1):2-7.
34. McGuire WP, Ozols RE. Chemotherapy of advanced ovarian cancer. *Sem Oncol* 1998;25(6):340-8.
35. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Taxol and cisplatin (TP) improves outcome in advanced ovarian cancer (AOC) as compared to cytoxan and cisplatin (CP). *Proc ASCO* 1995;14:771 (abstract).
36. ten Bokkel Huinink W, Veenhof C, Helmerhorst T, et al. Paclitaxel plus carboplatin in the treatment of ovarian cancer. *Sem Oncol* 1995;22(3):97-100.
37. Markman M. Intraperitoneal therapy of ovarian cancer. *Sem Oncol* 1998;25(3):356-60.
38. Markman M, Francis P, Rowinsky E, Hoskins W. Intraperitoneal paclitaxel: a possible role in management of ovarian cancer? *Sem Oncol* 1995;22(3):84-7.
39. Piccart MJ, Gore M, ten Bokkel Huinink W, et al. Docetaxel: an active new drug for the treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *J Natl Can Inst* 1995;87(9):676-81.
40. Kemp GM, Glover TJ, Shein PS. The role of WR-27-21 in the reduction of combined cisplatin and cyclophosphamide toxicity. *Proc ASCO* 1990; Abst 9:67, 259.
41. Herrin VE, Thigpen JT. High-dose chemotherapy in ovarian carcinoma. *Sem Oncol* 1999;26(supl 1):99-105.
42. Kaye SB. Gemcitabine: Current status of phase I and II trials. *J Clin Oncol* 1994;12(8):1527-31.
43. Millward MJ, Rischin D, Toner GC, et al. Activity of gemcitabine in ovarian cancer patients resistant to paclitaxel. *Proc ASCO* 1995;14, Abst 776:277.
44. Rowinsky EK, Verweij J. Review of phase I clinical studies with topotecan. *Sem Oncol* 1997;24 supl. 20:3-10.
45. Kollmannsberger C, Mross K, Jakob A, et al. Topotecan- A novel topoisomerase I inhibitor: pharmacology and clinical experience. *Oncology* 1999;56(1):1-12.
46. Coleman RL, Miller DS. Topotecan in the treatment of gynecologic cancer. *Sem Oncol* 1997;24 supl. 20:55-63.
47. Arbuck SG, Takimoto CH. An overview of topoisomerase I targeting agents. *Sem Hematol* 1998;35(supl 4):3-12.
48. Mutto MG, Kassis AJ. Monoclonal antibodies used in the detection and treatment of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995;76:2016-27.
49. Kosmas C, Epenetos AA, Courtenay-Luck NS. Activation of cellular immunity after intracavitary monoclonal antibody therapy of ovarian cancer. *Cancer* 1994;73:3000-10.
50. Gomez-Navarro J, Siegal GP, Alvarez RD, et al. Gene therapy: ovarian cancer as the paradigm. *Am J Clin Pathol* 1998;109(4):444-67.
51. Muggia FM. Clinical efficacy and prospects for use of pegylated liposomal doxorubicin in the treatment of ovarian and breast cancer. *Drugs* 1997;54(supl 4):22-9.

Evisceración vaginal. Presentación de un caso y revisión de la literatura

■ Dr. Alfredo L. Cortés Algara,¹ Dr. Roberto Eguiarte Calderón,¹ Dr. Gerardo Manzanares Carrillo,¹ Dr. Pedro A. González Ramírez²

■ RESUMEN

Se presenta un caso de evisceración de intestino delgado a través del fondo de saco posterior, en una mujer de 23 años, se discute su manejo y se hace una revisión de la literatura mundial en este tipo de casos.

(Cortés AAL y col. *Evisceración vaginal. Presentación de un caso y revisión de la literatura. Ginec Obst Mex* 2000; 68:171)

Menarca a los 12 años, ritmo menstrual regular de 28 x 3, dismenorreica, inicio de vida sexual activa a los 14 años, gesta 4, abortos 3, provocados con legrado uterino instrumental, cuatro compañeros sexuales no circuncidados. FUM 29 de diciembre de 1997. Nunca se ha realizado Papanicolaou. Nunca ha utilizado algún método de planificación familiar.

La paciente ingresó proveniente de un consultorio médico en el que le habían realizado maniobras abortivas tres horas antes de su ingreso, presentando evisceración del intestino delgado a través de vulva (Figura 1). A su ingreso se encontró con los siguientes signos vitales: TA 100/60 mmHg, FC 95 por minuto, FR 22 por minuto, T36°C., consciente, angustiada, con

■ ABSTRACT

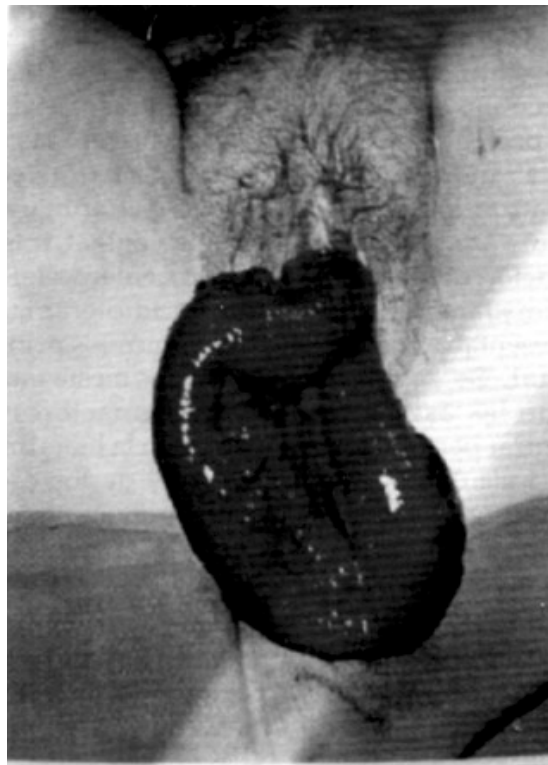
A case report of small bowel penetration through the cul de sac in a 23 year old female patient is presented and the management is discussed, with review of the world literature.

