

## Actualizaciones

Esta sección se compone de revisiones médicas estrechamente relacionadas con el ejercicio de la profesión. Los resúmenes SIIC de Actualizaciones tienen una extensión promedio de dos páginas.

### 1 - Precisión de la Fibronectina Fetal Cervicovaginal en la Predicción del Riesgo de Parto Prematuro Espontáneo: Revisión Sistemática

Honest H, Bachmann LM, Gupta JK y colaboradores

Academic Department of Obstetrics and Gynaecology, Birmingham Women's Hospital, Birmingham, Reino Unido

[Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review]

British Medical Journal 325:301-304, Ago 2002

---

La mayor utilidad de la determinación de fibronectina fetal se aprecia en la predicción de parto pretérmino espontáneo en mujeres con síntomas y dentro de los 7 a 10 días de efectuada la valoración.

---

#### Introducción

El parto pretérmino ocurre en el 7% al 11% de las gestaciones de menos de 37 semanas y en el 3% al 4% de las de menos de 34 semanas. La mayoría de las muertes neonatales en niños con desarrollo normal

ocurre en esta última situación y muchos de los infantes que sobreviven tienen morbilidad grave, como displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, alteración del desarrollo neurológico y dificultades cognitivas. Los avances en el cuidado perinatal no modificaron la incidencia de parto pretérmino, pero redujeron las complicaciones asociadas con él.

La fibronectina fetal (FF) es una glucoproteína que se encuentra en el líquido amniótico, tejido placentario y sustancia extracelular de la *decidua basalis*. Se supone que es liberada en respuesta al daño ocasionado por la inflamación o de manera mecánica. La detección de la FF se realiza habitualmente en muestras del ectocérvix o de la vagina mediante ensayo inmunoenzimático (ELISA). Los resultados pueden ser indicadores de riesgo de parto pretérmino. Sin embargo, la posibilidad de contaminación de la muestra con sangre materna, la relación sexual en las 24 horas previas y la preeclampsia son algunas de las situaciones que reducen la utilidad pronóstica del dosaje de FF.

Los resultados de muchos estudios indican que la FF cervicovaginal parece predecir en forma confiable el riesgo de parto pretérmino. No obstante, la mayoría de estas investigaciones se realizó sobre muestras reducidas de mujeres; y las revisiones sistemáticas, además de basarse en pequeños números de fuentes de datos, carecían de un criterio de calidad para evaluar los estudios analizados, elementos que pueden inducir sesgo considerable.

Los autores realizan una revisión sistemática rigurosa con la finalidad de obtener estimaciones confiables en relación con la aplicabilidad clínica de la determinación de FF. Se define como mujeres asintomáticas las que no presentaban contracciones uterinas, mientras que las sintomáticas tenían contracciones y dilatación cervical menor de 2 a 3 cm.

#### Métodos

Los estudios se identificaron a través de Medline (1966-2000), Embase (1980-2000), PASCAL (1973-2001) y BIOSIS (1969-2001). Asimismo se buscó en la base de datos de la *Cochrane Library* (2000), MEDION (1974-2000), *National Research Register* (2000), SCISEARCH (1974-2001), conferencias (1973-2000) y se contactaron especialistas y fabricantes de equipos de medición de FF.

Los estudios seleccionados habían realizado, en embarazadas asintomáticas o sintomáticas, la valoración de la FF cervicovaginal antes de la semana 37 de gestación. Se excluyeron trabajos de casos y controles, pero no hubo restricción por el idioma del artículo.

A partir de cada estudio seleccionado se evaluaron las características, la calidad y la exactitud de los resultados. Se consideraron mujeres asintomáticas y sintomáticas con parto pretérmino antes de la semana 34 y 37 de gestación. Además, en el caso de pacientes sin síntomas, se analizó la evolución dentro de los 7 a 10 días de efectuada la determinación de FF.

El diseño prospectivo, el reclutamiento consecutivo, la

adecuada descripción del procedimiento de dosaje de FF y la falta de conocimiento del resultado por parte de los médicos a cargo de la enferma fueron los criterios para considerar que el trabajo era de buena calidad.

Se analizaron las posibles fuentes de heterogeneidad por análisis de metarregresión mediante el empleo de variables específicas predeterminadas: clasificación del riesgo, gestación múltiple, tipo de reclutamiento, examen digital o sangrado antes del estudio, relación sexual antes de la determinación de FF, métodos de valoración, pruebas seriadas, diseño del estudio y lenguaje de publicación.

Se utilizaron curvas ROC como medición de exactitud para todos los estudios incluidos. El área bajo la curva brinda una valoración promedio de precisión de los estudios combinados (particularmente cuando se emplean umbrales diferentes). Además es una forma adecuada de comparar la precisión del estudio en distintos parámetros de evolución. Se emplearon cocientes de probabilidad en los estudios que consideraron un umbral de FF de 50 ng/ml. Los autores señalan que tales cocientes son clínicamente de mayor utilidad que la sensibilidad y especificidad.

### Resultados

Se incluyeron 28 estudios en mujeres asintomáticas y 40 en pacientes sintomáticas, con un total de 26 876 enfermas. El 19% ( $n = 13$ ) cumplió los cuatro criterios de buena calidad. Con excepción de tres trabajos, los restantes adoptaron un umbral de FF de 50 ng/ml.

