

# NOVEDADES DEL CLAP

Número 28, Abril 2003.

ORGANIZACIÓN  
PANAMERICANA  
DE LA SALUD



ORGANIZACIÓN  
MUNDIAL  
DE LA SALUD

Estimado amiga/o del CLAP,

Te estamos enviando en estas novedades en la **Sección de Artículos Científicos** dos investigaciones clínicas aleatorizadas sobre el efecto de la suplementación con micronutrientes durante el embarazo en resultados de morbilidad neonatal. Un artículo es de un área semirural de México y el otro estudio proviene de Nepal. Además de la traducción en español figura el análisis metodológico y la aplicabilidad de sus resultados en nuestra Región.

También te estamos enviando un artículo sobre el tratamiento con Clindamicina oral para prevenir el aborto tardío y el parto pretérmino en mujeres embarazadas con flora vaginal anormal o vaginosis bacteriana asintomática.

En la **Sección de Novedades del CLAP** te informamos sobre nuestros próximos cursos a realizarse en el mes de Mayo.

En la **Sección Novedades de los países** te enviamos información sobre el

## **EN ESTE NÚMERO:**

### **Sección Científica**

- La suplementación con múltiples micronutrientes durante el embarazo no conduce a un mayor tamaño del niño al nacer comparado con la suplementación solamente con hierro: una estudio clínico aleatorizado en una comunidad semirural de México.
- Efectos de la suplementación alternativa de micronutrientes maternos en el bajo peso al nacer en la zona rural de Nepal: estudio comunitario aleatorizado doble ciego
- Efecto de la clindamicina oral en el aborto tardío y el parto pretérmino en mujeres asintomáticas con flora vaginal anormal y vaginosis bacteriana: una investigación clínica aleatorizada

### **Novedades de CLAP**

- Curso de Medicina basada en las Evidencias y Taller para la confección de Guías Clínicas basadas en las Evidencias
- Taller del Sistema Informático Perinatal

### **Novedades de los Países**

- Reunión del CRICS en Puebla, México
- SIP en Argentina

Congreso del CRICS que se realizará en Puebla, México, donde el CLAP presentará la Biblioteca Virtual en Salud Materna y Perinatal y la Página para las Usuaris. También información sobre el Sistema Informático Perinatal. Estamos confeccionando el Decálogo, adaptándolo a las sugerencias que nos han enviado. Esperamos terminarlo para las próximas Novedades.

Hasta la próxima.

Personal del CLAP

## **EFFECTOS DE LA SUPLEMENTACIÓN MATERNA CON MICRONUTRIENTES EN EL BAJO PESO AL NACER EN LA ZONA RURAL DE NEPAL: ESTUDIO COMUNITARIO ALEATORIZADO DOBLE CIEGO**

**Parul Ch, Khattry SK, Katz J, Pradhan EK, LeClerq SC, Shrestha S R, Adhikari RK, Sommer A, West KP. Effects of alternative maternal micronutrient supplements on low birth weight in rural Nepal: double blind randomised community trial. BMJ 2003; 326: 571-576.**

División de Nutrición Humana, Escuela de Salud Pública de Johns Hopkins Bloomberg, Baltimore, EEUU. Proyecto de Intervención Nutricional-Sarlahi de Nepal (NNIPS), Kathmandu, Nepal. División de Prevención y Control de Enfermedades, Escuela de Salud Pública Johns Hopkins Bloomberg

### **RESUMEN**

**Objetivo:** Evaluar el impacto de las distintas combinaciones de micronutrientes administrado a las mujeres embarazadas en el tamaño al nacer y en el riesgo de bajo peso al nacer.

**Diseño:** Estudio aleatorizado controlado doble ciego. La unidad de aleatorización fueron sectores dentro de las aldeas.

**Entorno:** Comunidad rural en el sur este de Nepal.

**Participantes:** 4926 mujeres embarazadas y 4130 recién nacidos vivos.

**Intervenciones:** 426 sectores se aleatorizaron a cinco regímenes en los cuales las mujeres embarazadas recibían suplementos diarios de ácido fólico, ácido fólico+hierro, ácido fólico+hierro+cinc o múltiples micronutrientes (todos administrados con vitamina A), y vitamina A solamente (grupo control).

**Principales medidas de resultado:** Peso al nacer, talla y circunferencia cefálica y torácica evaluados dentro de las 72 horas del nacimiento. Bajo peso al nacer se definió como <2500g.

**Resultados:** La suplementación materna solamente con ácido fólico no tuvo ningún efecto sobre el tamaño al nacer. La suplementación con ácido fólico+hierro aumentó la media de peso al nacer en 37 g (intervalo de confianza del 95% - 16 g a 90 g) y redujo el porcentaje de niños con bajo peso al nacer (<2500 g) de un 43% a un 34% (16%; riesgo relativo=0.84 , entre 0,72 y 0,99). La suplementación con ácido fólico+hierro+cinc no tuvo ningún efecto sobre el tamaño al nacer comparado con los controles. La suplementación con múltiples micronutrientes aumentó el peso al nacer en 64 g (12 g a 115 g) y redujo el porcentaje de niños con bajo peso al nacer en un 14% (riesgo relativo=0,86, entre 0.74 y 0,99). Ninguna de las combinaciones de suplementos redujo la incidencia de nacimientos pretérmino. La suplementación con ácido fólico+hierro + múltiples micronutrientes incrementó la circunferencia cefálica y torácica, pero no incrementó la talla.

**Conclusiones:** La suplementación antenatal de ácido fólico+hierro reduce el riesgo de bajo peso al nacer. La suplementación con múltiples micronutrientes no confiere ningún beneficio adicional sobre el ácido fólico+hierro para reducir este riesgo.

## INTRODUCCION

El peso al nacer está estrechamente vinculado con la salud y la supervivencia de los recién nacidos en el mundo en desarrollo donde nacen cada año el 90% del 250 millones de niños con bajo peso al nacer (<2500 g)<sup>1</sup>. Estudios acerca de la suplementación alimentaria han reportado incrementos del peso al nacer de 25-84 g por 10 000 kcal de aporte energético materno durante el embarazo<sup>2</sup>, aunque un aumento medio de aproximadamente 135 g quizá ocurra con aportes energéticos mayores<sup>3,4</sup>.

Los efectos de la suplementación materna con micronutrientes sobre el peso al nacer y el crecimiento intrauterino no se han estudiado en forma adecuada, a pesar de los beneficios potenciales de tales intervenciones en los resultados del embarazo. Los micronutrientes individuales como el ácido fólico, el cinc, el hierro, y la vitamina A han recibido más atención. Una revisión de cinco estudios controlados mostró una reducción del 40% en la prevalencia de retardo del crecimiento intrauterino con la suplementación de ácido fólico, si bien estos estudios fueron pequeños y no estuvieron bien diseñados<sup>5</sup>. Recientes estudios realizados en Bangladesh<sup>6</sup> y en Perú<sup>7</sup> no pudieron asegurar un incremento en el peso al nacer con la suplementación antenatal de cinc que fuera reportado en anteriores estudios<sup>8</sup>. La eficacia de la suplementación con hierro para mejorar los resultados del embarazo actualmente es un tema que se encuentra en discusión. Aunque existe evidencia de que las mujeres con anemia tienen niños con bajo peso al nacer, no hay datos que establezcan esta asociación causal.<sup>8</sup> Un estudio aleatorizado placebo controlado realizado en Nigeria no mostró ningún incremento en el peso al nacer después de la suplementación materna con hierro durante el embarazo, si bien la talla fue mayor<sup>9</sup>. Hemos reportado que la suplementación materna con vitamina A o con  $\beta$  carotenos no influyó en la mortalidad infantil<sup>10</sup> ni en el peso del recién nacido<sup>11</sup> pero se asoció con un 44% de reducción en la mortalidad materna relacionada con problemas del embarazo.<sup>12</sup>

UNICEF está actualmente promoviendo la suplementación antenatal de múltiples micronutrientes para las mujeres en el mundo en desarrollo. Proporcionando un complemento completo de micronutrientes se espera optimizar los beneficios tanto funcionales como de salud para la madre y el niño. Aún no se tienen datos sobre la eficacia de tal suplementación para mejorar los resultados del embarazo.

Se evaluó el impacto de la suplementación antenatal diaria con ácido fólico, ácido fólico+hierro, ácido fólico+hierro+cinc o un suplemento con múltiples micronutrientes (conteniendo 14 micronutrientes incluyendo ácido fólico, hierro y cinc), todos con vitamina A, comparado con vitamina A solamente (grupo

control) en la media de peso al nacer y porcentaje de niños con bajo peso. También se examinaron otros resultados, como morbilidad materna e infantil y nivel de micronutrientes (los resultados no se muestran en el estudio). Todas las mujeres embarazadas recibieron vitamina A porque está demostrado que reduce la mortalidad materna relacionada con el embarazo en esta población<sup>12</sup>.

## **METODOS**

### **Diseño del estudio y población.**

El estudio fue una investigación clínica aleatorizada a doble ciego donde la unidad de aleatorización fueron los sectores de las aldeas. Fue conducido en las planicies en el distrito de Sarlahi, del sudeste de Nepal, desde diciembre de 1998 hasta el final de abril de 2001. Se estimó originalmente que se necesitaría un tamaño muestral de 600 mujeres embarazadas por brazo de tratamiento para detectar una diferencia de  $\pm 100$  g en el peso al nacer entre cada uno de los cuatro tratamientos comparados con el grupo control. Esto se calculó para un  $\alpha=0.05$  (test de dos colas) y  $\beta=0.20$ , peso al nacer SD 500 g, pérdida fetal de 10%, pérdida en el seguimiento de un 15% y un 20% más de tamaño muestral teniendo en cuenta el efecto del diseño de aleatorización por sectores<sup>10, 12</sup>. Sin embargo, al principio del estudio se aumentó la cantidad de mujeres embarazadas a 1.000 por grupo para poder evaluar sobrevivida al primer año. Esto permitió detectar una diferencia mínima de 75 g en el peso al nacer con un poder del 80%. Para alcanzar este tamaño muestral en el período de un año se definió como área de estudio a 426 sectores (cada uno de 75-150 hogares) ubicados en 30 "comunidades con desarrollo tipo villas". La aleatorización se hizo en bloques de cinco dentro de cada comunidad para asegurar el balance geográfico entre los grupos. Se aleatorizaron los sectores a cinco diferentes brazos de suplementación mediante la extracción de chips numerados idénticos que se encontraban en un sombrero.

### **Elegibilidad y vigilancia del embarazo.**

Todas las mujeres en edad reproductiva fueron primeramente seleccionadas por 426 mujeres trabajadoras del lugar ("distribuidoras de cada sector") con el fin de evaluar qué probabilidad había de que se embarazaran en los próximos 12 meses. Fueron excluidas mujeres que estuvieran actualmente embarazadas, que amamantaran a un niño <9 meses de edad, menopáusicas, esterilizadas, o viudas. Las mujeres restantes fueron registradas y visitadas por los distribuidores sectoriales en la casa cada cinco semanas durante un año y se les preguntaba si habían tenido su menstruación en el mes anterior. En caso negativo, se les tomaba una prueba de orina (del antígeno gonadotropina coriónica humana; Clue, Orchid Biomedical Systems, Goa, India) para confirmar el embarazo. Durante todo el estudio, las mujeres se iban agregando al registro y a la vigilancia del embarazo desde el momento del casamiento.

A las mujeres embarazadas recién identificadas se les pedía que recordaran morbilidad, régimen alimentario, consumo de alcohol y de tabaco, y acerca de

las tareas realizadas en el hogar en los siete días anteriores; se registraron el peso, la talla y la circunferencia del antebrazo. Durante el tercer trimestre, se les preguntó sobre morbilidad, régimen alimentario, antecedentes de otras exposiciones y se registraron el peso y la circunferencia del antebrazo.

## **Intervención**

Los sectores fueron asignados en forma aleatoria a que las mujeres recibieran uno de los siguientes cinco suplementos de micronutrientes: ácido fólico (400 µg), ácido fólico + hierro (60 mg de fumarato ferroso), ácido fólico + hierro + cinc (30 mg de sulfato de cinc), o ácido fólico + hierro + cinc + un complejo multivitamínico (vitamina D 10 µg, vitamina E 10 mg, vitamina B 1 1,6 mg, vitamina B-2 1,8mg, niacina 20 mg, vitamina B-6 2,2mg, vitamina B-12 2,6µg, vitamina C 100 mg, vitamina K 65µg, cobre 2,0 mg, magnesio 100 mg) todos con vitamina A y vitamina A solamente (1.000 µg) como grupo control.