(Cortés AAL, et al. *Vaginal evisceration. A case report and literature review Ginec Obst Mex* 2000;68:171)

■ PRESENTACIÓN DEL CASO

Se trató de una paciente de 23 años de edad, que ingresó al Servicio de Urgencias el 2 de marzo de 1998, con los siguientes antecedentes de interés: Soltera, proviene de medio socioeconómico bajo, con escolaridad hasta sexto año de primaria, con malos hábitos higiénicos y dietéticos, sin otros antecedentes generales de importancia. Sus antecedentes ginecoobstétricos:

Figura 1



Servicio de Ginecología y Obstetricia. Cruz Roja Delegación Naucalpan.

¹Médico adscrito. Gineco-obstetra.

²Médico anestesiólogo

piel y mucosas pálidas, regularmente hidratada. Cráneo y cara normales, cuello normal, tórax con ruidos cardíacos rítmicos y sin agregados, campos pulmonares bien ventilados.

Abdomen plano, blando, doloroso con la palpación superficial y profunda, con signo de Von Blumberg positivo, resistencia muscular y ausencia de peristalsis. Genitales externos con protrusión de asa de intestino delgado a través de la vulva, al parecer sin compromiso vascular ni perforaciones, no se realizó exploración vaginal. Las extremidades superiores con huellas de múltiples punciones venosas. Extremidades inferiores normales a la exploración. Los exámenes de ingreso fueron: Biometría hemática con Hb 10.2 g/dL, Hto. 35%, leucocitos 12 800, con neutrofilia. TP 90%, TPT 33 seg, plaquetas normales. Examen general de orina en límites normales. Placas simples de abdomen de pie y decúbito con niveles hidroaéreos. La paciente ingresó a quirófano a los 45 minutos de su estancia para realizar laparotomía exploradora durante la cual se encontró perforación del saco posterior de aproximadamente 4 cm, por la que se presentaba la evisceración intestinal. Se revisaron cuidadosamente las asas intestinales, sin encontrar perforaciones ni compromiso vascular, el útero presentaba cambios gestacionales, no se encontraron huellas de alguna lesión, por lo que se realizó cierre del fondo de saco con puntos separados de vicryl 0, se colocó un tubo de Penrose hacia vagina y otro a pared abdominal por contraabertura.

El postoperatorio fue manejado con soluciones a requerimiento, succión nasogástrica y triple esquema de antimicrobianos (ampicilina, gentamicina, metronidazol), al

segundo día de estancia hospitalaria se le realizó ultrasonografía pélvica, que mostró un embarazo de ocho semanas con producto único vivo, al quinto día fue egresada para continuar su control prenatal el cual fue normal. Se atendió un parto eutócico el día 22 de septiembre de 1998 con producto de sexo masculino, de término, con calificación de Apgar de 7-8, evolucionando con puerperio normal.

■ COMENTARIOS

La evisceración vaginal es un evento raro, asociado a diversos factores. En una amplia revisión realizada por Kowwalski y colaboradores de 1901 a 1996, en la literatura mundial sólo se informaron 60 casos.^{1,10} Friedel y Kaiser informan de 38 casos en mujeres posmenopáusicas que tuvieron antecedentes de cirugía vaginal, en las que el procedimiento realizado con mayor frecuencia fue la histerectomía.^{2,5,7,8,11,16} Existen otras causas de evisceración intestinal entre las que se mencionan las obstétricas, diferentes formas de trauma, antecedentes de cirugía vaginal, trastornos del piso pélvico, enteroceles, hipoposterogenismo y radioterapia.³ En la tabla I resumimos los principales factores asociados a esta entidad.

De los factores antes mencionados, en la literatura encontramos que 60% de los casos publicados ocurrieron en mujeres con antecedente de cirugía vaginal previa,

estado posmenopáusico y presencia de enterocelo,^{1,3} como factor importante en este grupo se menciona que en el estudio histopatológico se demostró la presencia de fístula crónica peritoneo-vaginal, y por inmunohistoquímica, migración de células escamosas a la superficie peritoneal. En todo este cuadro, la asociación de hipoposterogenismo y devascularización por la cirugía previa, juegan un papel importante.⁴

Dentro de las causas obstétricas, las maniobras abortivas, como en este caso, aunque raras son las más frecuentes, Dr. Ramírez ¿son raras o son frecuentes? ya que el parto operatorio requiere de un gran trauma y sólo se encontró un caso asociado al mismo en esta revisión.⁵

En las causas traumáticas el mecanismo por el que se presentan es difícil de comprender, es por ello que se informan pocos casos y de entre ellos, el trauma poscoital es el más frecuente.^{5,18-20}

El enterocelo descrito desde 1736 y definido como una hernia de intestino delgado dentro de la vagina, juega en estos casos un papel importante. En los últimos años existen informes de su presencia después de histerectomía tanto abdominal como vaginal, y se han descrito varias técnicas quirúrgicas para su prevención como son los procedimientos clásicos de Ward y Moschcowitz, ya que la obliteración del fondo de saco posterior

Tabla I

Factores de riesgo en evisceración vaginal

Edad	Posmenopausia
Cirugía vaginal	Principalmente histerectomía
Obstétricas	Trauma materno por parto operatorio
Traumáticas	Maniobras abortivas
Hipoposterogenismo	Diferentes causas
Radioterapia	Manejo de CaCU

previene la presentación de una evisceración vaginal espontánea, por los factores antes descritos.^{2,14,15}

El hipoestrogenismo es un factor coadyuvante en la presentación de estos casos. En la literatura nacional,

Luna y Sánchez informan un caso secundario a cirugía y radioterapia por cáncer cervicouterino.^{4,6,10,17}