En mujeres sin síntomas el análisis de metarregresión reveló que la exactitud de la prueba no depende de la forma de valoración, de la frecuencia con la que se llevó a cabo el estudio o de la clasificación del riesgo. La precisión estimada de la determinación en predecir el riesgo de parto prematuro varió en forma considerable. Al evaluar la calidad de los estudios como origen de heterogeneidad, no se encontraron diferencias significativas en la estimación de la exactitud en trabajos de calidad alta o escasa. La estimación de la precisión de los trabajos que cumplieron los criterios de calidad fue, por lo general, coincidente con los resultados globales.

En este grupo, el mejor cociente de probabilidad para resultados positivos fue de 4.01 en la predicción de parto prematuro antes de la semana 34 de gestación, con un cociente de probabilidad para resultados negativos del 0.78.

En mujeres con síntomas, el análisis de metarregresión mostró los mismos resultados que en el caso de mujeres asintomáticas. Las restantes conclusiones también fueron semejantes. El mejor cociente de probabilidad para resultados positivos fue de 5.42 en la predicción de parto pretérmino dentro de los 7 a 10 días de la determinación, con cociente de probabilidad de 0.25 para resultados negativos.

### Discusión

Los resultados globales indican que la precisión de la determinación de la FF cervicovaginal en la predicción de parto pretérmino varía considerablemente. Sin embargo, la mayor utilidad del estudio se observa en la predicción de parto pretérmino espontáneo en mujeres con síntomas antes de la dilatación avanzada y dentro de los 7 a 10 días de efectuada la valoración.

La aplicabilidad clínica mayor tiene que ver con el cambio de decisiones terapéuticas a partir de un resultado positivo. Así, con el ejemplo de una enferma que presenta síntomas de amenaza de parto en la

semana 31 de la gestación, los expertos evalúan el efecto de la terapia prenatal con esteroides en la situación que contempla o no el resultado de la FF. Cuanto mayor el riesgo, menor el número de mujeres que se necesita tratar con corticoides para evitar un caso de distrés respiratorio. En el escenario de que todas las pacientes con estas características fueran a recibir este tratamiento farmacológico, sin considerar los resultados de la FF, 109 pacientes deberían ser tratadas para prevenir un caso de distrés. En cambio, al considerar sólo a las enfermas con FF positiva, el número necesario a tratar se reduce a 17. Por lo tanto, el abordaje que incluye la consideración de la FF permite una decisión terapéutica más racional, agregan finalmente los expertos.

Los lectores disponen de información adicional en [www.siicsalud.com](http://www.siicsalud.com). Ante cualquier duda, comunicarse con tel. +54 11 4342 4901 o [relacion@siicsalud.com](mailto:relacion@siicsalud.com)

## 2 - Resultados Falsos Positivos en la Determinación de Gonadotropina Coriónica Humana: Causas, Características y Reconocimiento

Braunstein GD

Department of Medicine, Cedars-Sinai Medical Center-University of California, Los Angeles, EE.UU.

[False-positive serum human chorionic gonadotropin results: Causes, characteristics and recognition]

American Journal of Obstetrics and Gynecology  
187:217-224, 2002

---

*Aunque la posibilidad de resultados positivos en la determinación de gonadotropina coriónica humana no es muy frecuente, el fenómeno debe sospecharse en presencia de algunas situaciones particulares que el autor analiza en esta revisión.*

---

### Introducción

Si bien la determinación de gonadotropina coriónica humana (hCG) sólo ha sido aprobada por la Administración de Drogas y Alimentos para el diagnóstico de embarazo, se la emplea ampliamente en el monitoreo de la progresión de la gestación, en el rastreo de síndrome de Down, en el monitoreo de enfermedad trofoblástica gestacional y no gestacional y en pacientes con tumores no trofoblásticos.

Los problemas técnicos inherentes a la reactividad cruzada se resolvieron, en parte, en 1970 con el desarrollo del radioinmunoensayo (RIE) con un anticuerpo que permite detectar la subunidad  $\beta$  purificada de la hCG. Esta técnica es relativamente insensible para la detección de la hormona luteinizante humana (hLH) y permite la medición de la hCG (y de la fracción  $\beta$  libre) en presencia de las concentraciones fisiológicas de hLH. Desde entonces se introdujeron numerosos métodos útiles en el dosaje de la hCG, con distinta sensibilidad y especificidad. Sin embargo, cada uno de los procedimientos disponibles tiene limitaciones o desventajas inherentes al mecanismo de detección *per se*, comenta el autor.

Además de las discrepancias observables en la

determinación del nivel de hCG según los distintos métodos disponibles, puede haber gran disparidad entre los resultados obtenidos y la clínica del paciente, fenómeno que debe ser meticulosamente considerado para evitar conductas terapéuticas inapropiadas. Los resultados falsos positivos -o pseudohipergonadotropinemia- pueden motivar el diagnóstico erróneo de enfermedad trofoblástica gestacional y de otras entidades.

### Causas de resultados falsos positivos

Numerosas situaciones pueden generar resultados falsos positivos de hCG. Además de la placenta, la hipófisis humana sintetiza y secreta hCG en forma pulsátil durante el ciclo menstrual. Esta forma hipofisaria tiene una estructura diferente, que se asocia con su desaparición sérica más rápida en comparación con la hCG humana, y se encuentra en baja concentración en hombres y mujeres premenopáusicas. Su nivel se eleva en la perimenopausia y en hombres de edad avanzada, pero su producción se bloquea con el tratamiento hormonal de reemplazo con estrógenos y progesterona. Habitualmente, la concentración de la hCH hipofisaria es inferior a las 10 mUI/ml; los equipos de mucha sensibilidad pueden detectar incluso este bajo nivel.