La cantidad de cada nutriente dentro de los suplementos era la recomendada para la mujer embarazada o que estuviera amamantando<sup>13</sup>, excepto para el hierro y el cinc. La dosis de hierro usada fue la recomendada en áreas donde la prevalencia de la anemia era >40%<sup>14</sup>. La dosis de cinc tuvo una razón 1:2 con el hierro para reducir al mínimo la absorción competitiva entre estos nutrientes.<sup>15</sup>

Los suplementos fueron idénticos en apariencia y los participantes, investigadores, el personal del campo y estadísticos no sabían los códigos de los suplementos hasta la finalización del estudio. En la mitad del estudio, los suplementos fueron testados y se encontró que estaban dentro del 4% de la concentración esperada para cada nutriente.

En el momento del reclutamiento, cada mujer recibió 15 cápsulas en una botella con instrucciones para tomar una cápsula cada noche antes de la hora de acostarse. Las distribuidoras de cada sector visitaron a las mujeres dos veces por semana para vigilar la ingesta del suplemento y renovar los suministros de 15 cápsulas. Con el objetivo de estimar el cumplimiento, se sumó el número de botellas que se iban agregando cada vez a lo largo de todo el estudio (hasta 12 semanas después de un niño nacido vivo y = cinco semanas después de un aborto o un feto muerto).

## **Peso al nacer y otras medidas antropométricas.**

La mayoría de los nacimientos ocurrieron en la casa, asistidos por las parteras tradicionales, los familiares y los vecinos<sup>12</sup>. Una vez que se reportaba un parto, el antropometrista visitaba el lugar para tomar las medidas del "día del nacimiento". El peso se midió en una escala digital (Seca 727, Hamburgo, Alemania), la cual era chequeada antes de cada pesada comparándola con los pesos estándar. La talla acostada se midió usando una tabla para talla. Las circunferencias cefálica y torácica se midieron utilizando una cinta métrica. Para todas las mediciones, excepto el peso, se usó en los análisis la media de tres valores.

Bajo peso al nacer se definió como peso <2500 g medido dentro de las 72 horas luego del nacimiento. Niño pequeño para la edad gestacional se definió como aquél cuyo peso estuviera por debajo del percentilo 10 para la edad gestacional especificada por sexo según la referencia de EE.UU. para crecimiento fetal.<sup>16</sup> La edad gestacional fue calculada desde el reporte del primer día de la última menstruación, obtenido en la entrevista realizada al inicio del estudio, y comparándola con la semana de la prueba de embarazo positivo y con los antecedentes menstruales recogidos en forma prospectiva. Parto de pretérmino se definió como parto antes de las 37 semanas de gestación.

### **Análisis estadístico**

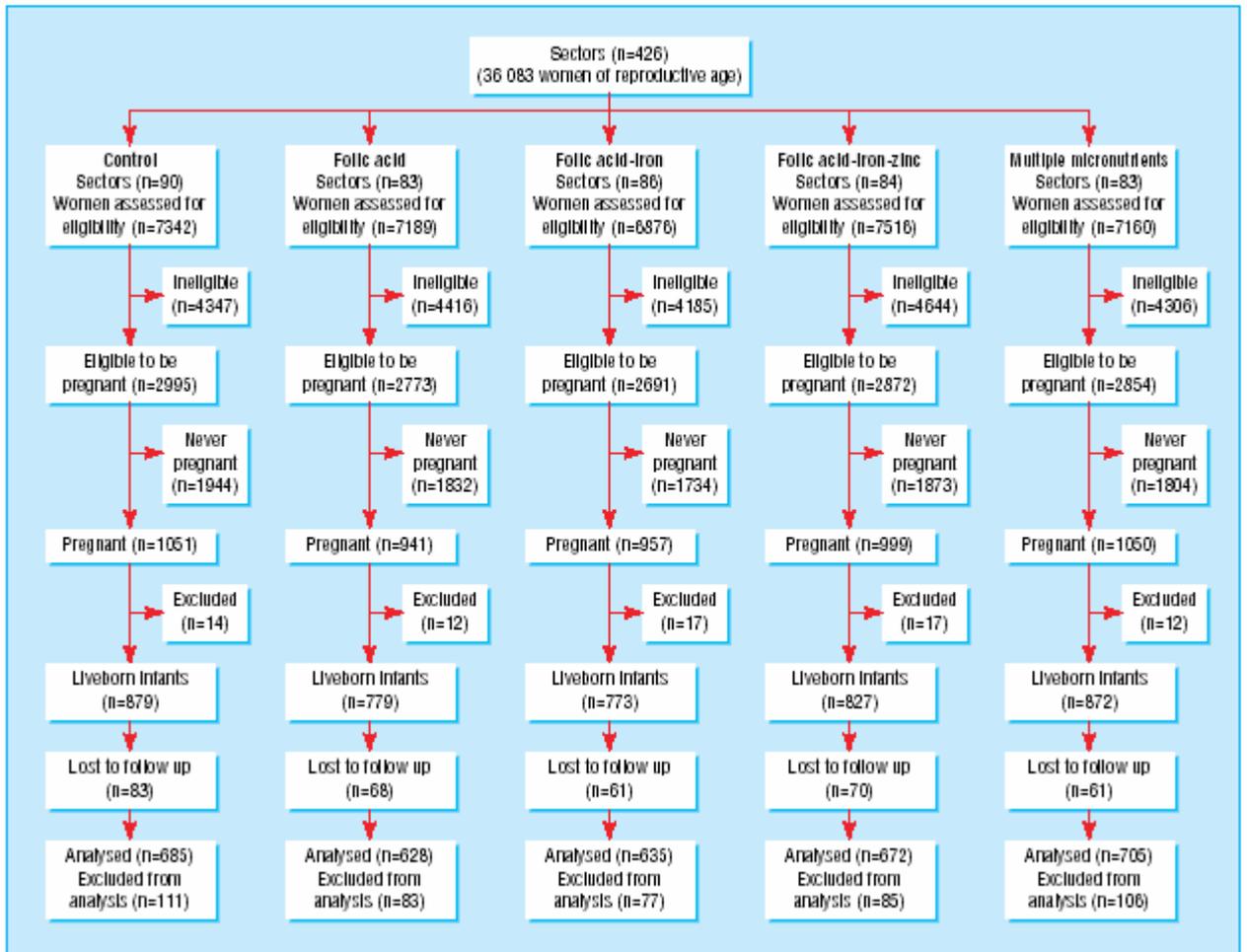
Se compararon las características basales de las mujeres embarazadas y las tasas medias de cumplimiento (proporción de las dosis consumidas sobre el total de días elegibles) en los grupos de tratamiento.

Los datos fueron analizados según intención de tratamiento. Las diferencias medias de peso al nacer, talla y circunferencia cefálica y torácica fueron estimadas utilizando un modelo de ecuación lineal de estimación general<sup>17</sup> con correlación cambiante para representar el hecho que se aleatorizaron sectores, y no individuos, a los grupos de tratamiento. Los análisis fueron repetidos ajustando por peso materno al inicio del estudio, los cuales fueron diferentes entre los grupos de tratamiento; esta diferencia fue debida al azar (ver tabla 1). Las diferencias medias ajustadas se calcularon en relación con el grupo control (vitamina A). Para calcular el riesgo relativo y el intervalo de confianza del 95% para bajo peso al nacer, pequeño para la edad gestacional y prematuridad, utilizamos modelos de regresión binomial (generalised estimating equations) con un link logarítmico y correlación intercambiable usando variables de indicación de tratamiento (vitamina A que era el grupo de referencia) con y sin el peso materno como covariable. Los efectos globales del tratamiento para cada resultado fueron testados con la prueba de razón de probabilidades. Todos los análisis se hicieron utilizando el programa estadístico SAS 6.0.

### **RESULTADOS**

De 36.083 mujeres en edad reproductiva, fueron identificadas 14.185 que tuvieron probabilidad de quedarse embarazadas (Figura). Durante un año, se confirmaron 4998 embarazos por la prueba de orina. De éstos, seis fueron falso positivos, tres tuvieron resultados desconocidos, y 63 terminaron como abortos provocados y fueron excluidos. De los restantes, 4096 tuvieron por lo menos un nacido vivo. La cantidad de embarazos gemelares (34 pares de gemelos nacidos vivos y ocho pares con un feto muerto) fueron comparables en los grupos de tratamiento. En total, 830 embarazos (16,8%) terminaron en aborto espontáneo, feto muerto o muerte materna. De los 4130 recién nacidos vivos, cerca del 80% fueron medidos dentro de las 72 horas y 70% durante las primeras 24 luego del nacimiento.

Figura



Diseño del estudio, participación y seguimiento. Las mujeres no elegibles fueron las que estaban actualmente embarazadas, con lactancia materna a un lactante <9 meses, que hubieran sido esterilizadas, menopáusicas, o viudas. Las mujeres que fueron excluidas después del diagnóstico del embarazo fueron las que resultaron tener embarazo positivo falso, tuvieron resultados desconocidos o hubieran terminado en un aborto provocado. Pérdidas en el seguimiento incluyeron los casos donde el peso al nacer no se obtuvo porque el lactante murió, la madre rechazó participar, o el hogar fue inaccesible. Los datos excluidos del análisis en la etapa final fueron debidos a que el peso al nacer fue medido después de 72 horas del nacimiento.

Las características basales maternas fueron similares excepto por pequeñas diferencias en la composición étnica y posesión de la tierra (Tabla 1). Las variables antropométricas y gestacionales fueron similares, excepto que las mujeres en el grupo control pesaron un poco menos (Tabla 2).

**Tabla 1. Características basales de las mujeres embarazadas por grupo de tratamiento. Las cifras son la cantidad\* (porcentaje) de mujeres.**

**Table 1** Characteristics of pregnant women by treatment group. Figures are number\* (percentage) of women

	Control	Folic acid	Folic acid-iron	Folic acid-iron-zinc	Multiple micronutrients
No of pregnancies	1037	929	940	982	1038
Age at baseline (years):					
≤19	320 (31)	292 (32)	275 (29)	297 (30)	289 (28)
20-29	532 (52)	483 (52)	522 (56)	527 (54)	568 (55)
≥30	178 (17)	150 (16)	139 (15)	158 (16)	178 (17)
Socioeconomic status:					
Literate	220 (22)	177 (19)	194 (21)	198 (20)	188 (18)
Own land	739 (73)	733 (78)	759 (81)	728 (75)	773 (75)
Low caste	130 (13)	112 (12)	96 (10)	135 (14)	138 (13)
Parity:					
0	275 (27)	255 (28)	237 (25)	252 (26)	265 (26)
1-2	371 (36)	338 (37)	380 (41)	381 (39)	388 (38)
≥3	372 (37)	330 (36)	317 (34)	338 (35)	376 (37)
Diet (at least twice in previous week):					
Meat/fish	202 (21)	178 (21)	162 (19)	178 (20)	211 (21)
Yellow fruits/vegetables†	181 (19)	151 (18)	156 (18)	180 (20)	171 (17)
Substance use (in previous week):					
Smoked cigarettes	153 (16)	160 (19)	146 (17)	135 (15)	160 (16)
Drank alcohol	44 (5)	59 (7)	54 (6)	50 (6)	58 (6)
Place of delivery:					
Home	783 (94)	688 (93)	687 (92)	719 (92)	795 (91)
Health facility	35 (4)	38 (5)	41 (6)	49 (6)	45 (5)
Other	19 (2)	18 (2)	20 (3)	17 (2)	30 (3)

\*Las cifras de mujeres varían debido a los valores perdidos (missing).

**Tabla 2. Medidas antropométricas maternas y edad gestacional al comienzo del estudio por grupo de tratamiento**

**Table 2** Maternal anthropometric measures and gestation at baseline by treatment group

	Control		Folic acid		Folic acid-iron		Folic acid-iron-zinc		Multiple micronutrients	
	No	Mean (SD)	No	Mean (SD)	No	Mean (SD)	No	Mean (SD)	No	Mean (SD)
Weight (kg)*	944	42.9 (5.6)	852	43.7 (5.9)	866	43.9 (5.6)	899	43.4 (5.5)	983	43.2 (5.4)
Height (cm)*	942	150.1 (5.7)	852	150.5 (5.6)	865	150.3 (5.4)	899	150.5 (5.7)	984	149.8 (5.4)
BMI	941	19.0 (2.1)	852	19.3 (2.2)	864	19.4 (2.0)	899	19.1 (2.0)	983	19.2 (2.0)
MUAC (cm)*	940	21.8 (1.8)	850	21.9 (1.9)	865	22.0 (1.8)	898	21.9 (1.8)	984	21.9 (1.8)
Gestation (weeks)	1020	11.2 (5.1)	901	11.5 (5.3)	928	11.3 (5.1)	963	11.4 (5.1)	1035	11.6 (5.1)

BMI=body mass index (weight/height<sup>2</sup>).