■ REFERENCIAS

1. Friedel W, Kaiser IH. *Vaginal Evisceration*. Obstet Gynecol 1975; 45: 315-9.
2. Virtanen HS, Hkholm F, Klilhalma PJ. *Evisceration after enterocele repair: a rare complication of vaginal surgery*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 1996; 7(6): 344-7.
3. Ginsberg DA, Royner ES, Raz S. *Evisceration vaginal*. Urology 1998; Jan: 51(1): 128-9. 4.
4. Luna P, Sánchez W. *Vaginal evisceración following radiotherapy and surgery for cervicouterine cancer: report of a case*. Ginecol Obstet Mex 1996; Feb. 64:73-5.
5. Nezhat CH, Nezhat F, Seidman DS, Nezhat C. *Vaginal vault evisceración after total laparoscopic hysterectomy*. Obstet Gynecol 1996; May: 87(5 pt 2): 868-70.
6. Dawlatly B, Lavie O, Lopes A. *Transvaginal evisceración of small bowel after radical hysterectomy and pelvic lymphadenectomy*. Gynecologic Oncology 1999 Apr. 73(1): 165-6.
7. Mushkat Y. *Vaginal evisceración resulting from a water-slide injury*. Journal of Trauma. Oct 1998; 45(4): 853.
8. Avidor Y, Rub R, Kluger Y. *Vaginal evisceración resulting from a water-slide injury*. Journal of Trauma Feb. 1998; 44(2): 415-6.
9. Ferri J, Simon C, Ruiz G. *Vaginal evisceración: surgical reappear with synthetic mesh*. Inter Journal of Gynaecology & Obstetrics Aug 1996; 54(2): 183-4.
10. Kowwalski LD, Seski JC, Timmins PF, Kanbour AL. *Vaginal evisceración: presentation and management in postmenopausal women*. Jour of the Amer Colle of Surg. Sep. 1996; 183(3): 225-9.
11. Balasubramanian R, Oates S. *Vaginal evisceración*. British Journal of Hospital Medicine. Feb. 1996; 55(4): 218.
12. Rollinson D, Brodman ML, Friedman F Jr, Sperling R. *Transvaginal small-bowel evisceración: a case report*. Mount Sinai Journal of Medicine. 1995 may 62(3): 235-8.
13. Karam JA, Wengert PA, Kerstein MD. *Vaginal evisceración*. Southern Medical Journal. Mar 1995; 88(3): 355-6.
14. Holley RL. *Enterocele: a review*. Obstetrical & Gynecol Survey. Apr. 1994; 49(4): 284-93.
15. Ekholm E, Kiilholma P. *Vaginal evisceración following enterocele correction*. Duodecim 1993; 109(14): 1256-8.
16. Guttman A, Afilalo M. *Vaginal evisceración*. Amer Jour of Emer Med Mar. 1990; 8(2): 127-8.
17. Thomsen H. *Vaginal evisceración despite colpocleisis and colpo-perineal plastic repai*. Ugeskrift for laeger. Apr. 1988; 150(14): 867.
18. Vukasinovic D, Ivanovic D, Stefanovic D. *Vaginal evisceración during coitus*. Jugoslavenska Ginekologija i Opstetricija Dec. 1981; 21(5-6):129-30.
19. Haney AF. *Vaginal evisceración after forcible coitus with intraabdominal ejaculation*. Jour of Reproduc Med Oct. 1978; 21(4): 254-6.
20. Hall BD, Phelan JP, Pruyn SC, Gallup DG. *Vaginal evisceración during coitus: a case review*. Amer Jour of Obstet & Gynecol. May 1978; 131(1): 115-6.

Evaluación de la efectividad y tolerancia de la oxibutinina en el tratamiento de la vejiga inestable en la mujer

■ Dr. Eduardo Alonso Serrano Brambila,¹ Dr. Rolando Germán Quiroga Avila,² Dr. José Luis Lorenzo Monterrubio,¹ Dr. Jorge Moreno Aranda³

■ RESUMEN

La vejiga inestable es un síndrome frecuente en pacientes femeninas y es debido a contracciones involuntarias del músculo detrusor; principalmente debidas a la denervación de la musculatura lisa vesical que genera hipersensibilidad miccional con pérdida del control cortical inhibitorio. Clínicamente se manifiesta en aumento de la frecuencia urinaria, nicturia, urgencia miccional e incontinencia urinaria de urgencia. El tratamiento más efectivo históricamente ha sido el uso de miorrelajantes y anticolinérgicos.

Presentamos un estudio prospectivo, doble ciego, cruzado y controlado con placebo para evaluar la eficacia y tolerancia de la oxibutinina en mujeres con vejiga inestable. Se incluyeron 44 mujeres adultas con vejiga inestable, 22 de ellas recibieron oxibutinina 5 mg tres veces al día y 22 placebo 5 mg tres veces al día en forma aleatoria en ambos grupos durante seis semanas, al término de las cuales se realizó lavado y a las que recibieron inicialmente oxibutinina se les administró placebo y a las que inicialmente recibieron placebo se les administró oxibutinina, durante seis semanas más. Cinco pacientes que iniciaron el estudio

con oxibutinina abandonaron el estudio, dos de ellas por intolerancia al medicamento y tres por causas desconocidas, mientras que dos que iniciaron con placebo también perdieron el seguimiento. Un total de 74 sujetos (37 para cada brazo del estudio) tuvieron promedio de edad de 51.7 años. La puntuación de síntomas disminuyó de 13 a 11 y de 13 a 6 puntos con placebo y oxibutinina respectivamente ($p = 0.001$). La escala análoga visual de síntomas disminuyó de 77% a 62.5% y 40% con placebo y oxibutinina respectivamente ($p = 0.003$). La tasa de mejoría global evaluada a través de la puntuación de síntomas fue de 27% con placebo y de 72.9% con oxibutinina ($p = 0.000$) y evaluada a través de la escala análoga visual de síntomas fue de 40% para el placebo y 78.3% para la oxibutinina ($p = 0.002$). El volumen vesical al primer deseo miccional, aumentó de 129 mL a 134 mL y 187 mL con placebo y oxibutinina respectivamente ($p = 0.021$) y la capacidad cistométrica máxima aumentó de 231 a 236 y 301 mL con placebo y oxibutinina respectivamente ($p = 0.008$). El efecto colateral más frecuente en ambos grupos fue la sequedad de boca y se presentó en siete (19%) y 34

(91%) pacientes con placebo y oxibutinina respectivamente ($p = 0.000$). Sólo cinco de 44 pacientes (11.3%) con oxibutinina y dos de 44 pacientes (4.4%) con placebo abandonaron el estudio ($p = 0.14$). Concluimos que la oxibutinina mejora en forma significativa los síntomas de inestabilidad vesical en la mujer, probablemente por aumento en la capacidad vesical y disminución en la sensibilidad miccional, con buena tolerancia de la sequedad de boca en la mayoría de las pacientes.