Numerosos estudios mostraron que el 18% de los pacientes con una variedad de tumores no trofoblásticos tiene hCG inmunorreactiva en su circulación. Estas observaciones se obtuvieron inicialmente con el RIE que detectaba hCG intacta y su subunidad  $\beta$  libre (RIE para hCG total). En cambio, al utilizar RIE de alta especificidad de dos localizaciones, que sólo mide la molécula intacta de hCG o la fracción  $\beta$  (hCG- $\beta$ ), se observó que la forma circulante predominante en estos enfermos era la hCG- $\beta$  y no la hCG intacta.

Las inyecciones de hCG (en el contexto de la inducción de ovulación y del tratamiento de la criptorquidia) también se asocian con detección de hCG. Lo mismo ocurre en atletas que utilizan hCG para estimular la producción endógena de andrógenos y en pacientes que, inadecuadamente, reciben hCG como parte de programas para adelgazar. Sin embargo, la hCG administrada con fines terapéuticos tiene una vida media de eliminación en suero de 24 a 48 horas.

Diversas sustancias pueden interferir con el dosaje de hCG. Los ensayos tradicionales que empleaban anticuerpos contra la subunidad  $\beta$  mostraban reactividad cruzada con la hLH y su subunidad  $\beta$ . Como consecuencia de ello podían obtenerse resultados falsos positivos en mujeres no embarazadas, especialmente en pacientes posmenopáusicas. Sin embargo, dicha reactividad cruzada dejó de ser problema en los RIE que incluyen el uso de dos anticuerpos diferentes que se unen a dos localizaciones distintas de la hCG o de la hCG- $\beta$  asociados, por lo tanto, con elevada especificidad.

Las serinoproteasas comparten cierta homología con la subunidad  $\beta$  de la hCG. Por lo tanto, es posible que algunos ensayos que utilizan anticuerpos contra la secuencia compartida detecten enzimas de origen bacteriano o humano. En forma similar, la subunidad  $\beta$  también tiene homología con diversos factores de crecimiento, como el factor derivado de plaquetas y el factor transformante de crecimiento  $\beta$ . No obstante, esta interacción no parece ser clínicamente relevante y no parece ser un problema mayor con los ensayos de RIE con dos anticuerpos.

Los anticuerpos humanos antianimales pueden interferir en el RIE y dar lugar a resultados falsos positivos. Dichos

anticuerpos pueden estar dirigidos contra una única especie (anticuerpos humanos anti-ratón, HAMA) o pueden ser de tipo heterófilo, menos específicos y reactivos con inmunoglobulinas de diversos animales. Se considera que los mismos son responsables de gran parte de los resultados falsos positivos. La presencia de estos anticuerpos puede obedecer a la ingesta de leche o carne, exposición ambiental u ocupacional o por inyección de anticuerpos monoclonales con fines diagnósticos o terapéuticos. En forma similar, los factores reumatoideos pueden dar lugar a falsos positivos.

Se estima que el 30% al 40% de la población tiene anticuerpos heterófilos, y que la prevalencia de HAMA es mucho más variable, desde menos del 1% al 80%. El problema puede eliminarse si se efectúa una preincubación con suero normal de los animales posibles según la especie de la que derivan los anticuerpos utilizados en el ensayo. Muchos fabricantes añaden proteínas animales o bloqueantes heterófilos, pero la cantidad agregada puede no ser suficiente para contrarrestar el efecto de anticuerpos en alto título o de alta afinidad.

No es un fecho frecuente, pero un paciente que haya recibido inyecciones de hCG puede tener anticuerpos contra dicha proteína que interfieren con los ensayos competitivos o con enzimoimmunoensayo aunque no con RIE con dos anticuerpos; además, suelen ser de baja afinidad.

#### Frecuencia de resultados falsos positivos

La prevalencia depende de las características del paciente, del tipo de ensayo y del límite de detección. A su vez, el punto de corte establecido por el fabricante puede influir en la posibilidad de obtener un resultado falso positivo. La verdadera frecuencia se desconoce (se ha estimado en 0.5% a 3%). Es un hecho menos común con el RIE con dos anticuerpos. Múltiples estudios en pacientes con tumores no trofoblásticos revelaron prevalencia de falsos positivos del 2.4% en controles o en sujetos con entidades benignas, la mayoría atribuible a la reacción cruzada con hLH o con hCG de origen hipofisario o tisular. En estos casos, el nivel de hCH está generalmente por debajo de las 20 mUI/ml.

Una revisión de 96 casos de falsos positivos encontró que, además del resultado positivo, presentaban alguno de los siguientes: (1) un resultado negativo en otro estudio sérico, (2) un resultado negativo en orina, (3) ausencia de paralelismo cuando se realizan diluciones del suero o (4) ausencia de tejido trofoblástico cuando se realizan diversos estudios diagnósticos. Según las comunicaciones de dichos resultados, se ha estimado una frecuencia de 1 en un millón de pruebas. Sin embargo, al considerar la subestimación por la posibilidad de que varias determinaciones se efectúen en el mismo paciente, la verdadera frecuencia sería de 1 en 10 000 a 1 en 100 000 determinaciones, todavía muy por debajo del índice inferior de aceptabilidad de 1 en 1 000 que ha sido recomendado por el *National Committee for Clinical Laboratory Standards*.