MUAC=mid-upper arm circumference.

\* Data missing on weight for 382 women, on height for 384 women, and on MUAC for 391 women.

BMI: índice de masa corporal (peso/talla)

MUAC: circunferencia braquial

\* Datos perdidos en el peso de 382 mujeres, en la talla de 384 mujeres, y en la circunferencia braquial de 391 mujeres.

El cumplimiento de la suplementación durante el embarazo fue alto (mediana de 88%) y no varió según el grupo de tratamiento (tabla 3). Hubo pocos efectos colaterales autnotificados, y la prevalencia de náuseas, vómitos, constipación, problemas digestivos, mareos, y diarrea varió de un 0 a un 4% y fue comparable entre los grupos de tratamiento. Las heces oscuras fueron más frecuentes en las mujeres que pertenecieron al grupo de ácido

fólico+hierro (4,2%; riesgo relativo 3.0, intervalo de confianza de 95% 1.3 a 7.1) y al grupo de múltiples micronutrientes (3,2%; 2.3, 1.0 a 5,2) comparado con el grupo control (1,5%). La prevalencia de heces oscuras fue de un 0,5% y un 1,6% en el grupo ácido fólico y ácido fólico+hierro+cinc, respectivamente.

Table 3 Compliance with supplements during pregnancy. Figures for compliance are numbers (percentage) of women

	Control	Folic acid	Folic acid-Iron	Folic acid-Iron-Zinc	Multiple micronutrients
No of women	1037	929	940	982	1038
Compliance:					
0%	56 (5.4)	46 (5.0)	46 (4.9)	40 (4.1)	41 (3.9)
1-25%	88 (8.5)	70 (7.5)	53 (5.6)	67 (6.8)	64 (6.2)
26-50%	86 (8.3)	71 (7.6)	75 (8.0)	76 (7.7)	79 (7.6)
51-75%	138 (13.3)	134 (14.4)	153 (16.3)	127 (12.9)	136 (13.1)
76-100%	669 (64.5)	608 (65.5)	613 (65.2)	672 (68.5)	718 (69.2)
Mean (SD)	72.7 (31.5)	74.2 (30.4)	74.9 (29.4)	75.8 (29.2)	76.2 (28.9)
Median (Interquartile range)	86.1 (60.3-96.3)	88.2 (61.2-96.8)	87.8 (63.4-96.5)	88.2 (65.2-96.6)	88.2 (67.1-97.0)

Comparado con el grupo control, la suplementación con ácido fólico no tuvo ningún efecto sobre el tamaño al nacer salvo una pequeña disminución en la talla (-0,32 cm, -0,58 cm a -0,05 cm) (Tabla 4). El peso al nacer en el grupo ácido fólico+hierro fue 37 g (-16 g a 90 g) mayor que en el grupo control. La circunferencia del tórax (0,35 cm, 0,09 cm a 0,61 cm) y la circunferencia cefálica (0,16 cm, -0,03 cm a 0,34 cm) fueron también mayores. No hubo ninguna diferencia en la talla entre los grupos. La suplementación con ácido fólico+hierro+cinc no tuvo ningún efecto evidente sobre el tamaño al nacer comparado con el grupo control. El peso al nacer fue 53 g (0g a 108 g) mayor en el grupo ácido fólico+hierro comparado con el grupo ácido fólico+hierro+cinc. El peso al nacer en el grupo que recibió múltiples micronutrientes fue 64 g (12 g a 115 g) mayor, lo mismo que la circunferencia del tórax (0,36 cm, 0,11 cm a 0,61 cm) y la circunferencia cefálica (0,19 cm, 0,02 cm a 0,37 cm) pero la talla fue igual (0,14 cm, -0,10 cm a 0,39 cm). Los efectos de la suplementación con ácido fólico+hierro y la de múltiples micronutrientes pudieron haber sido diferentes en la distribución del peso al nacer, registrándose un peso mayor en el grupo de múltiples micronutrientes al final del estudio. En el grupo de múltiples micronutrientes hubo un 50% más de lactantes que pesaron  $\geq$ 3300 g comparado con el grupo control (riesgo relativo=1.5, 0.96 a 2.2). Las proporciones en el grupo de ácido fólico+hierro fueron similares al grupo control (1.1, 0.72 a 1.8).

Como era esperable, los aumentos en el peso al nacer entre los grupos ácido fólico+hierro y múltiples micronutrientes, traducidos en reducciones moderadas de las proporciones de los niños con bajo peso al nacer (<2500 g), fueron de 16% (riesgo relativo 0.84, 0.72 a 0.99) y un 14% (0.86, 0.74 a 0.99), respectivamente (Tabla 5). Hubo también una menor incidencia de niños pequeños para la edad gestacional en el grupo ácido fólico+hierro comparado con el grupo control (0.91, 0.83 a 1.00). No hubo ningún efecto en los nacimientos pretérmino, todos los riesgos relativos fueron cerca del 1.0.

**Tabla 4. Antropometría en el recién nacido medida dentro de las 72 horas de nacido por grupo de tratamiento \***

	Mean (SD)	Difference†	Difference‡ (95% CI)	P value§
<b>Weight (g)</b>				
Control	2587 (445)	—	—	
Folic acid	2587 (429)	-7	-20 (-71 to 32)	
Folic acid-iron	2652 (436)	60	37 (-16 to 90)	0.0014
Folic acid-iron-zinc	2598 (428)	1	-11 (-63 to 40)	
Multiple micronutrients	2659 (446)	64	64 (12 to 115)	
<b>Length (cm)</b>				
Control	47.2 (2.32)	—	—	
Folic acid	46.9 (2.42)	-0.29	-0.32 (-0.58 to -0.05)	
Folic acid-iron	47.4 (2.48)	0.16	0.05 (-0.25 to 0.34)	0.0061
Folic acid-iron-zinc	47.2 (2.38)	-0.04	-0.10 (-0.35 to 0.16)	
Multiple micronutrients	47.4 (2.31)	0.16	0.14 (-0.10 to 0.39)	
<b>Chest circumference (cm)</b>				
Control	30.4 (2.05)	—	—	
Folic acid	30.4 (2.13)	0.03	-0.04 (-0.29 to 0.21)	
Folic acid-iron	30.8 (2.19)	0.41	0.35 (0.09 to 0.61)	<0.0001
Folic acid-iron-zinc	30.4 (2.05)	0.05	0.001 (-0.26 to 0.26)	
Multiple micronutrients	30.8 (2.06)	0.36	0.36 (0.11 to 0.61)	
<b>Head circumference (cm)</b>				
Control	32.5 (1.46)	—	—	
Folic acid	32.5 (1.40)	0.03	-0.004 (-0.18 to 0.19)	
Folic acid-iron	32.7 (1.44)	0.20	0.16 (-0.03 to 0.34)	0.0123
Folic acid-iron-zinc	32.6 (1.46)	0.05	0.01 (-0.17 to 0.20)	
Multiple micronutrients	32.7 (1.40)	0.21	0.19 (0.02 to 0.37)	

\*No=685, 628, 635, 672, and 705 for control, folic acid, folic acid-iron, folic acid-iron-zinc, and multiple micronutrients, respectively.

†Difference from control adjusted for design effect.

‡Difference from control adjusted for maternal weight at baseline and design effect.

§Using likelihood ratio test ( $\chi^2$  with 4 df) to determine whether five groups differ significantly from each other.

\*No= 685, 628, 672, y 705 para los grupos control, ácido fólico, ácido fólico+hierro, ácido fólico+hierro+cinc, y múltiples micronutrientes, respectivamente.

†Diferencia con el control, ajustado por el efecto del diseño.

‡Diferencia con el control ajustado por peso materno y efecto del diseño.

§ Usando la prueba de razón de probabilidad ( $\chi^2$  con 4 df) para determinar si los grupos se diferenciaban entre sí de manera significativa.

**Table 5** Percent low birthweight, small for gestational age,\* and preterm babies\* by treatment group

	No (%)	Relative risk (95% CI)†	P value‡
<b>Low birth weight (&lt;2500 g)</b>			
Control	685 (43.4)	1.0	
Folic acid	626 (41.7)	1.00 (0.88 to 1.15)	0.0103
Folic acid-iron	635 (34.3)	0.84 (0.72 to 0.99)	
Folic acid-iron-zinc	672 (39.4)	0.96 (0.83 to 1.11)	
Multiple micronutrients	705 (35.3)	0.86 (0.74 to 0.99)	
<b>Small for gestational age§</b>			
Control	685 (58.7)	1.0	
Folic acid	626 (57.8)	1.02 (0.93 to 1.11)	0.1712
Folic acid-iron	633 (51.7)	0.91 (0.83 to 1.00)	
Folic acid-iron-zinc	670 (56.4)	0.98 (0.89 to 1.08)	
Multiple micronutrients	704 (53.8)	0.95 (0.87 to 1.04)	
<b>Preterm (gestational age at birth &lt;37 wk)</b>			
Control	685 (20.4)	1.0	
Folic acid	626 (22.1)	1.08 (0.86 to 1.40)	0.7725
Folic acid-iron	633 (23.1)	1.13 (0.90 to 1.40)	
Folic acid-iron-zinc	670 (20.2)	0.99 (0.80 to 1.29)	
Multiple micronutrients	704 (20.6)	1.01 (0.82 to 1.26)	

\*Data on gestational age missing for five babies.

†Adjusted for maternal weight and design effect.

‡Using likelihood ratio test ( $\chi^2$  with 4 df) to determine whether three groups differ significantly from each other.

§Below 10th centile of US national reference for fetal growth.<sup>23</sup>

\*Datos de edad gestacional perdidos para cinco niños.

†Ajustado por peso materno y por efecto del diseño.

‡ Usando la prueba de razón de probabilidad ( $\chi^2$  con 4 df) para determinar si los tres grupos se diferenciaban entre sí de manera significativa.

§ Debajo del percentil 10 de la referencia nacional de Estados Unidos para crecimiento fetal <sup>23</sup>

## DISCUSION

Se examinaron los efectos de la suplementación materna con micronutrientes sobre el peso al nacer en un área rural de Nepal, donde más de dos quintas partes (43%) de los niños pesan menos de 2500 g al nacer que fue la incidencia estimada de bajo peso al nacer en el grupo control. Luego de la suplementación la incidencia de bajo peso al nacer fue de 34% en el grupo ácido fólico+hierro, y fue de 35% en el grupo de múltiples micronutrientes, lo que corresponde a una pequeña reducción del 16% y 14%, respectivamente. De los resultados obtenidos se calculó que se necesitan suplementar 11 mujeres con ácido fólico+hierro (o 12 con múltiples micronutrientes) para evitar un niño con bajo peso. Ninguna combinación de suplementos pareció afectar el crecimiento longitudinal, aunque las medidas de la circunferencia cefálica y torácica fueron más altas en los grupos tratamiento que en el grupo control.

## Fortalezas del estudio

Este estudio fue una investigación clínica aleatorizada controlada a doble ciego que tuvo poder suficiente para demostrar reducciones moderadas en la incidencia de bajo peso al nacer. Los resultados son más generalizables que

los estudios de peso al nacer basados en hospitales. Se alcanzó un alto grado de exactitud y precisión en las mediciones al nacer en un entorno donde el 90% de los nacimientos ocurrían en hogares alejados. La alta calidad del desempeño de las actividades de campo se reflejó en el cumplimiento materno de la suplementación (mediana de 88%). La aleatorización generó grupos comparables con respecto a la mayoría de los factores evaluados, excepto el peso materno basal inferior (hasta 1 kg) en las mujeres del grupo control. Esto probablemente ocurrió por azar, y se realizó un ajuste por esa variable en el análisis. Las pérdidas en el seguimiento debido a muerte neonatal y la exclusión de niños del análisis debido al retraso en la medición porque las mujeres iban para tener su parto a los hogares paternos, dio lugar a que un 20% de los recién nacidos no fueran pesados o fueran pesados luego del criterio de 72 horas utilizado para medir el peso al nacer.