(Serrano BEA y col. Evaluación de la efectividad y tolerancia de la oxibutinina en el tratamiento de la vejiga inestable en la mujer Ginec Obst Mex 2000;68:174)

■ ABSTRACT

Unstable bladder is a frequent syndrome in women and is due in the most part because of detrusor involuntary contractions, mainly due to detrusor denervation, which produces voiding hypersensitivity and loss of cortical inhibition control, clinical manifestations are: frequency, nicturia, urgency and urge incontinence. Historically the most effective treatment has been muscular relaxing agents and anticholinergic agents.

Departamento de Urodinamia del Servicio de Urología, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI; IMSS.

¹Urólogos adscritos al Departamento de Urodinamia. ²Residente del quinto año de Urología. ³Jefe del Servicio de Urología.

We present a prospective, double blind, cross, placebo control study to evaluate efficacy and tolerance of oxybutynin in women with unstable bladder. We included 44 adult women with unstable bladder, 22 initially received oxybutynin 5 mg t.i.d. and 22 placebo 5 mg t.i.d. aleatory in both groups through 6 weeks, later wash-out period was performed and those women in which initially received oxybutynin were administered placebo and those women in which initially received placebo, were administered oxybutynin, for another six weeks. Five patients which initiated the study with oxybutynin abandoned the study, 2 of them for intolerance and 3 for unknown causes. Two women in which initially received placebo abandoned follow-up too. A total of 74 subjects (37 for each branch of study) had an age average of 51.7. Symptoms scoring decreased from 13 to 11 and 6 points with placebo and oxybutynin respectively ($p = 0.001$). The analog visual scale of symptoms decreased from 77% to 62.5% and 40% with placebo and oxybutynin respectively ($p = 0.003$). The overall rate of improvement evaluated through symptoms scoring was from 27% with placebo and 72.9% with oxybutynin ($p = 0.000$) and evaluated through analog visual scale of symptoms was from 40% with placebo and 78.3% with oxybutynin ($p = 0.002$). The vesical volume at first voiding sensation increased from 129 ml to 134 ml and 187 ml with placebo and oxybutynin respectively ($p = 0.021$) and the maximum cystometric capacity increased from 231 ml to 236 ml and 301 ml with placebo and oxybutynin respectively. The most frequent adverse effect in both groups was mouth dryness and it presented in 7

(19%) and 34 (91%) patients with placebo and oxybutynin respectively ($p = 0.000$). Only 5 of 44 patients (11.3%) with oxybutynin and 2 of 44 patients (4.4%) with placebo abandoned follow up ($p = 0.14$). We concluded that oxybutynin improve significantly the unstable bladder symptoms in women, possibly by increasing functional bladder capacity and decreasing voiding sensitivity, with good tolerance of mouth dryness in the majority of patients.

(Serrano BEA et al. Oxybutynin in the treatment of unstable bladder: effectiveness and tolerability evaluation Ginec Obst Mex 2000; 68: 174)

■ INTRODUCCIÓN

Una vejiga normal (estable) es aquella en la que existe una adaptación progresiva del contenido (orina), con el reservorio (músculo detrusor). Se ha denominado como vejiga inestable a las contracciones involuntarias del detrusor durante el llenado vesical, lo que origina pérdida involuntaria de orina. En ocasiones las contracciones involuntarias pueden ser desencadenadas por cambios de posición, tos, etc. Desde el punto de vista fisiológico se produce un aumento en la amplitud y el número de contracciones vesicales, aumento de la presión intravesical y disminución de la capacidad vesical.¹⁻⁵ El músculo liso de la pared vesical normal debe tener algunas propiedades específicas que le permitan la capacidad de reorganizarse por sí mismo durante el llenado para acomodarse a los cambios en el volumen sin generar un aumento significativo de la presión intravesical. Debe ser capaz de propiciar una activación sincronizada de sus fibras para generar

presión intravesical suficiente que le permita el vaciamiento. En la inestabilidad del detrusor se han encontrado anomalías estructurales, tales como uniones célula a célula en el músculo liso.^{1,6} La incidencia de la inestabilidad del detrusor en la población general es de 10%.⁷ En 2000 mujeres estudiadas, Abrams encontró una incidencia de 38% en pacientes de 65 años o mayores y de 27% en menores de 65 años.⁸ Los síntomas urinarios incluyen frecuencia, nocturia, urgencia e incontinencia de urgencia, también en algunos pacientes existe el antecedente de enuresis en la infancia. Con frecuencia se asocia a la incontinencia urinaria de esfuerzo en la mujer y se ha visto que el esfuerzo puede desencadenar contracciones del detrusor no inhibidas. La inestabilidad del detrusor se caracteriza urodinámicamente por elevaciones de presión del detrusor no inhibidas > 15 cm H₂O durante el llenado y puede ser idiopática o asociada con obstrucción a la salida de la vejiga.¹ El tratamiento farmacológico con bloqueadores de los receptores muscarínicos es ampliamente aceptado. Estos medicamentos reducen la excitabilidad del músculo liso y representan la mejor opción de tratamiento. La oxibutinina es considerada como el agente miorreflejante de elección combinando propiedades anticolinérgicas y anestésicas en vejiga.^{9,10} Los efectos secundarios incluyen sequedad de boca, náusea, estreñimiento, visión borrosa, mareos, sequedad de piel, etc., estos efectos pueden aumentar con la dosis. La dosis recomendada es de 2.5 a 5 mg tres veces al día.^{11,12}

Los objetivos del presente estudio son evaluar la efectividad de la oxibutinina con respecto al placebo, en la disminución de la frecuencia

y severidad de los síntomas de la vejiga inestable; los efectos colaterales y la tolerancia al tratamiento.

■ MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico prospectivo, comparativo, doble ciego, cruzado. Se incluyeron pacientes mayores de 20 años con diagnóstico clínico de vejiga inestable evaluado por urgencia miccional (fuerte deseo de orinar) e incontinencia urinaria de urgencia (pérdida involuntaria de orina asociada a fuerte deseo de orinar). Para la selección de las pacientes no se tomó en cuenta el diagnóstico urodinámico de inestabilidad del detrusor (contracciones no inhibidas del detrusor de 15 cm H₂O o mayores en la fase de llenado de la cistometría), debido a que no todas las pacientes con el síndrome clínico presentan dichas contracciones. No se incluyeron pacientes

con enfermedades neurológicas, trastornos psiquiátricos, infección recurrente de vías urinarias, enfermedades neoplásicas de vías urinarias, litiasis urinaria, enfermedades severas, embarazo o lactancia, historia de enfermedad gastrointestinal, glaucoma o miastenia gravis.

Prevía información se obtuvo consentimiento por escrito de cada paciente para participar en el estudio. Se realizó historia clínica, incluyendo puntuación de síntomas urinarios para pacientes con inestabilidad del detrusor, escala análoga visual de síntomas, exámenes de laboratorio incluyendo biometría hemática completa, pruebas de función renal y hepática, examen general de orina y urocultivo, cistouretrografía y estudio urodinámico incluyendo flujometría espontánea (Q_{max}: pico máximo de flujo, Q_{med}: tasa de flujo medio, V_{vac}: volumen vaciado), medición de

orina residual con sonda de Nelaton 14 Fr. y cistometría de agua con catéter 8 Fr., velocidad de infusión a 50 mL/min (V_{ler des}: volumen vesical al primer deseo miccional; P_{ler des}: presión del detrusor al primer deseo miccional; V_{cap Max}: volumen vesical a la capacidad máxima, evaluada esta última por el deseo de urgencia; P_{cap max}: presión del detrusor a la capacidad vesical máxima; P_{Qmax}: presión del detrusor al flujo máximo). El equipo de urodinamia utilizado fue Wiest Júpiter 8000 de 16 canales. La evaluación subjetiva del investigador sobre los síntomas se realizó a través de la puntuación de síntomas con base en frecuencia de micción diurna, frecuencia de micción nocturna, frecuencia de urgencia miccional, magnitud de la urgencia, frecuencia de la incontinencia urinaria de urgencia y magnitud de la incontinencia. Se

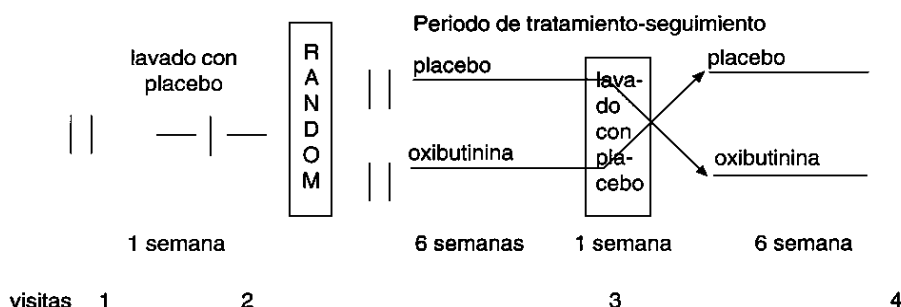
Tabla I

Puntuación de síntomas relacionados a la vejiga inestable

SÍNTOMAS	PUNTUACIÓN			
	0	1	2	3
Frecuencia de micción diurna	< 7/día	7-9/día	10-12/día	> 12/día
Frecuencia de micción nocturna	0-1/noche	2/noche	3/noche	> 3/noche
Frecuencia de urgencia	0/24 horas	1-3/24 horas	4-6/24 horas	> 6/24 horas
Magnitud de urgencia	Ninguna urgencia	Urgencia con posibilidad de alcanzar el baño sin pérdida de orina	Urgencia seguida por pérdida de orina (sólo algunas gotas)	Urgencia seguida por pérdida de orina (abundante)
Frecuencia de incontinencia	0/semana	1-3/semana	4-6/semana	> 6/semana
Magnitud de incontinencia	Sin pérdida	Unas gotas (ropa interior o pañal protector ligeramente mojados)	Abundante (ropa o pañal protector constantemente mojado)	Evaluación casi total de la vejiga

Abrams y cols. Urol Int. 1978; 33: 171.

Figura 1



Flujograma que muestra el diseño del estudio.

asignó una puntuación de 0 a 3 a cada síntoma dependiendo de la severidad, multiplicado por seis síntomas da una puntuación de 0 a 18 (Tabla 1). La evaluación subjetiva de la paciente sobre su sintomatología se hizo mediante una escala análoga visual de 0 a 100, donde los síntomas leves correspondieron a 25%, moderados a 50%, severos a 75% e intolerables a 100% (Figura 1).

Se calculó el tamaño de la muestra con base en 66% de efectividad de la oxibutinina, contra 30% del placebo.¹² El tamaño de la muestra fue de 88 sujetos. El diseño se realizó cruzando 44 pacientes en forma aleatoria para recibir placebo y oxibutinina (Figura 2).