#### Características de los resultados falsos positivos

**Bajo título.** Por lo general, la concentración promedio de hCG en pacientes con resultados falsos positivos es muy baja (inferior a 1 000 mUI/ml y usualmente por debajo de las 150 mUI/ml). Con la finalidad de que los datos sean comparables, según el referente de la Organización Mundial de la Salud, 1 ng de hCG equivale a 9.3 mUI.

**Negatividad en orina.** La hCG tiene peso molecular de

36 700 Da y se excreta libremente en orina. En cambio, los HAMA y los anticuerpos heterófilos habitualmente son de tipo IgG, con un peso molecular de aproximadamente 160 000 Da por lo que no filtran con facilidad por los glomérulos renales.

**Ausencia de paralelismo al utilizar suero del paciente en distintas diluciones.** El experto recuerda que cuando el suero de una mujer embarazada se diluye al medio, la concentración final de hCG es igual al 50% del valor obtenido con suero sin diluir y así sucesivamente. Dicho paralelismo es un criterio importante de identidad inmunológica; la mayoría de los sueros con resultados falsos positivos no muestran este fenómeno. En este caso, cuando el resultado final se multiplica por el factor de dilución, el último valor puede ser superior o inferior al obtenido con la muestra sin diluir. Por ejemplo, cuando la falsa positividad es consecuencia de la presencia de anticuerpos heterófilos, al efectuar la dilución del suero, dichos factores de interferencia pueden caer por debajo del límite de detección y por lo tanto el resultado positivo desaparece al efectuar la dilución. Algunos anticuerpos heterófilos se encuentran en títulos muy elevados y por ende aún interfieren luego de diluida la muestra.

**Discrepancia con las observaciones clínicas.** Un escenario común es el de una mujer en edad reproductiva con dolor abdominal. Al realizar la determinación se observa hCG en baja concentración y se efectúa el diagnóstico presuntivo de embarazo. La combinación de dolor y de un bajo título de hCG a menudo hace sospechar embarazo ectópico y, por lo tanto, motiva una serie de estudios adicionales y eventualmente conductas terapéuticas inapropiadas.

**Ausencia de cambios sustanciales en el tiempo.** A pesar de que las sustancias capaces de interferir en las determinaciones de hCG pueden descender al cabo del tiempo, habitualmente permanecen en la circulación durante bastante tiempo y dan resultados falsos positivos en forma persistente, con escasa variabilidad. Sin embargo, no suele observarse la modificación común que ocurre durante la gestación no complicada; la concentración tampoco desciende tal como ocurre normalmente luego de la extirpación de tejido trofoblástico. La falta de variabilidad en el nivel de hCG también puede observarse en pacientes con producción excesiva de hCG hipofisaria, en algunos enfermos con secreción ectópica de hCG o de hCG-β o en mujeres con enfermedad trofoblástica gestacional.

**Disparidad de resultados al efectuar determinaciones con equipos comerciales que emplean distintos anticuerpos.**

Es común que los factores que interfieren en una prueba en particular no lo hagan con un equipo de otro fabricante. Sin embargo, es importante que, al solicitar un nuevo estudio en un laboratorio diferente, éste último no utilice el mismo equipo con el cual se obtuvieron los primeros resultados.

#### Abordaje diagnóstico

Las características comentadas facilitan la distinción entre un resultado positivo verdadero o falso. En resumen, la medición de hCG en orina, la nueva determinación con un equipo comercial distinto, la ausencia de paralelismo en pruebas con suero diluido y los cambios en el tiempo son algunos de los elementos que pueden ayudar en el diagnóstico diferencial.

Aunque los resultados falsos positivos no son frecuentes, especialmente con los equipos que utilizan dos anticuerpos, ocasionalmente ocurren y pueden motivar conductas terapéuticas erróneas, comenta finalmente el experto.

### 3 - Resistencia a la Insulina, Síndrome de Ovario Poliquístico y Diabetes Tipo 2

Ovalle F y Azziz R

University of Alabama, Birmingham, Alabama, EE.UU.

[*Insulin Resistance, polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus*]

*Fertility and Sterility* 77(6): 1095-1105, Jun 2002

---

La resistencia a la insulina afecta a entre 10% y 25% de la población general. La poliquistosis ovárica y la diabetes tipo 2 son trastornos a menudo asociados con ella.

---

#### Introducción

La resistencia a la insulina (RI) afecta a entre 10% y 25% de la población general, según el nivel de obesidad. El síndrome de ovario poliquístico (SOP) se observa en 4% a 6% de las mujeres en edad reproductiva, independientemente de la raza u origen étnico. Muchas de estas pacientes también tienen RI.

Otra patología habitualmente asociada con la RI es la diabetes tipo 2, que afecta a un porcentaje importante de mujeres, aunque comúnmente de más edad. Estas entidades parecen conectarse entre sí ya que muchas enfermas con SOP eventualmente desarrollan diabetes tipo 2, por mecanismos que no se comprenden aún. A pesar de ello, se acepta que la intervención de la RI es esencial en el desarrollo de estas enfermedades. También es probable que la RI se manifieste clínicamente como SOP o como diabetes.