En Nepal, la media de peso materno es baja (cerca de 43,5 kg), probablemente debido a la malnutrición energética y proteica. La suplementación solamente con micronutrientes mejoró la carga de bajo peso al nacer de un 14 a un 16%. ¿Cuáles son los probables beneficios en salud y en sobrevivencia de tal efecto? En las diferentes poblaciones los niños con bajo peso al nacer tienen 4-10 veces más riesgo de muerte neonatal<sup>18</sup>. Sin embargo, se necesita una evaluación de la sobrevivencia ya que aumentos en el peso al nacer no siempre mejora la salud o la sobrevivencia del niño.<sup>19</sup> En el presente estudio se siguieron niños a lo largo de los 6 primeros meses de vida y no se encontraron diferencias significativas en la sobrevivencia de los niños en los grupos de tratamiento y aparentemente no estaban relacionadas con el peso al nacer (Christian y col. No publicado).

Como la administración de ácido fólico solamente no logró afectar el peso al nacer, se atribuyeron los efectos observados en el tamaño al nacer al tratamiento del déficit materno de hierro. Se sabe que la anemia y el déficit de hierro estimulan la síntesis de la hormona liberadora de corticotrofina, que a su vez aumenta el cortisol fetal e inhibe el crecimiento fetal.<sup>20</sup> El déficit de hierro también aumenta el daño oxidativo a los eritrocitos y la unidad feto-placentaria, lo que puede llevar a un retardo del crecimiento intrauterino y parto pretérmino.<sup>20</sup> La suplementación con hierro puede mejorar el apetito materno,<sup>21</sup> aumentando de ese modo el consumo de energía durante el embarazo con el consiguiente mayor crecimiento intrauterino.

No se conoce por qué los efectos observados del ácido fólico+hierro en el tamaño del niño al nacer estuvieron ausentes cuando se agregó cinc, aunque podría ser una explicación la acción competitiva entre el hierro bivalente y el cinc en la absorción por la mucosa, descrito anteriormente<sup>15,22</sup>. Sin embargo, los múltiples micronutrientes, incluido hierro, cinc y probablemente sus interacciones, aumentaron el peso al nacer y otras medidas de crecimiento, lo que sugiere que los mecanismos responsables de este efecto pueden tener patrones que dependen más de otros micronutrientes que del hierro. Por ejemplo, la tiamina y las vitaminas B-6 y B-12 incluidos en el suplemento tienen una función en numerosos aspectos de la proteína intermediaria y el metabolismo de energía, lo cual podría afectar al crecimiento fetal<sup>23</sup>.

Los resultados del estudio podrían ser más relevantes en el sur rural y, posiblemente, en el sudeste asiático, dónde la prevalencia de anemia ferropénica y bajo peso al nacer son altas. En estos lugares la suplementación con hierro podría ser efectiva para reducir, en un grado moderado, la incidencia de bajo peso al nacer. Es digno de mención que una variedad bastante grande de micronutrientes no sirven para reducir el riesgo de bajo peso al nacer más allá del alcanzado con la administración de ácido fólico+hierro solamente. Los micronutrientes deben agregarse sólo si existiera evidencia suficiente de que benefician la salud.

### **Lo que ya se conoce de este tema**

Los déficit en micronutrientes son frecuentes en las mujeres de los países en desarrollo y han estado asociados con bajo peso al nacer y parto de pretérmino.

### **Lo que este estudio agrega**

En la zona rural de Nepal la suplementación materna con ácido fólico+hierro redujo la incidencia de bajo peso al nacer en un 16%.

La suplementación con múltiples micronutrientes que incluye 14 micronutrientes, incluido el ácido fólico, hierro y cinc, redujo el bajo peso al nacer en un 14%, por lo tanto no tiene ninguna ventaja sobre la suplementación con ácido fólico+hierro.

Los siguientes miembros del equipo de estudio de Nepal contribuyeron a la ejecución con éxito del estudio: Tirtha Raj Shakyay Rabindra Shrestha (gerentes del campo); Uma Shankar Sah, ArunBhetwal, Gokarna Subedi y Dhruv Khadka (supervisores del campo);y Jaibar Shrestha (a cargo del laboratorio) y el resto del equipo de laboratorio así como los coordinadores del área, el líder del equipo, los entrevistadores, los conductores y el personal de apoyo administrativo. Sanu Maiya Dali y James Tielsch contribuyeron al diseño del estudio y los procedimientos. Gwendolyn Clemens se encargó de la programación de la computadora y el manejo de los datos. Morueco Ravi, Rai Seema y Sunita Pant ayudaron en la limpieza y la supervisión de datos. Lee Wu ayudó con el análisis estadístico.

Contribuyentes: PC fue el investigador principal, diseñó el estudio, formuló las hipótesis, dirigió el estudio y los análisis, escribió el documento y es garante para el estudio. SKK dirigió la implementación del trabajo de campo, y ayudó en el desarrollo de las formas y procedimientos del estudio. JK ayudó en el diseño del estudio, desarrollo de los procedimientos de manejo y análisis de datos y la redacción del artículo. EKP ayudó en el diseño del estudio, la gestión de la entrada de datos y las formas de edición, el desarrollo de formas y los procedimientos, el análisis de datos, y la revisión de papeles. SCLC supervisó el trabajo de campo, la ejecución del estudio, la recopilación de datos y el control de calidad y ayudó en el diseño y las formas para editar el documento. SRS supervisó las operaciones sobre el terreno y el personal, se reunió con líderes de la comunidad y profesionales de la salud, ayudó en la traducción de las formas y contribuyó a la preparación del manual de operaciones. RKA proporcionó pericia técnica para evaluar la morbilidad neonatal y desarrollo de formas de evaluación de nacimientos y autopsias verbales y ayudó en el adiestramiento y orientación del personal. AS contribuyó en la interpretación de los datos y escribió el artículo. KPW ayudó en la conceptualización del estudio, desarrollo de formas y procedimientos, interpretación de los resultados y preparación del manuscrito.

Financiamiento: Este estudio se llevó a cabo bajo el convenio cooperativo entre la Oficina de Salud y Nutrición, Agencia para el Desarrollo Internacional de los E.U. (USAID), Washington, DC, y el Centro para la Nutrición Humana (CHN), el Departamento de Salud Internacional, y el instituto de investigación en Vista y Vida, Universidad Johns Hopkins, Escuela Bloomberg de Salud Pública, Baltimore, EU. Fue un trabajo en conjunto entre el CHN y la Sociedad Nacional para la Prevención de la Ceguera, Kathmandu, Nepal, bajo el auspicio del Consejo de Bienestar Social del Gobierno de su Majestad de Nepal. El

estudio fue financiado por USAID y recibió apoyo adicional de la Oficina Nacional de UNICEF, Kathmandu, Nepal y la Fundación de Bill y Melinda Gates. Los suplementos fueron proporcionados por Roche, Brasil, y elaborado por NutriCorp Internacional, C E Jamieson, Canadá. El garante acepta la total responsabilidad en la conducción del estudio, tuvo acceso a los datos y decidió su publicación.

Conflicto de Intereses: Ninguno declarado.

Aprobación ética: El estudio fue aprobado por el Consejo Nacional de Investigación en Salud del Ministerio de Salud de Nepal y el Comité para la Investigación Humana de la Escuela de Salud Pública Bloomberg del Johns Hopkins. Un comité de seguridad y de monitoreo de datos aprobó la continuación del estudio luego de una evaluación en la mitad del mismo. Se obtuvo el consentimiento informado de los participantes luego de cada entrevista.

## REFERENCIAS

1. Child Health Research Project. *Special Report. Reducing perinatal and neonatal mortality. Report of a meeting.* Baltimore, MD: Child Health Research Project, 1999.
2. Lechtig A, Yarbrough C, Delgado H, Habicht JP, Martorell R, Klein RE. Influence of maternal nutrition on birth weight. *Am J Clin Nutr* 1975;28:1223-33.
3. Lechtig A, Habicht JP, Delgado H, Klein RE, Yarbrough C, Martorell R. Effect of food supplementation during pregnancy on birth weight. *Pediatrics* 1975;56:508-20.
4. Ceesay SM, Prentice AM, Cole TJ, Foord F, Weaver LT, Poskitt EM, et al. Effects on birth weight and perinatal mortality of maternal dietary supplements in rural Gambia: 5 year randomised controlled trial. *BMJ* 1997;315:786-90.
5. De Onis M, Villar J, Gulmezoglu M. Nutritional interventions to prevent intrauterine growth retardation: evidence from randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 1988;52 (suppl 1):S83-93.
6. Osenderp SJM, van Raaij JMA, Arifeen SE, Wahed MA, Baqui AH, Fuch GJ. A randomized placebo-controlled trial of the effect of zinc supplementation during pregnancy and on pregnancy outcome in Bangladeshi urban poor. *Am J Clin Nutr* 2000;71:114-9.
7. Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A, Leon Z. Maternal zinc supplementation does not affect size at birth and pregnancy duration in Peru. *J Nutr* 1999;129:1563-8.
8. Rasmussen KM. Is there a causal relationship between iron deficiency or iron deficiency anaemia and weight at birth, length of gestation and Perinatal mortality? *J Nutr* 2001;131:590-603S.
9. Preziosi P, Prual A, Golan P, Daouda H, Boureima H, Hercberg S. Effect of iron supplementation on the iron status of pregnant women: consequences for newborns. *Am J Clin Nutr* 1997;66:1178-82.
10. Katz J, West KP Jr, Khatri SK, Pradhan EK, LeClerq SC, Christian P, et al. Low -dose vitamin A or beta-carotene supplementation does not reduce early infant mortality: a double-masked, randomized, controlled community trial in Nepal. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1570-6.
11. Dreyfuss ML, West KP Jr, Katz J, LeClerq SC, Pradhan EK, Adhikari RK, et al. Effects of maternal vitamin A or beta-carotene supplementation on intrauterine/neonatal and early infant growth in Nepal (abstract). In: *Report of the XVIII International Vitamin A Consultative Group Meeting.* Cairo, Egypt. ISLI Research Foundation, Washington DC. 1997.
12. West KP Jr, Katz J, Khatri SK, LeClerq SC, Pradhan EK, Shrestha SR, et al. Double blind, cluster randomised trial of low dose supplementation with vitamin A or beta carotene on mortality related to pregnancy in Nepal. The NNIPS-2 Study Group. *BMJ* 1999;318:570-5.
13. National Research Council. *Recommended dietary allowances.* 10th ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
14. Stoltzfus RJ, Dreyfuss ML. *Guidelines for the use of iron supplements to prevent and treat iron deficiency anaemia.* Washington DC: INACG/WHO/Unicef; ILSI Press, 1998.
15. Solomons NW, Ruz M. Zinc and iron interaction: concepts and perspectives in the developing world. *Nutr Res* 1997;17:177-85.
16. Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Kogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996;87:163-8.
17. Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986;73:13-22.

- 18 Ashworth A. Effects of intrauterine growth retardation on mortality and morbidity in infants and young children. *Eur J Clin Nutr* 1998;52 (suppl 1):S34-42.
- 19 Garner P, Kramer MS, Chalmers I. Might efforts to increase birth weight in undernourished women do more harm than good? *Lancet* 1992;340;1021-2.
- 20 Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr* 2001;131:581-9S.
- 21 Lawless JW, Latham MC, Stephenson LS, Kinoti SN, Pertet AM. Iron supplementation improves appetite and growth in anemic Kenyan primary school children. *J Nutr* 1994;124:645-54.
- 22 Solomons NW. Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition. *J Nutr* 1986;116:927-35.
- 23 Ramakrishnan U, Manjrekar R, Rivera J, Gonzales-Cossio T, Martorell R. Micronutrients and pregnancy outcome: a review of literature. *Nutr Res* 1999;19:103-59.

## COMENTARIO DEL CLAP - OPS/OMS

Se evaluó la calidad metodológica del artículo siguiendo la Guía para Usuarios para evaluar artículos sobre Terapia <sup>1-2</sup>

### a. ¿Los resultados del estudio son válidos?

#### 1. ¿El estudio responde a una pregunta claramente formulada?

La pregunta del estudio está claramente formulada en el resumen, en objetivo del estudio: "Evaluar el impacto sobre el tamaño al nacer y el riesgo de bajo peso al nacer (resultados) que tiene la suplementación de distintas combinaciones de micronutrientes + Vitamina A (intervenciones experimentales) comparado con la suplementación de Vitamina A sola (intervención control) en la mujer embarazada del Sur de Nepal (población)". La magnitud del efecto esperada fue detectar una diferencia de al menos 100 g en el peso al nacer entre los grupos experimentales y el grupo control.