Cada paciente previo al tratamiento recibió lavado con placebo durante una semana. La muestra se dividió en dos grupos y se inició el tratamiento para el grupo A con oxibutinina 5 mg cada ocho horas

y para el grupo B placebo 5 mg cada ocho horas durante seis semanas, según la hoja de asignación aleatoria; al final de las cuales, se realizó examen clínico de control (incluyendo medición de la tensión arterial y el pulso de pie y sentada), puntuación y escala análoga visual de síntomas, registro de reacciones secundarias, exámenes de laboratorio y estudio urodinámico.

Al terminar se realizó en ambos grupos lavado con placebo durante una semana y posteriormente se cruzaron recibiendo las pacientes del grupo A placebo 5 mg cada ocho horas durante seis semanas, al término de las cuales se realizó la evaluación final con examen clínico de control (incluyendo medición de la tensión arterial y pulso de pie y sentada), puntuación y escala análoga visual de síntomas, registro de reacciones secundarias, exámenes de laboratorio y estudio urodinámico.

La tasa de reducción de la puntuación de síntomas y de la escala análoga visual se determinó con la siguiente fórmula:

$$(\text{pretratamiento-placebo} / \text{pretratamiento}) \times 100$$

$$(\text{pretratamiento-oxibutinina} / \text{pretratamiento}) \times 100$$

y se calificó con la siguiente escala:

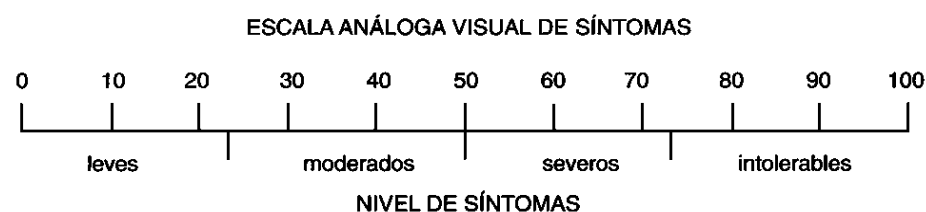
Libre de síntomas	100%
Notablemente mejorada	$\geq 50\%$
Mejorada	$\geq 25\%$
Sin alteración	$< 25\%$ a $> -25\%$
Empeorada	$\leq -25\%$

El análisis estadístico se realizó con el programa estadístico Epi info 6.1 con pruebas de Fridman, rangos de Wilcoxon y chi cuadrada con corrección de Yates.

■ RESULTADOS

Se incluyeron 44 mujeres adultas con vejiga inestable de abril de 1997 a octubre de 1998. Cinco pacientes que iniciaron el estudio con oxibutinina lo abandonaron, dos de ellas por intolerancia al medicamento y tres por causas desconocidas; dos que iniciaron con placebo también perdieron el seguimiento y todas fueron excluidas. Un total de 74 sujetos (37 para cada brazo del estudio) tuvieron promedio de edad de 51.7 años (rango: 22 a 82 años). La puntuación de síntomas (evaluación subjetiva del investigador de 0 a 18 puntos) disminuyó de 13 a 11 y 6 puntos con placebo y oxibutinina respectivamente, con $p = 0.001$. La escala análoga visual de síntomas (evaluación subjetiva de la paciente de 0 a 100%) disminuyó de 77% a 62.5% y 40% con placebo y oxibutinina respectivamente $p = 0.003$. La orina residual varió de 45 mL a 65 mL con el placebo y oxibutinina respectivamente $p = 0.002$, sin embargo

Figura 2



Escala análoga visual de síntomas.

Tabla II

Promedios de la escala análoga visual de síntomas, puntuación de síntomas y orina residual

	Basal	PROMEDIO Placebo n = 37	Oxibutinina n = 37	VALOR DE p* Basal vs Oxibutinina	Placebo vs Oxibutinina
Escala visual de síntomas	77.5%	62.5%	40%	0.000	0.001
Puntuación de síntomas	13	11	6	0.000	0.001
Orina residual	45 mL	25 mL	65 mL	0.054	0.02

* Wilcoxon

comparando la orina residual pre-tratamiento con la de la oxibutinina, no hubo diferencia significativa $p = 0.054$ (Tabla II). La tasa de mejoría global evaluada a través de la puntuación de síntomas fue de 27% con placebo y de 72.9% con oxibutinina $p = 0.000$ y evaluada a través de la escala análoga visual de síntomas fue de 40% para el placebo y 78.3% para la oxibutinina $p = 0.002$ (Tabla III). La presión arterial sistémica en diferentes posiciones no fue alterada en ninguno de los grupos de pacientes estudiadas. El volumen vesical al primer deseo miccional aumentó de 129 mL a 134 mL y 187 mL con placebo y oxibu-

tinina respectivamente $p = 0.021$ y la capacidad cistométrica máxima aumentó de 231 a 236 y 301 mL con placebo y oxibutinina respectivamente $p = 0.008$. El resto de los parámetros urodinámicos: pico de flujo máximo, tasa de flujo medio, volumen vaciado, tiempo de vaciamiento, presión al primer deseo miccional y presión a la capacidad máxima no tuvieron diferencias estadísticamente significativas (Tabla IV). El efecto colateral más frecuente en ambos grupos fue la sequedad de boca y se presentó en 7 (19%) y 34 pacientes (91%) con placebo y oxibutinina respectivamente $p = 0.001$. El resto de los

efectos colaterales no tuvieron diferencias estadísticamente significativa. Sólo cinco de 44 pacientes (11.3%) con oxibutinina y dos de 44 pacientes (4.4%) con placebo abandonaron el estudio (Tabla V).