#### Resistencia a la insulina y síndrome de resistencia a la insulina

No existe una definición única de RI. Algunos grupos consideran que la RI es un estado patológico en el cual los órganos blanco no responden a cantidades normales de insulina. La *American Diabetes Association* (ADA) la definió como una respuesta metabólica alterada frente a la insulina endógena o exógena. Y expertos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideran que una persona padece RI cuando las mediciones de sensibilidad a la insulina se ubican en el cuartilo inferior de los valores de la población en estudio.

En general se acepta que la estimulación de la captación de glucosa por acción de la insulina durante el clampeo euglucémico hiperinsulinémico es el mejor método para determinar la sensibilidad a la insulina. Se trata de un procedimiento complejo y costoso, por lo que

se han introducido otras técnicas más sencillas para obtener similar información. La prueba de tolerancia a la insulina fue la primera técnica desarrollada para determinar la sensibilidad a la insulina *in vivo*. Se basa en el índice de desaparición de la glucosa en plasma luego de una inyección en bolo de insulina regular. El modelo mínimo -relación entre glucosa e insulina durante una prueba de tolerancia a la glucosa- y el modelo homeostático reflejan otros enfoques para conocer la sensibilidad a la insulina.

La prevalencia de RI ha sido difícil de establecer y depende del método que se utilice. Según los criterios de la OMS, el 25% o más de la población general podría padecer la anormalidad.

En el *Bruneck Study*, la prevalencia fue cercana al 45% aunque la RI sólo se estimó en función del modelo homeostático. De modo similar, el *Honolulu Heart Program* evaluó indirectamente la prevalencia del trastorno mediante la valoración de los niveles de insulina en ayunas en una población de más de 3 500 personas de 71 a 93 años. La prevalencia global rondó el 22%.

Hasta la fecha, el único estudio que utilizó la técnica del clampeo fue el *European Group for the Study of Insulin Resistance*, que incluyó 1 146 hombres y mujeres caucásicos de 18 a 85 años. La frecuencia de RI fue de 10% a 25% según la definición y el peso corporal de la población.

#### RI o síndrome metabólico

Hacia fines de la década del '80 se estableció el nombre de síndrome X para describir la asociación entre diversos factores de riesgo cardiovascular -hipertensión, obesidad y dislipidemia- habitualmente relacionados con la RI. En 1999, la OMS propuso unificar la definición y denominarlo síndrome metabólico: intolerancia a la glucosa o diabetes tipo 2 o RI más dos de los siguientes trastornos: hipertensión, dislipidemia, obesidad central o microalbuminuria. El *Botnia Study*, al aplicar dicha definición, encontró que aproximadamente el 10% de los individuos con tolerancia normal a la glucosa (NGT), el 40% de aquellos con intolerancia a la glucosa (IGT) y el 85% de los pacientes con diabetes tipo 2 tenían síndrome metabólico. La prevalencia depende en gran medida de la edad y habitualmente es mayor en hombres que en mujeres.

El *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III) sugirió que el síndrome metabólico era muy prevalente en la población de los Estados Unidos, con una frecuencia ajustada según la edad del 23.7%. No obstante, en ciertos grupos raciales (de ascendencia africana y mejicana) la prevalencia es mucho más alta en mujeres que en los hombres. En general, el síndrome metabólico parece afectar a entre 10% y 20% de la población.

#### Síndrome de ovario poliquístico

*Definición y hallazgos clínicos.* La definición del SOP sigue en controversia. Por lo general se acepta que el trastorno se caracteriza por hiperandrogenismo (hirsutismo), hiperandrogenemia y alteraciones en la ovulación en ausencia de otras patologías que pueden ser causa de elevación del nivel sérico de andrógenos. La presencia de ovarios poliquísticos por ecografía es un elemento que aún se discute en la definición del SOP.

Clínicamente, las pacientes con SOP presentan disfunción menstrual e hirsutismo, aunque entre 15% y 30% refiere tener ciclos menstruales regulares, y obesidad en el 50% al 60% de los casos.

Desde el punto de vista patológico, la corteza de los ovarios tiene múltiples folículos intermedios y atrésicos de 2 a 5 mm. No todas las mujeres con SOP tienen ovarios con apariencia poliúística y no todas las enfermas con dichos hallazgos tienen SOP. De hecho, agregan los autores, el incremento del nivel sérico de andrógenos, de cualquier etiología, se acompaña de la misma alteración morfológica.

El SOP se caracteriza por aumento de los niveles circulantes de testosterona libre y baja concentración de globulina de unión a hormonas sexuales, con incremento variable en el nivel de testosterona total. La relación entre LH y FSH es de 3:1 o más alta en casi el 60% de las pacientes, mientras que el nivel de prolactina habitualmente es normal.

El SOP es uno de los trastornos endocrinológicos femeninos más frecuentes, con tasas del 4% al 6% independientemente de la raza.

Muchas enfermas con SOP tienen aberraciones metabólicas, esencialmente RI acompañada de hiperinsulinemia compensatoria. Además de la acción alterada de la insulina, en muchas pacientes parece existir menor eficacia de la glucosa (capacidad de la glucosa *per se* de estimular la recaptación de glucosa y suprimir su síntesis hepática, independientemente de la insulina).

En forma global se estima que aproximadamente el 50% al 70% de las pacientes con SOP tiene RI.