#### 2. ¿La asignación de los tratamientos fue aleatorizada? ¿Se especifica el método que se utilizó para generar la secuencia de asignación de tratamientos? ¿Dicha secuencia fue enmascarada?

En la sección de Material y Métodos del estudio los autores reportan que este estudio es una investigación clínica aleatorizada donde la unidad de aleatorización fueron sectores dentro de las aldeas. Se aleatorizaron 426 sectores en 30 aldeas, estratificando la aleatorización por aldea (utilizando una secuencia en bloques de a cinco) para que en cada una los cinco grupos de tratamiento estuvieran balanceados. La asignación de la intervención se realizó sacando chips numerados idénticos de un sombrero. Esta manera de asignar la intervención aleatorizada no es enmascarada, lo cual podría haber dado lugar a manipulación. En este caso, como las intervenciones estuvieron enmascaradas (botellas y cápsulas idénticas) la probabilidad de sesgo de selección es despreciable. Por otro lado los grupos fueron comparables en sus variables pronósticas (a excepción del peso materno).

### **3. ¿La cantidad de pacientes ingresados en el estudio a los cuáles no se les pudo evaluar el resultado final, fue importante?**

Los autores reportan un 8,3% de pérdidas en el seguimiento (343 niños no pudieron ser pesados) y explican las causas. (Ver la Figura)

Además, 462 niños (11.1%) fueron excluidos del análisis por haber sido pesados luego de las 72 horas. El total de niños que no se analizaron fue 805 (19.5%). Si bien no es así, los autores consideraron a todos estos niños como pérdidas de seguimiento. Al estimar el impacto potencial de la pérdida en el resultado del estudio (asumiendo que todos los niños perdidos en los grupos experimentales fueron bajo peso y que todos los niños perdidos en el grupo control tuvieron peso adecuado) el efecto de las intervenciones podría haber sido diferente. Concluimos que la pérdida fue importante y esto debilita las conclusiones del estudio.

Por otro lado, creemos que los niños excluidos del análisis no pueden considerarse como perdidos ya que su peso fue medido (aunque luego de las 72 hs). El análisis principal debería haber incluido todos los niños que fueron pesados independientemente del momento. En este caso la pérdida hubiera sido de 8.3%. Los análisis de subgrupos (sólo niños pesados antes de las 72 hs de vida) deberían considerarse como análisis secundarios.

También hubiera sido interesante conocer la distribución de las variables pronósticas en los niños perdidos. Si sus características hubieran sido parecidas a los niños en quienes se evaluó el resultado, la probabilidad de que la pérdida hubiera introducido un sesgo de selección es menor.

Queremos destacar que una pérdida menor a 10% en un estudio realizado en una zona rural de un país en desarrollo donde los nacimientos son domiciliarios, puede considerarse una fortaleza del estudio.

### **4. Los pacientes se analizaron en el grupo de tratamiento al que fueron asignados?**

Sí. Los niños se analizaron en el grupo al que fueron asignados independientemente si sus madres cumplieron la intervención asignada.

### **5. ¿El tratamiento asignado estuvo enmascarado para los pacientes, los encargados del tratamiento de los pacientes, y los encargados de la evaluación de los resultados?**

Sí. Los suplementos fueron idénticos en apariencia. Los participantes, los investigadores, el personal de campo y el estadístico no conocían los códigos de la suplementación hasta el final del estudio.

### **6. ¿Los grupos eran similares al comienzo de la investigación?**

Las características maternas basales fueron similares en todos los grupos, excepto por algunas diferencias pequeñas en la composición étnica y la

posesión de la tierra. Las variables antropométricas y gestacionales fueron similares, excepto que las mujeres en el grupo control pesaron casi 1 kg menos que el resto de los grupos. Ya que el peso materno se asocia con el peso del niño al nacer para controlar el efecto de esta diferencia entre los grupos debe realizarse un análisis “ajustado” por el peso materno. Los autores reportan tanto los análisis “crudo” y “ajustado” para los resultados principales.

## **7. ¿Los grupos fueron tratados de la misma forma salvo en la intervención experimental?**

El estudio no informa sobre co-intervenciones.

### **Conclusión**

Luego de analizar la calidad metodológica del estudio, se observó que: el estudio responde a una pregunta clara, que fue aleatorizado, explicando el método que se utilizó. Si bien la asignación pudo haber sido manipulable, como los tratamientos estuvieron enmascarados es improbable el sesgo de selección. Se perdieron un 8.3% de los niños que no pudieron ser evaluados y fueron excluidos del análisis otro 11.1%, lo cual puede haber influido en los resultados. El análisis se realizó según intención de tratamiento. La mayoría de las características demográficas y clínicas de las pacientes estuvieron igualmente distribuidas en todos los grupos, y para aquellas que hubo diferencias los resultados fueron ajustados por las mismas. No se reportaron co-intervenciones.

La mayor debilidad de este estudio es el no análisis del 20% de los pacientes. La pérdida no fue diferencial entre los grupos, por lo tanto no hay motivo biológico para pensar que la intervención haya afectado el hecho que no hayan sido pesados o que se hubieran pesado en forma diferente. Tampoco tenemos motivo para creer que el efecto de la intervención hubiera sido diferente en estos niños perdidos o no analizados. Por lo cual los niños perdidos podrían haber tenido un efecto distinto que los niños incluidos principalmente por efecto del azar y no por otro motivo.

## **2. ¿Cuáles fueron los resultados?**

El grupo que recibió ácido fólico + hierro, y el grupo que recibió múltiples micronutrientes mostraron una leve reducción en el riesgo de bajo peso al nacer (16% y 14% respectivamente) en forma significativa. Se necesitaría tratar 11 mujeres con suplementos de ácido fólico+hierro (o 12 con múltiples micronutrientes) para evitar un niño con bajo peso al nacer. También hubo una pequeña reducción en la incidencia de pequeño para la edad gestacional en el grupo ácido fólico+hierro comparado con el grupo control, sin embargo ésta no fue significativa, ya que el intervalo de confianza toca el 1.

El resto de los grupos de tratamiento no mostraron diferencias comparado con el grupo control.

Ninguno de los grupos de tratamiento mostró diferencias en cuanto a la talla ni en otras medidas antropométricas comparado con el grupo control.

En la Tabla 4, se describen las diferencias de peso, perímetro cefálico y torácico y talla en los diferentes grupos. Cuando evaluamos el peso al nacer, los únicos grupos que muestran una diferencia con el grupo control son ácido fólico + hierro y micronutrientes. La diferencia en el grupo ácido fólico + hierro es de 60 g y en el grupo de micronutrientes es de 64 gramos. Luego de ajustar por peso materno esta diferencia es de 37 g y 64 gr, respectivamente. Observamos que la diferencia de peso se modifica sustancialmente luego del ajuste en el grupo ácido fólico+hierro, lo que muestra que el efecto del peso materno para este resultado fue importante. Sin embargo en el grupo micronutrientes este resultado no se modifica luego del ajuste. Además en el grupo ácido fólico + hierro la diferencia varía entre -16 a 90, por lo tanto no estamos de acuerdo en la conclusión de los autores que ambos grupos tendrían el mismo efecto.

### **3. ¿Los resultados me ayudarán en la atención de mis pacientes?**

#### **a. ¿Los resultados son aplicables a mi práctica?**

El estudio fue realizado en mujeres de Nepal, que pesaban en promedio 43,5 kg debido a malnutrición energética y proteica, por lo tanto los resultados de este estudio pueden ser aplicables en nuestra Región, en aquellas comunidades con características similares.

#### **b. ¿Se consideraron todos los resultados clínicamente importantes?**

El estudio no reporta incidencia de malformaciones, mortalidad neonatal ni mortalidad fetal. Los autores reportan que los efectos adversos en la madre fueron poco frecuentes y similares entre los grupos.

A pesar que no se reporta muerte fetal ésta puede calcularse de la Figura. La importancia de la mortalidad fetal es que el hierro podría tener algún efecto en este resultado<sup>3</sup>.

Aunque la mortalidad neonatal no está reportada, uno no esperaría que ésta fuera mayor en los grupos experimentales, ya que en algunos se observa una reducción del riesgo de uno de los principales factores pronósticos que es el bajo peso. Con respecto a las malformaciones no existe evidencia en la literatura de que la suplementación de micronutrientes podría aumentarlas. Los autores reportan que se examinaron otros resultados, como morbilidad materna e infantil y nivel de micronutrientes pero no especifican cuáles y no se muestran en el estudio.

### c. ¿Los beneficios probables del tratamiento justifican los daños potenciales y los costos?

En Latinoamérica está indicada la suplementación con hierro y ácido fólico en la mujer embarazada con déficit nutricional y el CLAP promueve activamente esta política ya que está demostrado que esta intervención tiene un claro efecto beneficioso en la madre, reduciendo la anemia al término del embarazo. También tendría un potencial efecto en la reducción del bajo peso al nacer.

En este aspecto, este estudio no orienta hacia ningún cambio de conducta. Probablemente en nuestra región no hubiera podido hacerse una investigación similar ya que sería éticamente inadmisibles no darle micronutrientes que contengan ácido fólico y hierro a una población carenciada como se hizo en el grupo control de este estudio.

### Referencias

1. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, for the Evidence-based Medicine Working Group. Users'guides to the medical literature. II: How to use an article about therapy or prevention. A: Are the results of the study valid? JAMA 1993; 270:2598-2601.
2. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, for the Evidence-based Medicine Working Group. Users'guides to the medical literature. II: How to use an article about therapy or prevention. B: What were the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1994; 271: 59-63.
3. Mahomed K. Iron and folate supplementation in pregnancy (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software Ltd.

### LA SUPLEMENTACIÓN CON MÚLTIPLES MICRONUTRIENTES DURANTE EL EMBARAZO NO CONDUCE A UN MAYOR TAMAÑO DEL NIÑO AL NACER COMPARADO CON LA SUPLEMENTACIÓN SÓLO CON HIERRO: UN ESTUDIO CLÍNICO ALEATORIZADO EN UNA COMUNIDAD SEMIRURAL DE MÉXICO

Ramakrishnan U, González-Cossio T, Neufeld L, Rivera J, Martorell R. Multiple micronutrient supplementation during pregnancy does not lead to greater infant birth size than does iron-only supplementation: a randomized controlled trial in a semirural community in Mexico. Am J Clin Nutr 2003;77:720-5.

### RESUMEN

**Antecedentes:** Poco se conoce acerca de los beneficios de los suplementos multivitamínicos y minerales prenatales en la reducción del bajo peso al nacer.

**Objetivos:** Realizamos un estudio clínico aleatorizado a doble ciego en una comunidad semirural de México para comparar los efectos de la

suplementación con micronutrientes múltiples (MM), con la suplementación solamente con hierro durante el embarazo en el tamaño al nacer.

**Diseño:** Las mujeres embarazadas (n = 873) se reclutaron antes de las 13 semanas de gestación y recibieron suplementación 6 días/semana en la casa, así como los cuidados prenatales rutinarios, hasta el parto. La suplementación en ambos grupos contenía 60 mg Fe, pero el grupo de MM también recibió 1–1.5 veces las recomendaciones alimentarias de varios micronutrientes.

**Resultados:** En el momento del reclutamiento, las mujeres en los 2 grupos no fueron significativamente diferentes en edad, paridad, estado económico, altura o concentración de hemoglobina pero difirieron significativamente en el estado civil (4,6% y 2,0% de las mujeres en el grupo de MM y en el grupo de solamente hierro respectivamente, fueron madres solteras) y en la media del índice de masa corporal (en kg/m<sup>2</sup>; 24.6 ± 4.3 y 23.8 ± 3.9 en el grupo de sólo hierro y de MM, respectivamente). Las pérdidas de seguimiento (25%) y cumplimiento (95%) no difirieron significativamente entre los grupos. En el análisis según intención de tratar (grupo MM: n = 323; grupo sólo hierro: n = 22), la media de peso al nacer (2.981 ± 0.391 y 2.977 ± 0.393 kg en el grupo MM y en el de sólo hierro, respectivamente) y en la duración del parto (48.61 ± 1.82 y 48.66 ± 1.83 cm en los grupos de MM y sólo hierro, respectivamente) no hubo diferencias significativas entre los grupos.