■ DISCUSIÓN

La vejiga inestable es un problema urológico frecuente de causa desconocida y de difícil manejo en el que la oxibutinina es una buena opción de tratamiento. Aunque existen efectos secundarios con frecuencia por su actividad anticolinérgica, se debe hacer un balance entre la efectividad y la tolerancia del tratamiento.¹⁴ La efectividad de la oxibutinina ha sido informada entre 60% a 86% en mujeres adultas, comparado con placebo que mostró entre 30% y 50% respectivamente.^{10-12,15} En nuestro estudio se demuestra una mejoría significativa de la oxibutinina comparada con el placebo que se refleja en una disminución promedio de la puntuación de síntomas de 13 a 11 y 6, y de la escala análoga visual de síntomas 77% a 62% y 40% para placebo y oxibutinina respectivamente. La mejoría global evaluada a través de la puntuación de síntomas fue 27%

Tabla III

Porcentaje de mejoría obtenida con placebo y oxibutinina a través de la puntuación de síntomas y de la escala análoga visual de síntomas

	PUNTUACIÓN DE SÍNTOMAS				ESCALA VISUAL DE SÍNTOMAS			
	Placebo No. (%)	% mejoría global	Oxibut. No. (%)	% mejoría global	Placebo No. (%)	% mejoría global	Oxibut. No. (%)	% mejoría global
Libre de síntomas	0		2 (5)		1 (3)		4 (11)	
Notablemente mejorada	6 (16)	^a 27%	18 (49)	^a 73%	5 (14)	^a 40%	18 (49)	^a 78%
Mejorada	4 (11)		7 (19)		9 (24)		7 (19)	
Sin alterar	24 (65)		9 (24)		21 (57)		8 (21)	
Empeorada	3 (8)		1 (3)		1 (3)		0	

^a $p = 0.000$

^b $p = 0.002$

Wilcoxon

Tabla IV

Modificaciones de las variables urodinámicas: Qmax = flujo máximo, Qmed = flujo promedio, Vvac = volumen vaciado, Vcap max = volumen a la capacidad cistométrica máxima, V1er des = volumen al primer deseo miccional, P1er des = presión al primer deseo miccional, Pcap max = presión a la capacidad cistométrica máxima y PQmax = presión vesical al flujo máximo.

	PROMEDIO			VALOR DE p*	
	Basal	Placebo n = 37	Oxibutinina n = 37	Basal vs Oxibutinina	Placebo vs Oxibutinina
Qmax (mL/s)	17.3	18.8	26.4	-	-
Qmed (mL/s)	9.5	11	11.7	0.008	-
Vvac (mL)	280	291	283	-	-
Vcap max (mL)	231	236	301	0.01	0.008
V1er des (mL)	129	134	187	0.004	0.021
P1er des (cmH2O)	7.5	8	9	-	-
Pcap max (cmH2O)	24	28	29	-	-
PQmax (cmH2O)	9.5	11	11.7	-	-

Tabla V

Efectos secundarios presentados con placebo y oxibutinina

	Placebo No. (%)	Oxibutinina No. (%)	Valor de *p
Sequedad de boca	7 (19)	34 (91)	0.000
Mareos	4 (11)	7 (19)	-
Estreñimiento	5 (14)	3 (8)	-
Cefalea	2 (5)	5 (14)	-
Dolor abdominal	2 (5)	3 (8)	-
Piel seca	1 (3)	4 (11)	-
Visión borrosa	2 (5)	2 (5)	-
Taquicardia	0	1 (3)	-
Dificultad miccional	0	1 (3)	-
Adormecimiento facial	2 (5)	0	-

para el placebo y 73% para oxibutinina. La evaluación subjetiva a través de la escala análoga visual de síntomas fue 40% para placebo y 78% para la oxibutinina. Los efectos secundarios como sequedad de boca generalmente tolerable, trastornos de la acomodación visual que ceden con la disminución de la dosis, enrojecimiento facial 30 minutos tras la toma, precipitación o agravamiento del glaucoma, estreñimiento y en raras ocasiones síndromes suboclusivos, también se han informado entre 20% y 50% similares a los informados con el placebo.^{12,15} Moore y cols.⁹ con

dosis de 3 mg de oxibutinina informan efectos secundarios en 23% de los pacientes y de éstos 10% no toleraron el tratamiento. Kirkali y cols.¹² informan 7.5% de pacientes que abandonaron el tratamiento por los efectos colaterales. En el presente estudio de los efectos colaterales observados sólo la sequedad de boca tuvo diferencia significativa 19% vs. 91% para placebo y oxibutinina respectivamente, sin embargo, el abandono del tratamiento fue 5% vs. 14% para placebo y oxibutinina respectivamente - sin diferencia significativa - por lo que hubo buena

tolerancia del medicamento en nuestra población.

Abrams y cols.¹⁶ estudiaron la eficacia y tolerabilidad de la tolterodina vs oxibutinina y placebo en 293 pacientes con vejiga inestable, reportando disminución de la frecuencia de micción 21%, 19.5% y 10.5% disminución de episodios de incontinencia 47%, 71% y 19% y sequedad de boca se presentó en 50%, 86%, y 21% para tolterodina, oxibutinina y placebo respectivamente. La conclusión fue que la tolterodina tiene una eficacia similar a la oxibutinina, con menos sequedad de boca por mayor selec-

tividad para receptores muscarínicos del músculo detrusor y menor para glándulas salivales. En nuestro estudio, por razones de protocolo, no se redujeron dosis ni número de tomas de oxibutinina al día para reducir los efectos secundarios. Sin embargo, en la práctica diaria de nuestro servicio, es factible adaptar la dosis, el número y horario de las tomas a las necesidades propias de cada paciente, con el objetivo de optimizar los beneficios del medicamento, disminuir los efectos secundarios y el abandono del tratamiento. También el uso de estimulantes de la salivación como terapia adyuvante para pacientes que reciben oxibutinina permite que se toleren bien altas dosis del medicamento y favorece que los pacientes continúen con el tratamiento.^{17,18}