En el SOP, la resistencia a la insulina se refiere a la alteración en su acción sobre el transporte de la glucosa y la acción antilipolítica en adipocitos, en presencia de unión normal de la insulina. Este estado genera un aumento compensatorio en el nivel de insulina y un efecto exagerado sobre otros tejidos, como mayor secreción de andrógenos por la teca del ovario, exceso de crecimiento de las células basales de la piel (*acantosis nigricans*), mayor reactividad endotelial y vascular y metabolismo hepático y periférico anormal de lípidos. La hiperinsulinemia parece intervenir en forma crucial en la patogenia del hiperandrogenismo del SOP. Sin embargo, aún no se comprende con precisión el mecanismo por el cual ambas entidades se hallan tan comúnmente asociadas.

### Diabetes tipo 2

La diabetes tipo 2 es un trastorno metabólico heterogéneo; la hiperglucemia es consecuencia de resistencia a la acción de la insulina y respuesta compensatoria inadecuada de insulina. Según la OMS, el diagnóstico de diabetes se basa en (1) glucemia en ayunas (FPG) de 140 mg/dl o más, o (2) glucemia a las dos horas de la prueba de tolerancia de 200 mg/dl o más. Debido a que con estos criterios muchos pacientes con diabetes tipo 2 son diagnosticados por la glucemia de dos horas pero no por la glucemia en ayunas, la ADA determinó un umbral de corte de glucemia en ayunas de 126 mg/dl.

El NHANES III, realizado entre 1988 y 1994 en más de 18 000 individuos mayores de 20 años, reveló que el 7.8% de los adultos tenía diabetes tipo 2. Asimismo, se comprobó que la prevalencia aumenta con la edad llegando hasta 18.8% en individuos de 60 años o más. Ciertos grupos minoritarios, como los negros, tienen una frecuencia más alta de la patología.

En mujeres en edad reproductiva, la prevalencia se estimó entre 1.7% y 6.1%, entre los 20 y 39 años y los 40 y 49 años, respectivamente. En general, señalan los autores, en mujeres con SOP parece conveniente utilizar los criterios diagnósticos de la OMS para establecer la

presencia de diabetes.

Se considera que la RI es un hallazgo patognomónico en individuos con diabetes tipo 2, y su prevalencia varía entre 80% y 100% según la definición que se utilice. Asimismo, existe amplia variabilidad en el grado de RI en esta población.

Además de las consecuencias psicológicas y reproductivas del SOP, las pacientes tienen considerablemente mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. En el 83% de las enfermas con SOP y diabetes existe historia familiar positiva de la alteración endocrinológica. La elevada prevalencia de anomalías en la homeostasis de la glucosa no parece limitarse a un único grupo étnico. Ciertas investigaciones sugieren que el riesgo relativo de glucemia es mayor en mujeres con SOP y ciclos menstruales irregulares (40 días o más) en comparación con aquellas con ciclos regulares en longitud (26 a 31 días). A su vez, en las primeras, el riesgo es también más alto en pacientes obesas. En forma global, las enfermas con SOP, independientemente del origen étnico, parecen tener 5 a 10 veces más riesgo de diabetes, más aún en presencia de historia familiar positiva y de obesidad. Los criterios propuestos por la OMS (con el uso de la prueba de tolerancia) son más sensibles para el diagnóstico de intolerancia a la glucosa y de diabetes en mujeres con SOP. En cambio, las pautas diagnósticas de la ADA, de 1997, que sólo se basan en los niveles de FPG, son relativamente insensibles en estas pacientes.

Debido a que las enfermas con diabetes tipo 2 tienen RI y que la RI se asocia con el desarrollo de SOP, las mujeres con diabetes también tienen más riesgo de tener SOP, tal como lo demuestran numerosas investigaciones. Sin embargo, aún son necesarios estudios prospectivos amplios para determinar en forma inequívoca la verdadera prevalencia de SOP en mujeres con diabetes tipo 2.

### Conclusiones

Aunque el mecanismo exacto de estas asociaciones aún no se ha establecido, se acepta que la RI interviene en forma esencial en el desarrollo de ambas patologías. Algunas enfermas con RI desarrollan primariamente SOP y otras presentan diabetes. En las primeras, la hiperinsulinemia se asocia con hiperandrogenismo mientras que en las segundas la intolerancia a la glucosa es un factor esencial.

Es posible que el SOP y la diabetes tipo 2 no sean más que la diferente expresión clínica del mismo síndrome de RI. Pero también es razonable pensar que el SOP y la diabetes son trastornos no relacionados que surgen como consecuencia de diferentes subtipos etiológicos de RI.

El hiperandrogenismo en el SOP puede ser el resultado de la RI más alta en esas pacientes que en las diabéticas. La obesidad está igualmente presente en pacientes con SOP y con diabetes, de modo que su prevalencia no parece poder explicar las diferencias fenotípicas.

Es probable que existan diferencias subyacentes a nivel molecular en la RI. De hecho, en pacientes con diabetes y obesidad hay reducción del transporte de glucosa y menor unión a la insulina. En cambio, esta última alteración habitualmente no se observa en adipocitos de pacientes con SOP. Los distintos fenotipos de RI también podrían ser consecuencia de variaciones en el nivel de alteración funcional de las células  $\beta$ . Los estudios futuros seguramente permitirán tener una idea más completa de los mecanismos que influyen en la aparición de estos trastornos metabólicos y en su asociación.