**Conclusión:** Estos resultados sugieren que la suplementación con MM durante el embarazo no conduce a un mayor tamaño al nacer que la suplementación con hierro solamente. Am J Clin Nutr 2003; 77:720–5.

## INTRODUCCION

En la Cumbre Mundial de la Infancia de 1990, los líderes fijaron muchas metas de nutrición ambiciosas para ser alcanzadas en el año 2000, y entre éstas se encontraba reducir la prevalencia de bajo peso al nacer (BPN) en países en desarrollo a menos del 10%<sup>1</sup>. Sin embargo, los cálculos de la prevalencia del BPN en 1990 y 2000 (17% y 16%, respectivamente) indican que se logró poco o ningún progreso<sup>2</sup>. A pesar de que existe acuerdo de que el BPN es un problema importante de la salud pública debido a sus efectos adversos en la sobrevivencia infantil tanto como en el crecimiento y desarrollo, hay incertidumbre acerca de cuál es la mejor manera de reducir este problema. La nutrición deficiente es una conocida causa de BPN; específicamente, la baja estatura materna, el bajo índice de masa corporal antes del embarazo (IMC; en kg/m<sup>2</sup>) y el bajo aumento de peso se encuentran entre los factores determinantes más importantes de BPN<sup>4,5</sup>. Para lograr mejorar el estado antropométrico de las mujeres se requeriría una mezcla de intervenciones de corto y largo plazo, a saber, incrementar esfuerzos para prevenir la falta de crecimiento en las niñas jóvenes para que no se conviertan en madres en situación de riesgo e implementar intervenciones para mejorar los regímenes alimentarios durante el embarazo. Aunque varios estudios de eficacia mostraron que la suplementación alimentaria durante el embarazo mejora el peso al nacer, la

eficacia de estos programas todavía debe ser demostrada y el costo elevado de los mismos es motivo de preocupación<sup>6, 7</sup>. Aunque la educación nutricional sigue siendo una intervención posible, su efectividad todavía debe ser demostrada<sup>8</sup>. La posibilidad de que mejorar la calidad de la alimentación en lugar de la cantidad de alimentos consumidos durante el embarazo quizá sea eficaz para reducir el retardo del crecimiento fetal, ha generado considerable expectativa entre los organismos internacionales. Hace unos pocos años, los resultados de un estudio de cohorte prospectivo observacional entre madres adolescentes en los Estados Unidos indicaron que el uso de suplementos multivitamínicos y de minerales reduce el riesgo del parto pretérmino y BPN<sup>9</sup>. Un estudio a doble ciego, controlado con placebo entre mujeres infectadas por VIH asintomáticas (n = 1067) en Tanzania descubrió que los suplementos de multivitaminas reducen extraordinariamente el parto pretérmino (39%) y BPN (44%)<sup>10</sup>. La prevalencia de BPN en los 2 grupos que recibieron suplementos multivitamínicos con o sin vitamina A fue de ~ 9%, mientras que la prevalencia de BPN en los grupos que recibieron vitamina A o placebo era un 14,5% y un 17,2%, respectivamente. No hubo efecto de la vitamina A y la media del peso al nacer de los lactantes cuyas madres recibieron multivitaminas fue 120 g mayor que el de aquéllos cuyas madres recibieron placebo. Se observó que todas las mujeres recibieron suplementos de hierro y folatos en forma rutinaria pero ninguno de los suplementos contenía zinc, que algunos estudios demostraron que mejoraba el peso al nacer<sup>7</sup>. Motivado por estos resultados, UNICEF y el Banco Mundial introdujeron suplementos multivitamínicos y de minerales en los programas para las mujeres embarazadas y realiza esfuerzos para evaluar el efecto de estos suplementos en los resultados del nacimiento, pero ningún resultado de estos esfuerzos están todavía disponibles<sup>11</sup>. Este estudio es una investigación clínica aleatorizada controlada a doble ciego, cuyo objetivo fue comparar el efecto de los suplementos de micronutrientes múltiples (MM) con la suplementación con hierro solamente durante el embarazo en resultados neonatales en una comunidad semi rural de México.

**Tabla 1. Composición de la suplementación prenatal con múltiples micronutrientes\***

<b>Nutrientes</b>	<b>Cantidad</b>
Vitamina A (UI)	2150 [81]
Vitamin D3 (UI)	309 [154]
Vitamin E (UI)	5,73 [57]
Tiamina (mg)	0,93 [62]
Riboflavin (mg)	1,87 [134]
Niacin ( mg)	15,5 [91]
Ácido Fólico (mcg)	215 [54]
Vitamina B-6 (mg)	1,94 [88]
Vitamina B-12 (g)	2,04 [93]
Vitamina C (mg)	66,5 [95]
Zinc (mg)	12,9 [86]
Hierro (mg)	62,4 [208]
Magnesio (mg)	252 [84]1

\*Tanto los grupos intervención como los grupos control recibieron 60 mg de Fe en forma de sulfato ferroso. Entre corchetes se expresan los porcentajes de la asignación alimentaria recomendada para mujeres embarazadas de EE.UU. de 1989<sup>12</sup>.

## **POBLACION Y MÉTODOS - Lugar y diseño del estudio**

El estudio se llevó a cabo durante 1997–2000, en Morelos, población cerca de Cuernavaca, México. El estudio fue un proyecto colaborativo entre el Departamento de Salud Internacional de la escuela de Salud Pública Rollins School, Emory University, Atlanta y el Centro de Investigación en Nutrición y Salud, Instituto Nacional de Salud Pública (INSP), Cuernavaca, México. Los suplementos fueron preparados y envasados por Laboratorios Zerboni, SA (ciudad de México) con el uso de premezclas que fueron formulados especialmente y proporcionado para el estudio por Roche (ciudad de México). El suplemento de MM estaba diseñado para proporcionar 1–1.5 veces las asignaciones alimentarias recomendadas<sup>12</sup> de vitaminas y minerales claves (ver la tabla1) y fue similar a los suplementos que están comercialmente disponibles, mientras que el suplemento recibido por el grupo control contenía sólo Fe, que era compatible con la práctica habitual del Ministerio de Salud en México en el momento en que se condujo el estudio<sup>13</sup>. Ambos suplementos contenían 60 mg Fe en forma de sulfato ferroso.

### **Reclutamiento de los sujetos del estudio**

Todos los nuevos embarazos fueron identificados utilizando un sistema rutinario de vigilancia epidemiológica basado en hogares en el que trabajadores de campo entrenados visitaron a todas las mujeres en edad reproductiva cada 5 semanas. El protocolo incluía historia menstrual y prácticas de lactancia, y los embarazos probables fueron confirmados por una prueba standard de orina (Gravindex; Ortho Diagnostics Inc, Rariton, NJ), después de la cual las mujeres eran remitidas al médico del estudio, quién determinaba la elegibilidad en el estudio. Los criterios de exclusión al reclutamiento incluían 1) tener más de 13 semanas de embarazo calculado a partir de la fecha de la última menstruación, 2) recibir suplementación con micronutrientes y 3) la negativa para participar. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Investigaciones Humanas de la Universidad de Emory y por el INSP. Se explicaron los detalles del protocolo de estudio a las mujeres elegibles, y se obtuvo el consentimiento escrito de acuerdo a los procedimientos normales. Todas las mujeres que estuvieron de acuerdo en participar fueron luego asignadas aleatoriamente al grupo de MM o hierro solamente. La aleatorización se llevó a cabo utilizando 4 colores (2 por tratamiento) que fueron asignados a priori siguiendo una lista generada por computadora. Los 4 colores se utilizaron para asegurar el enmascaramiento y se asignaron aleatoriamente a una lista de números de 1 a 1.000 antes de que el estudio empezara, con la intención de tener alrededor de un 25% de mujeres asignadas a cada color. A las mujeres embarazadas se les asignó el código de color preasignado según se fueron agregando a esta lista en el momento del reclutamiento. Todo el personal del estudio e investigadores estuvieron enmascarados a la asignación de los grupos, cuyos detalles se mantuvieron en la Universidad de Emory y en el INSP en sobres sellados que se abrieron sólo después que se completó el análisis preliminar de datos.

### **Recolección de Datos**

En el reclutamiento, el médico y un equipo de enfermeras adiestradas llevaron a cabo un examen prenatal en la sede del estudio que incluía un interrogatorio

obstétrico detallado, examen físico, evaluación antropométrica y análisis de sangre. La primera suplementación fue ingerida en el lugar del estudio; después, trabajadores adiestrados visitaron los hogares de las mujeres 6 días/semana hasta el momento del parto para administrar los suplementos y registrar su ingesta. El nivel socioeconómico se determinó utilizando un cuestionario que incluía preguntas con respecto a la educación, etnicidad, agua y saneamiento, calidad y tamaño de la vivienda, ocupación y bienes como ser televisor, radio, o bicicleta; el nivel socioeconómico derivó de estos datos utilizando el análisis factorial similar a los usados en estudios anteriores del tipo 14. A todas las mujeres se les pidió que fueran a la sede del estudio para las visitas de control prenatal rutinarias a las 26, 32 y 37 semanas de embarazo y 1 mes después del parto, durante las cuales se obtuvieron mediciones antropométricas y muestras de sangre. Las mediciones antropométricas de talla, peso, espesor del tríceps y del pliegue cutáneo del muslo, y circunferencia media del brazo fueron obtenidos por antropometristas sumamente adiestrados usando los procedimientos regulares 15. Las muestras de sangre venosa se recogieron al inicio del estudio y a las 32 semanas de gestación, y las mediciones bioquímicas de las concentraciones de micronutrientes (ferritina sérica, retinol, folato y zinc) están actualmente en marcha. Las concentraciones de hemoglobina en las muestras de sangre capilares obtenidas por el pinchazo en el dedo se midieron en la sede del campo usando un HemoCue (HemoCue Inc, Misión Viejo, CA). El médico del estudio proporcionó las derivaciones apropiadas y tratamientos para los embarazos de alto riesgo, y trabajó estrechamente con las autoridades sanitarias locales. Todos los nacimientos fueron seguidos por un trabajador de campo adiestrado que obtuvo mediciones antropométricas (peso, talla y circunferencia cefálica) al nacer (< 72 h) tanto en la casa como en el hospital. También se obtuvieron muestras de sangre de cordón. Todos los lactantes se siguieron hasta los 3 meses de edad y el crecimiento infantil y las prácticas de alimentación se vigilaron a 1, 2 y 3 meses de edad. La entrada de los datos y el control de los errores se llevaron a cabo de una manera continua con la supervisión del equipo de INSP en la sede de INSP en Cuernavaca. El chequeo de datos adicional se llevó a cabo en la Universidad de Emory.

**Tabla 2. Características seleccionadas en el reclutamiento de todas las mujeres asignadas para recibir suplementación con micronutrientes o solamente hierro durante el embarazo<sup>1</sup>**

	<b>Micronutrientes múltiples (n: 435)</b>	<b>Hierro (n = 435)</b>
Edad de la madre (a)	23.09 ± 3.48 <sup>2</sup> [434]	23.00 ± 3.08 [438]
Semanas de embarazo (sem)	9.24 ± 2.51 [431]	9.31 ± 3.00 [434]
Primípara (%)	36.4 [431]	34.3 [434]
Escolaridad (años)	6.84 ± 3.41 [396]	7.06 ± 3.23 [404]
Nivel socioeconómico <sup>3</sup>	0.00 ± 1.04 [395]	0.08 ± 1.06 [400]
Etnicidad indígena (%)	32.3 [396]	29.2 [404]
Madre soltera (%)	4.6 <sup>4</sup> [395]	2.0 [404]
Anemia (%)	13.3 [400]	10.2 [405]
Talla (cm)	148.66 ± 4.95 [432]	148.55 ± 4.70 [438]
Peso (kg)	52.78 ± 9.67 <sup>5</sup> [433]	54.12 ± 9.99 [438]
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	23.83 ± 3.94 <sup>6</sup> [431]	24.51 ± 4.30 [438]

<sup>1</sup> n en corchetes. Análisis según intención de tratar.

<sup>2</sup> x- D§.

<sup>3</sup> Este índice derivó usando un análisis factorial y se basó en la calidad de la vivienda, ocupación y posesiones el hogar

<sup>4</sup> Significativamente diferente del grupo Fe,  $P = 0.04$  (prueba de chi-cuadrado).