Koonings y Bergman¹⁹ en un estudio de 114 mujeres con diagnóstico de vejiga inestable encontraron que 58% de las pacientes respondieron al tratamiento con anticolinérgicos; revisando los estudios urodinámicos identificaron dos grupos: El primer grupo (73 pacientes) tenía contracción vesical que precedía a cambios en la presión uretral y el segundo grupo (41

pacientes) tenía descenso de la presión uretral que precedía a la contracción del detrusor. Del primer grupo, 84% (61 pacientes) respondieron favorablemente a los anticolinérgicos, mientras que sólo 12% del segundo grupo respondieron a la terapia con anticolinérgicos ($p = 0.01$). Algunos autores consideran a este último grupo como inestabilidad uretral. Clínicamente este fenómeno puede ser observado durante la determinación del perfil de presiones uretrales independientemente del volumen vesical. Un descenso significativo de la presión uretral es capaz de provocar el síntoma de urgencia miccional en estos pacientes. Puede haber hasta 16% a 20% de inestabilidad uretral en pacientes que tienen micción imperiosa y esta puede coexistir con inestabilidad vesical e incontinencia de esfuerzo y presentarse como incontinencia urinaria mixta.¹⁹⁻²² La inestabilidad uretral en nuestra experiencia también puede ser sospechada indirectamente en la cistometría simple, cuando la paciente durante la fase de llenado tiene sensación de micción imperiosa y escape urinario sin evidencia de contracción del detrusor, lo que presumiblemente nos hace pensar que la relajación esfín-

teriana es la causa de la pérdida urinaria. Consideramos que pacientes refractarias a medicación miorrelajante vesical deben ser investigadas urodinámicamente para identificar o descartar la inestabilidad uretral y proponer otras alternativas de manejo. Concluimos que para el tratamiento de los síntomas de la vejiga inestable, la oxibutinina continúa siendo hasta ahora una de las mejores alternativas con las que se cuenta, mejorando además en forma objetiva la capacidad cistométrica máxima y el volumen vesical al primer deseo miccional. El impacto de los efectos secundarios, en especial la sequedad de boca, puede ser disminuido sustancialmente adaptando el tratamiento a las necesidades de cada paciente.

■ AGRADECIMIENTOS

Srita. Enf. Amable Alfaro, Técnica en Urodinamia por su apoyo en los estudios de urodinamia; Dr. Abdiel Antonio Ocampo y Dr. Juan Talavera Piña, Coordinadores de Investigación del H.E. C.M.N. Siglo XXI, IMSS, por el apoyo metodológico y estadístico de este trabajo. Asofarma de México S.A. de C.V. por el apoyo logístico y financiero.

■ REFERENCIAS

1. Abrams PH, Blaivas JG., Stanton SL, Andersen JT: *The standarization of terminology of lower urinary tract function, The International Continence Society Committee on Standardization of Terminology*. Scand J Urol Nephrol Supplementum 1988; 114: 5.
2. Mainprize TC. *Diagnosis of urinary incontinence*. Clin Obstet Gynecol 1990; 33: 308.
3. Williams ME, Panill FC. *Urinary incontinence in the elderly*. Physiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. Ann Int Med 1982; 97: 895.
4. Resnick NM y Subbarao VY. *Management of urinary incontinence in the elderly*. N Engl J Med 1985; 313: 800.
5. Norton PA. *Prevalence and social impact of urinary incontinence in women*. Clin Obstet Gynecol 1990; 33: 295.
6. Elbadawi A, Yalla SV, Resnick SM. *Structural basis of geriatric voiding dysfunction III. Detrusor overactivity*. J Urol 1993; 150: 1668.
7. Abrams PH. *Bladder instability: Concept, clinical associations and treatment*. Scand J Urol Nefrol Suppl 1984; 87: 7.
8. Abrams PH. *Detrusor instability and bladder outlet obstruction*. Neurol Urodyn 1985; 4: 317.
9. Moore KH, Hay DM, Imrie AE et al. *Oxybutynin hydrochloride (3 mg) in the treatment of women with idiopathic detrusor instability*. Br J Urol 1990; 66: 470.
10. Tapp AJ, Cardozo LD, Versi E et al. *The treatment of detrusor instability in postmenopausal women with oxybutynin chloride: a double blind placebo controlled study*. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97: 521.
11. Ouslander JG, Blaustein J, Connor A et al. *Pharmacokinetics and clinical effects of oxybutynin chloride in geriatric patient*. J Urol 1988; 140: 47.
12. Kirkali Z and Whitaker RH. *The use of oxybutynin in urological practice*. Int Urol Nefrol 1987; 19: 385.

-
13. Abrams PH, Fenely CL. *The significance of the symptoms associates with bladder outflow obstruction*. Urol Int 1978; 33: 171.
 14. Satyam KS and Abrams PH. *Micción imperiosa*. Urol Clin North Am 1996; 3: 431.
 15. Szonyi G, Collas DM, Ding YY, Malone-Lee JG. *Oxybutynin Retraining for detrusor instability in elderly people: a randomized controlled trial*. Age Ageing 1995; 24: 287.
 16. Abrams P, Freeman R, Anderstrom C, Mattiasson A. *Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with an over-active bladder*. Br J Urol 1998; 81: 801.
 17. Hooper Tincello DG, Richmond DH. *The use of salivary stimulant pastilles to improve compliance in women taking oxybutynin hydrochloride for detrusor instability: a pilot study*. Br J Urol 1997; 80: 414.
 18. Arango Toro O, Nohales Taurines G, Cortadellas Angel R, Castro Santamaria R, Gelabert Mas A. *Manejo de la hiposalivación causada por cloruro de oxibutinina en el tratamiento de la vejiga inestable*. Actas Urol Esp 1998; 22: 124.
 19. Koonings P, Bergman A. *Urethral pressure changes in women with detrusor instability*. Urology 1991; 37: 540.
 20. Kulsen-Hanssen S. *Prevalence and pattern of unstable urethral pressure in 174 gynecologic patients referred for urodynamic investigation*. Am J Obstet Gynecol 1983; 146: 895.
 21. van-Waalwijk-van-Doorn ES, Remmers A, Janknegt RA. *Extramural ambulatory urodynamic monitoring during natural filling and normal daily activities: Evaluation of 100 patients*. J Urol 1991; 146: 124.
 22. Wise BG, Cardozo LD, Cutner A, Benness CJ, Burton G. *Prevalence and significance of urethral instability in women with detrusor instability*. Br J Urol 1993; 72: 26.