#### 4 - Revisión de la Sección Dirigida al Embarazo en los Prospectos de Drogas de Venta con Receta: Evaluación del Sistema Actual en la Información de Riesgos

Doering PL, Boothby LA y Cheek M

Department of Pharmacy Practice, College of Pharmacy University of Florida, Gainesville; Columbus Regional Drug Information Center, Columbus; Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität, Bonn, Alemania

[Review of Pregnancy Labelling of Prescription Drugs: Is the Current System Adequate to Inform Risks?]

American Journal of Obstetrics and Gynecology 187:333-339, 2002

---

La FDA reconoció la necesidad de modificar el formato y el contenido de la información dirigida al embarazo en los prospectos farmacológicos.

---

##### Introducción

Los efectos significativos que pueden producir fármacos y otros químicos adquirieron relevancia luego de la experiencia con la talidomida, durante las décadas de los '50 y '60, señalan los autores. La droga sedante e hipnótica fue administrada a gestantes durante el primer trimestre para aliviar las náuseas y vómitos. Como resultado, muchos individuos nacieron con deformidades graves de brazos y piernas y otras malformaciones asociadas al consumo del agente. El legado de la talidomida persiste hasta la fecha, y muchos obstetras instan a sus pacientes a evitar el consumo de fármacos durante el embarazo debido a la posibilidad de daño fetal. Sin embargo, existe el riesgo de exagerar el problema, si se considera que las drogas probablemente cumplan un

papel relativamente discreto en la causa de las malformaciones congénitas en el ser humano. De hecho, la supresión de ciertos agentes es más riesgosa que su prescripción. En cualquier caso, el médico debe tener acceso a la información que le permita fundamentar sus decisiones, expresada en un formato de fácil comprensión que guíe y dirija a quien prescribe. En la presente revisión, los autores analizan los problemas que enfrentan los profesionales con el actual sistema de clasificación del embarazo y las recomendaciones propuestas para mejorarlo.

##### Historia de la rotulación en el embarazo

Hasta 1979, la mayoría de los fármacos informaba que no estaba establecido su empleo seguro durante el embarazo, con la advertencia de que el agente «no debería ser utilizado en gestantes a menos que, en opinión del médico, los potenciales beneficios superaran los posibles peligros». Esta práctica le ofrecía escasa guía al profesional que estaba evaluando emplear la droga. Los médicos consideran al PDR (*Physicians' Desk Reference*), una compilación de prospectos de drogas, su principal fuente de información. A los profesionales se les recuerda que sólo los usos que aparecen en la «indicaciones» del prospecto fueron totalmente estudiados en cuanto a seguridad y eficacia por la FDA (*Food and Drug Administration*). Recientemente se llevó a cabo una revisión del PDR 2002 para determinar el empleo de las categorías de gestación de la FDA en los prospectos de antibióticos sistémicos. El análisis reveló que de las 340 monografías analizadas, aproximadamente el 40% no incluyó consejo alguno respecto de su empleo durante la gestación.

##### Evaluación de riesgo

Las pautas iniciales de los nuevos agentes se basan en la información derivada de estudios preclínicos en animales a causa de la escasez de datos sobre los efectos de los fármacos en el feto al momento de su comercialización. Los estudios de toxicidad reproductiva comparan los resultados en animales que reciben una variedad de dosis de la droga en estudio durante la organogénesis con controles. Cabe destacar que la embriopatía producida por la talidomida en el ser humano no se manifestó en las pruebas con animales. En consecuencia, muchos investigadores perdieron la confianza en la capacidad predictiva de los hallazgos provenientes de estos estudios en la detección de embriotoxicidad en el ser humano. La mayoría de los teratógenos del ser humano remeda a los observados en animales, aunque no todos.

Asimismo, hay fármacos con efectos teratogénicos en animales cuando son administrados en dosis elevadas que no lo son en seres humanos al ser utilizados en dosis clínicas. Por lo tanto, si bien los estudios en animales pueden identificar efectos teratogénicos, la extrapolación al ser humano es difícil. La experiencia con la talidomida impulsó la promulgación en 1963 de nuevas regulaciones en la investigación de drogas, que obligan al desarrollo de ciertos estudios no clínicos antes de la prueba en seres humanos y de mayor profundización previo a su comercialización. La política actual de la FDA requiere que, antes de administrar una nueva droga a mujeres en edad fértil, se realice un estudio de fertilidad en al menos una especie animal, con investigaciones de teratología en al menos 2 especies. Las principales dificultades que enfrenta la investigación teratológica comprenden la determinación del nivel exacto de riesgo o de seguridad

de una droga y la falta de información clínica que permita guíe la toma de decisiones. La evaluación de riesgo casi siempre se basa en informes de casos, estudios de casos o trabajos epidemiológicos.

#### Las categorías de riesgo en el embarazo de la FDA

La advertencia del no establecimiento del empleo seguro de una droga durante el embarazo ofrece escasa información, o ninguna. Ante la ineficacia de este tipo de rotulación, la FDA modificó la clasificación de las drogas con respecto a sus riesgos reproductivos. A menos que la droga no se absorba sistémicamente y que no tenga capacidad de afectar indirectamente al feto, el prospecto debe incluir una subsección dedicada a la gestación que contenga información sobre los efectos teratogénicos de la droga y su impacto en la reproducción, embarazo, desarrollo, crecimiento y maduración del niño. En 1979 se adoptaron regulaciones en pos de una rotulación uniforme, con información específica respecto del empleo de la droga durante el embarazo. En relación con su potencial teratogénico, el fármaco debe ser incluido en una de las 5 categorías (A, B, C, D y X) de acuerdo con el nivel de riesgo para el feto. La categoría A indica ausencia de riesgo en seres humanos; la B, teratogenicidad en animales sin pruebas en seres humanos; la C, que el riesgo no puede descartarse; la D, que existe evidencia positiva de riesgo fetal; y las drogas incluidas en la categoría X están contraindicadas en gestantes. El prospecto también debe incluir información sobre los efectos adversos no teratogénicos observados durante el embarazo, trabajo de parto, alumbramiento o lactancia.