<sup>5,6</sup> Significativamente diferente del grupo Fe (prueba de Student's  $t$ ): <sup>5</sup> $P = 0.04$ , <sup>6</sup> $P = 0.01$

## Análisis de los Datos

Las principales variables de resultado fueron las medidas del tamaño al nacer (peso y talla al nacer, índice ponderal) y edad gestacional basada en la fecha de la última menstruación. Además la incidencia de parto pretérmino (<37sem de gestación), BPN (< 2.5 kg), retardo de crecimiento intrauterino (RCIU), y detención del crecimiento intrauterino (DCI) también fueron comparadas entre los dos grupos de tratamiento. Se definió RCIU y DCI como valores debajo del percentil 10 para peso y talla al nacer, respectivamente, de acuerdo con la edad gestacional del niño y el sexo, obtenido de los datos de referencia de Miller y Hassanein <sup>(16)</sup>. Se definieron anemia y sobrepeso en el momento del reclutamiento usando las definiciones de la Organización Mundial de la Salud de concentración de hemoglobina < 110 g/L e IMC >25, respectivamente <sup>(17, 18)</sup>. El cumplimiento se calculó expresando la cantidad total de comprimidos consumidos como un porcentaje del número total de días de estudio en los cuáles podrían haberse consumido los suplementos. Usamos un diseño de intención de tratamiento en el que fueron incluidos todos los embarazos asignados al tratamiento entre julio de 1997 y 31 de diciembre de 1999 y la eficacia de la aleatorización se probó comparando los 2 grupos en sus características sociodemográficas, de salud y nutricionales seleccionadas en el reclutamiento. También se realizaron comparaciones entre la muestra final, con información sobre los resultados del nacimiento, y la muestra perdida al seguimiento, para las características basales y las medidas de cumplimiento. El análisis para los resultados de tamaño al nacimiento fue restringido a los nacidos vivos que hubieran sido feto único. Todas las comparaciones se hicieron usando pruebas  $t$  de Student's de medias para variables distribuidas normalmente y pruebas de chi cuadrado de proporciones para las variables categóricas. Se hicieron análisis ajustados con técnicas multivariadas (modelos lineales generales y regresión logística) para controlar los factores que difirieron entre los grupos. Además, la modificación del efecto por las características seleccionadas antes del análisis de datos (IMC materno en el reclutamiento, sexo infantil y estado socioeconómico) se probó para el peso al nacer. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el programa estadístico SAS 6.12. Debido a que algunas mujeres tuvieron más de un embarazo, las comparaciones de los resultados principales de interés se hicieron usando medidas de análisis repetidas. Un valor de  $P < 0.05$  se usó para todas las comparaciones entre los grupos.

## RESULTADOS

Se identificaron un total de 921 embarazos, y en 873 de estos embarazos, las mujeres fueron asignadas al tratamiento después de la confirmación, determinación de la elegibilidad, y obtención del consentimiento informado. La comparación de las características maternas seleccionadas en el momento del reclutamiento (tabla 2) indica que los 2 grupos no difirieron significativamente en la mayoría de las características incluido edad, paridad, número de

semanas de embarazo al entrar al estudio, concentración de hemoglobina y talla materna. Casi un tercio de las mujeres tenían sobrepeso, con una proporción significativamente mayor en el grupo de hierro solamente (38,8%) que en el grupo de MM (32,3%). Aproximadamente un tercio de las mujeres eran primíparas y la proporción de mujeres incluidas en el estudio que tenían más de un embarazo fue de 12,6%. La prevalencia de anemia al reclutamiento no difirió significativamente entre los grupos. Dado que el nivel socioeconómico fue medido a lo largo del estudio, los datos no estaban disponibles en todos los casos, especialmente entre las mujeres perdidas al seguimiento. Sin embargo, los grupos no difirieron significativamente en escolaridad materna, grupo étnico y estado económico. Aproximadamente tres cuartos de las mujeres habían completado la escuela primaria y 10% tuvo una educación terciaria. Aproximadamente el 30% de las mujeres vivían en hogares hechos de material de construcción de buena calidad. Aunque la mayoría de las mujeres tenían pareja, la proporción de madres solteras fue significativamente mayor en el grupo de MM que en el grupo de hierro solamente. Estaban disponibles los datos sobre los resultados de nacimiento de 656 embarazos. Una cuarta parte de todos los embarazos reclutados se perdieron al seguimiento (217 de 873); las tasas de pérdida no fueron significativamente diferentes entre los grupos de MM ( $106/435 = 24,4\%$ ) y de hierro sólo ( $111/438 = 25,2\%$ ). Entre los perdidos al seguimiento, 41% y 60,4% ocurrieron entre las primeras 4 y 8 semanas de administración de suplementos, respectivamente y los motivos de estas pérdidas fueron abortos intencionales y no intencionales, pruebas de embarazo falso-positivas, disgusto con los suplementos, y negativa de participar en el estudio. No hubieron diferencias significativas entre los grupos en el porcentaje de abortos (34% y 28% en el grupo de MM y hierro sólo, respectivamente) o en el porcentaje de mujeres a las que no les gustaban los suplementos (9,4% y 12,6% en el grupo MM y hierro sólo, respectivamente). Las pérdidas al seguimiento ocurridas después de las 20 semanas de administración de suplementos no difirieron significativamente entre los grupos y fueron mucho menores ( $27/217 = 12,5\%$ ) que aquéllas que ocurrieron en forma temprana; las razones de las pérdidas incluyeron migración a un área fuera del estudio y falta de apoyo familiar (suegra o cónyuge no deseaba que ellas participen). De los 656 embarazos en los que se conoció el resultado al nacer, hubo 647 nacidos vivos y un 54% fueron masculinos. La proporción de los nacidos vivos (98,5% en ambos grupos) y de los varones (52% y 56,5% en el grupo MM y hierro sólo, respectivamente) no difirió significativamente entre los grupos. Hubo 5 y 4 nacidos muertos en el grupo de MM y hierro sólo, respectivamente y 1 nacimiento múltiple (gemelos) en el grupo de hierro sólo. El análisis por intención de tratar estaba restringido a todos los nacidos vivos únicos ( $n = 645$ ). La comparación de la muestra final de los embarazos en los que se conoció el resultado ( $n = 645$ ) con aquellos embarazos que se perdieron durante el seguimiento ( $n = 229$ ) mostradas en la tabla 3 no muestran ninguna diferencia significativa en cuanto sus características basales. Como era de esperar, el cumplimiento y la cantidad total de suplementos consumidos durante el estudio fueron significativamente más bajos entre los embarazos perdidos al seguimiento que entre la muestra final. Las medidas de peso y talla al nacer estuvieron disponibles en el 98,1% ( $n: 633$ ) y 94,1% ( $n = 607$ ) de los embarazos, respectivamente; estas mediciones se tomaron dentro de las 24 hs

del nacimiento y 75% de los lactantes se midieron en la primera hora en ambos grupos, el de MM y hierro sólo.

**Tabla 3. Comparación de la muestra final de embarazos con resultados conocidos con embarazos perdidos durante el seguimiento <sup>1</sup>**

	<b>Muestra Final (N = 645)</b>	<b>Pérdidas durante el Seguimiento (N =229)</b>
<b>Características Basales</b>		
Edad materna (años)	22.9 ± 3.3 <sup>2</sup> [644]	23.6 ± 3.8 [226]
Tiempo de embarazo (sem)	9.3 ± 2.4 [642]	9.2 ± 3.6 [221]
Primípara (%)	34.0 [642]	39.4 [221]
Escolaridad (años)	6.9 ± 3.3 [627]	7.0 ± 3.3 [171]
Nivel socioeconómico <sup>3</sup>	0.06 ± 1.03 [624]	0.01 ± 1.11 [169]
Indígenas (%)	30.1 [627]	32.8 [171]
Madre soltera (%)	3.2 [626]	3.5 [171]
Anemia(%)	10.9 [598]	14.2 [205]
Talla (cm)	148.7 ± 4.8 [643]	148.3 ± 3.0 [228]
Peso (kg)	53.3 ± 9.6 [645]	53.9 ± 10.6 [227]
IMC(kg/m <sup>2</sup> )	24.1 ± 4.1 [643]	24.5 ± 4.3 [227]
<b>Intervención</b>		
Duración de la suplementación (sem)	28.9 ± 3.4 [645]	8.7 ± 8.8 <sup>4</sup> [229]
Suplementos consumidos (nº)	163.5 ± 21.4 [645]	47.9 ± 47.04 [229]
Cumplimiento (%)	94.7 ± 6.1 [645]	82.7 ± 48.04 [229]
Grupo de Micronutrientes Múltiples	50.1 [645]	48.9 [229]

<sup>1</sup> n en corchetes. Las pruebas de Chi-cuadrado fueron usadas para comparar variables categóricas

<sup>2</sup>  $\bar{x} \pm DS$ .

<sup>3</sup> Este índice se obtuvo usando un análisis factorial y se basó en la calidad de la vivienda, ocupación y bienes en el hogar.

<sup>4</sup> Diferencia significativa de la muestra final, P < 0.001 (prueba de t Student's).

Aunque un 55% de los nacimientos ocurrieron en los hospitales del área, el 89% de todas las medidas al nacer fueron obtenidas por un antropometrista adiestrado por el proyecto, y el porcentaje de mediciones de nacimientos hechas por el antropometrista no difirieron significativamente entre los 2 grupos. En la muestra final de los embarazos donde se conoció el resultado, los grupos no difirieron significativamente en varias características, incluida la edad, concentración de hemoglobina y cumplimiento, pero se mantuvieron las diferencias significativas del peso antes del embarazo, el IMC y el estado civil.

Los valores medios para los resultados principales al nacer (peso, talla, índice ponderal y edad gestacional) y los resultados usados comúnmente en salud pública se muestran en la tabla 4. No hubo diferencias significativas entre los grupos en ninguno de estos resultados. Las incidencias generales de BPN, parto pretérmino, RCIU y DCI fueron de un 8,7%, 7%, 10,9% y un 13,0%, respectivamente. La incidencia total de partos post término (> 41 semanas de gestación) fue 12,3% y esta incidencia no difirió significativamente entre los grupos. Debido a las diferencias observadas en el IMC materno y el estado civil, las comparaciones también se ajustaron para estas 2 variables, pero los resultados no cambiaron, indicando que la administración de suplementos de MM en esta población no tenía ningún efecto beneficioso global comparado con el de la administración de suplementos de hierro solamente. Dado que algunas mujeres tuvieron más de un embarazo se usaron medidas de análisis repetidas y las diferencias medias ajustadas (+SE) entre el grupo de MM y hierro sólo en

el peso al nacer, talla al nacimiento, e índice ponderal fueron  $16,1 \pm 31$  g ( $P = 0,60$ ),  $- 0,002$  cm  $\pm 0,151$  ( $P = 0,99$ ) y  $0,014$  kg/cm<sup>3</sup>  $\pm 0,018$  ( $P = 0,42$ ), respectivamente. Los odds ratios (razones de ocurrencia) ajustados para el grupo de MM comparado con el hierro sólo para BPN, RCIU, DCI y parto pretérmino fueron 0,98 (CI 95%: 0.55, 1.74), 0.82 (CI 95%: 0.49, 1.39), 0.96 (CI 95%: 0.59, 1.57), y 1,16 (CI 95%: 0.60, 2.23), respectivamente. Al comprobar las interacciones que habían sido especificadas a priori no se mostró ningún efecto selectivo del tratamiento por sobrepeso materno (IMC > 25 al reclutamiento), sexo, o nivel económico.

**Tabla 4. Comparación del efecto de la suplementación prenatal con MM con la suplementación de hierro solamente en el tamaño al nacer y edad gestacional**<sup>1</sup>

	<b>Micronutrientes Múltiples (n = 323)</b>	<b>Hierro solamente (n = 322)</b>
Peso al nacer (g)	2981 $\pm$ 391 <sup>2</sup> [318]	2977 $\pm$ 393 [315]
BPN (%) <sup>3</sup>	8.49 [318]	8.89 [315]
RCIU (%) <sup>4</sup>	10.09 [317]	11.78 [314]
Talla al nacer(cm)	48.61 $\pm$ 1.82 [307]	48.66 $\pm$ 1.83 [300]
DCI (%) <sup>5</sup>	12.75 [306]	13.33 [300]
Índice ponderal (kg/m <sup>3</sup> )	2.59 $\pm$ 0.22 [307]	2.58 $\pm$ 0.22 [300]
Edad gestacional (sem)	39.48 $\pm$ 2.25 [321]	39.56 $\pm$ 2.26 [321]
Embarazo pretérmino (%) <sup>6</sup>	7.48 [321]	6.54 [321]

<sup>1</sup> n en corchetes. BPN: bajo peso al nacer, RCIU: retardo de crecimiento intrauterino, DCI: detención del crecimiento intrauterino. No hubo diferencias significativas entre los grupos mediante el análisis de medidas repetidas

<sup>2</sup>  $\bar{x} \pm \text{DS}$ .