Estas categorías se basan en el grado en que la información disponible descartó riesgo para el feto, equilibrado con los beneficios potenciales de la droga. Sólo el 40% de las drogas del PDR están asignadas a estas categorías debido a que los nuevos requerimientos no son aplicables retrospectivamente a fármacos que se encuentran en el mercado. Desafortunadamente, para la mayoría de las drogas, el sistema provee guía limitada al profesional. Pocos estudios realizados en gestantes califican como estudios controlados, motivo por el cual la información que refleja el verdadero riesgo de uso durante este período no está disponible.

#### Críticas al estado actual de la información sobre el embarazo en los prospectos

Los profesionales expresaron a la FDA su preocupación en el sentido de que la información contenida en la subsección embarazo de los prospectos no es suficiente para tomar decisiones adecuadas en gestantes ni para responder frente a la exposición fetal inadvertida. Algunos facultativos consideran que la categorización del fármaco es una simplificación de un problema complejo, que puede inducir al profesional a no buscar información adicional. Por otra parte, los clínicos tienden a sobreestimar el riesgo que podría conducir a consecuencias profundamente negativas, como la supresión de terapias beneficiosas o la interrupción de embarazos deseados. Los autores destacan las principales críticas a la clasificación de la FDA. En primer lugar, promueve la impresión incorrecta de que existe una gradación del riesgo reproductivo asociado a la exposición a drogas expresada en las categorías. En segundo término, crean la impresión errónea de que cada categoría conlleva similar riesgo reproductivo para distintos fármacos, cuando en realidad los criterios de inclusión de la clasificación permiten en la misma categoría drogas que varían en tipo, grado y extensión de

riesgo. Además, es difícil asignar defectos específicos o constelaciones de éstos a drogas en particular debido a la influencia de diversos factores. Así, la patología de base puede ser la productora de la malformación, la malformación fetal puede ocasionar síntomas maternos que son tratados con alguna droga, el agente puede inhibir el aborto espontáneo de un feto malformado y el fármaco puede emplearse en combinación con otro que produce la malformación. Por ende, enfatizan los autores, cualquier afirmación sobre teratogénesis en el ser humano debe ser, por definición, incompleta.

#### Terminología confusa

La actual terminología utilizada en los prospectos se refiere al riesgo teratogénico como el principal evento adverso en la gestación. Debido a que el término *teratogénesis* se refiere a la malformación estructural, esta información es restrictiva en cuanto a la consideración de los eventos adversos (muerte embrionaria o fetal, malformaciones estructurales, alteración del desarrollo fetal y deficiencias funcionales). Por otra parte, la afirmación «no se registró ningún defecto congénito» puede significar la ausencia de vigilancia. Además, el esquema actual no toma en cuenta que el riesgo no es uniforme a lo largo de la gestación, siendo el primer trimestre el período en donde el riesgo de malformaciones es mayor. Por otra parte, la evidencia indica que la percepción exagerada de riesgo fetal induce a que muchas mujeres interrumpen embarazos deseados frente a la exposición a ciertas drogas antes de conocer su estado. Desafortunadamente, el problema actual radica en la rotulación inadecuada de productos con advertencias sin un propósito útil. La toma de decisiones sobre la base de riesgos conocidos es difícil, pero las decisiones basadas en la falta de certeza son imposibles.

#### Sugerencias para el mejoramiento de los prospectos

Expertos de la FDA propusieron 5 recomendaciones dirigidas a la modificación del formato y contenido de los prospectos. En primer lugar, destacan la utilidad de un texto más informativo que evite la interpretación y aplicación defectuosas. Segundo, deberá proveer asesoramiento más detallado del tratamiento, con inclusión de consejos frente a la exposición fetal inadvertida. En tercer lugar, recomiendan la inclusión de un resumen conciso de los riesgos asociados con el producto. El prospecto también debería incluir la discusión amplia y significativa de los hallazgos en animales y seres humanos. Por último, estiman lógico y útil el abordaje de los temas asociados a fertilidad, embarazo y lactancia en la misma sección del folleto. Con este propósito, desarrollaron un modelo de prospecto para ilustrar las aplicaciones de las recomendaciones, organizado en 3 subsecciones que comprenden tratamiento clínico, resumen de la evaluación de riesgo y discusión de la información.

#### Comentario

Con la escasa calidad de la información publicada sobre embriotoxicidad farmacológica, el médico está forzado a tomar decisiones sin una clara idea de los efectos sobre el feto. La FDA reconoció este problema y está trabajando para modificar o reemplazar las actuales regulaciones en la presentación de la información dirigida a embarazadas. Para finalizar, los autores destacan que la falta de datos en seres humanos para casi todas las drogas nuevas impide que médico y paciente tengan idea de los efectos sobre el feto expuesto.