<sup>3</sup> Peso al nacer < 2500 g.

<sup>4</sup> Definido como debajo del percentil 10 para peso según edad gestacional obtenido de los datos de referencia de de Miller and Hassanein<sup>(16)</sup>.

<sup>5</sup> Definido como debajo del percentil 10 para talla según edad gestacional obtenido de los datos de referencia de Miller and Hassanein<sup>(16)</sup>.

<sup>6</sup> Menos de 37 sem de edad gestacional.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio no apoyaron la hipótesis de que la administración de suplementos de multivitaminas y minerales durante el embarazo mejora el tamaño al nacimiento en comparación con la administración rutinaria de suplementos de hierro. Es importante reconocer que este estudio fue diseñado como un estudio de eficacia, y, por consiguiente, se redujeron al mínimo los problemas como la pobre disponibilidad de suplementos y el cumplimiento deficiente, que a menudo afectan a los programas de atención prenatal en muchos países en desarrollo<sup>(19)</sup>. La bioeficacia fue maximizada mediante el reclutamiento temprano y la observación directa del consumo de los suplementos. En el estudio, las mujeres comenzaron a consumir los suplementos alrededor de las 9 semanas de gestación, mientras que en los programas de muchos países en desarrollo, el consumo de suplementos empieza de manera característica en la semana 16–20<sup>(20)</sup>. La pérdida durante el seguimiento fue mayor que la esperada originalmente (20%) y en parte pudo haberse debido al reclutamiento

temprano. El cumplimiento fue alto (95%) y no difirió significativamente entre los grupos de intervención en la población en la que se conocieron los resultados. Aunque el estudio no fue una investigación placebo controlada, el hecho de que fue un estudio clínico aleatorizado doble ciego, que comparó el hierro standard con otros micronutrientes, es una fortaleza importante <sup>(21)</sup>. Las pocas diferencias en las características basales al inicio del estudio se abordaron en el análisis. El enmascaramiento fue eficaz. La comparación de los sujetos perdidos al seguimiento con los de la muestra final tampoco sugirió pérdidas diferenciales que pueden haber causado sesgo de selección. Más importante aún, la ausencia de resultados significativos no puede atribuirse al tamaño de la muestra inadecuado, que fue una limitación en varios estudios previos que evaluaron la suplementación con micronutrientes y resultados en el embarazo <sup>(22)</sup>. El tamaño muestral fue de alrededor de 320 por grupo, lo que excedió el tamaño muestral calculado. Un tamaño muestral de 250 por grupo tiene un poder de más del 80% para detectar efectos significativos (0.23 DS) en el tamaño al nacer (100 g y 2,5 cm para peso y talla al nacer, respectivamente) y la edad gestacional (5 d). Este tamaño muestral también tiene > 80% de poder para detectar una reducción de 50% (tamaño de efecto = 0,28) en la incidencia de BPN, RCIU y DCI, asumiendo un valor basal del 20% en el grupo control. Sin embargo, los cálculos hechos después del estudio mostraron que el tamaño muestral final, a pesar de ser más grande que el calculado, tuvo poder inadecuado (<80%) para detectar una reducción del 50% en BPN, RCIU, DCI y prematuridad, porque la incidencia de estos resultados fue inferior de lo esperado <sup>(23)</sup>.

Una explicación posible para la falta de efectos es que el grado de carencias de micronutrientes y resultados adversos al nacer quizá no hayan sido lo bastante graves como para ver un efecto. En efecto, los análisis preliminares indican que los suplementos quizá no hayan sido eficaces para mejorar el estado bioquímico del cinc, el hierro y la vitamina A <sup>(24-26)</sup>. La explicación para la falta de efectos no es que la población del estudio haya estado libre de estas deficiencias. Aunque la prevalencia de la anemia en nuestra muestra fue inferior de la esperada <sup>(27)</sup>, los resultados preliminares indicaron que las deficiencias de hierro, cinc y de folato afectaron cada una a un 30–40% de las mujeres y que más de la mitad de las mismas tuvo carencias de = 2 micronutrientes <sup>(28)</sup>. La prevalencia de BPN en nuestro estudio (8,7%) representa la mitad que la reportada en el grupo control del estudio de Tanzania (17,2%; <sup>10</sup>), en el cual se observaron mejores resultados; la media de peso al nacer sin embargo, fue similar en ambos estudios. Según lo observado anteriormente, hubiéramos esperado tasas de BPN levemente más altas sobre la base de los cálculos anteriores <sup>(29)</sup>. Quizás el brindar un control prenatal de buena calidad en forma regular, que incluya el tratamiento de las infecciones, sumado a un alto cumplimiento puede haber contribuido a las incidencias más bajas de BPN y de anemia. Sin embargo, también se brindó control prenatal en Tanzania. Otras diferencias entre los 2 estudios fueron las siguientes: 1) los sujetos en el estudio de Tanzania eran VIH positivo, el cual puede haber afectado su respuesta y 2) la inclusión del cinc en nuestro suplemento. Se demostró recientemente en Bangladesh <sup>(30)</sup> y Perú <sup>(31)</sup> que la suplementación con cinc no mejora el tamaño del recién nacido puede haber interferido con la absorción de otros nutrientes en la suplementación <sup>(32)</sup>.

En resumen, las razones de la falta de mejoría en el tamaño al nacer en nuestro estudio no están claras, y todavía hay mucho que no se sabe acerca de los efectos de la suplementación con MM durante el embarazo. Se necesita conocer los resultados de otros estudios similares que están actualmente en marcha en diferentes entornos antes de llegar a una conclusión acerca del rol de la suplementación de MM para mejorar el tamaño al nacer. Aún cuando no se encontrara mejoría en el tamaño al nacer, podrían encontrarse otros beneficios como mejores resultados en el nivel de nutrición materna, el nivel de micronutrientes materno y del niño, y en el crecimiento y desarrollo infantil. Estos resultados están investigándose en nuestros estudios acerca del desarrollo posnatal que se encuentran en curso. Por ejemplo, aunque la suplementación con cinc durante el embarazo no logró reducir la incidencia de BPN en Bangladesh, la intervención se asoció con reducción de la morbilidad durante los 6 primeros meses de la lactancia<sup>(33)</sup>. En conclusión, los resultados del presente estudio indican que entre las mujeres relativamente sanas que viven en una comunidad semi rural en un país en desarrollo que está en transición, la suplementación con multivitaminas y minerales durante el embarazo no mejora el tamaño al nacer en comparación con la suplementación con hierro solamente.

## Referencias

1. United Nations. World summit for children. World declaration and plan of action for implementing the world declaration on the survival, protection and development of children in the 1990s. New York: United Nations, 1990.
2. ACC/SCN. Fourth report on the world nutrition situation. Geneva: WHO, 2000.
3. Martorell R, Ramakrishnan U, Schroeder DG, Melgar P, Neufeld L. Intrauterine growth retardation, body size, body composition and physical performance in adolescence. *Eur J Clin Nutr* 1998;52: S43–53.
4. WHO. Maternal anthropometry and pregnancy outcomes. A WHO Collaborative Study. *Bull World Health Organ* 1995;73(suppl):1–98.
5. Kramer MS. Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics* 1987;80:502–11.
6. Kramer MS. Balanced protein/energy supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2: CD000032.
7. Ramakrishnan U, Neufeld L. Recent advances in nutrition and intrauterine growth. In: Martorell R, Haschke F, eds. *Nutrition and growth*. Nestlé Nutrition Workshop series. Vol 47. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2001:97–121.
8. Kramer MS. Nutritional advice in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000149.
9. Scholl TO, Hediger ML, Bendich A, et al. Use of multivitamin/mineral prenatal supplements: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Epidemiol* 1997;146:134–41.
10. Fawzi WW, Msamanga GI, Spiegelman D, et al. Randomized trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1-infected women in Tanzania. *Lancet* 1998;351:1477–82.
11. Composition of a multi-micronutrient supplement to be used in pilot programmes among pregnant women in developing countries. Report of a United Nations Children's Fund, World Health

Organization, United Nations University workshop held at UNICEF headquarters, New York, July 9, 1999. New York: UNICEF, 1999.

12. National Research Council (US) Subcommittee on the Tenth Edition of the RDAs. Recommended dietary allowances. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
13. Dalmiya, N. Progress towards improving iron/folate supplementation programs. New York: UNICEF, 2001.
14. Rivera-Dommarco J, González-Cossío T, Flores M, Hernández-Avila M, Lezana MA, Sepúlveda-Amor J. Emaciación y déficit de talla en menores de cinco años en distintas regiones y estratos en México. (Stunting and emaciation in children under 5 y of age in distinct regions and strata in Mexico.) *Salud Publica Mex* 1995;37:95–107 (in Spanish).
15. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, IL: Human Kinetics Publishers, 1988.
16. Miller HC and Hassanein K. Diagnosis of impaired fetal growth in newborn infants. *Pediatrics* 1971;48:511–22.
17. World Health Organization, United Nations Children's Fund, United Nations University. Indicators for assessing iron deficiency and strategies for its prevention. Geneva: World Health Organization, 1998.
18. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1995;854:47.
19. Galloway R, McGuire J. Determinants of compliance with iron supplementation: supplies, side effects, or psychology? *Soc Sci Med* 1994;39:381–90.
20. Belizan JM, Farnot U, Carroli G, al-Mazrou Y. Antenatal care in developing countries. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1998;12:1–3.
21. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. Epidemiologic research: principles and quantitative methods. New York: Van Nostrand Reinhold Company Inc, 1982.
22. Ramakrishnan U, Manjrekar R, Rivera J, González-Cossío T, Martorell R. Micronutrients and pregnancy outcomes: a review of the literature. *Nutr Res* 1999;19:103–59.
23. Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Revised ed. New York: Academic Press, Inc, 1977.
24. Neufeld LM, Ramakrishnan U, Rivera J, Villalpando S, González-Cossío T, Martorell R. Prevalence of anemia and iron deficiency during pregnancy of women supplemented with iron or iron and multiple micronutrients. *FASEB J* 2001;15:A641 (abstr).
25. Hernandez-Cordero S, Rivera J, Villalpando S, et al. Multiple micronutrient supplementation during pregnancy: effect on breast milk retinol concentration at one month postpartum. *FASEB J* 2001; 15:A642 (abstr).
26. Garcia-Giuerza A, Rivera-Dommarco J, Neufeld LM, González-Cossío T, Ramakrishnan U, Martorell R. Cord blood zinc concentrations from women supplemented with iron or iron and multiple micronutrients during pregnancy. *FASEB J* 2001;15:A641 (abstr).
27. Martinez H, González-Cossío T, Flores M, Rivera J, Lezana MA, Sepúlveda J. Anemia en mujeres en edad reproductiva, resultados de una encuesta probabilística nacional. (Anemia in women of reproductive age. The results of a national probability survey.) *Salud Publica Mex* 1995;37:108–19 (in Spanish).
28. Neufeld LM, Ramakrishnan U, González-Cossío T, Rivera J, Martorell R. Prevalence of multiple deficiencies of micronutrients in a semi-rural community in Mexico. IUNS Congress, Vienna, Austria, August 27–September 1, 2001. *Forum of Nutrition*. Vol 56. Basel, Switzerland: Karger (in press).
29. Schlaepfer L, Infante C. Bajo peso al nacer en México: evidencias a partir de una encuesta retrospectiva a nivel nacional. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:168–79.

30. Osendarp SJM, van Raaij JM, Arifeen SE, Wahed MA, Baqui AH, Fuchs GJ. A randomized, placebo-controlled trial of the effect of zinc supplementation during pregnancy on pregnancy outcome in Bangladeshi urban poor. *Am J Clin Nutr* 2000;71:114–9.
31. Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A, Leon Z. Maternal zinc supplementation does not affect size at birth or pregnancy duration in Peru. *J Nutr* 1999;129:1563–8.
32. Whittaker P. Iron and zinc interactions in humans. *Am J Clin Nutr* 1998;68(suppl):442S–6S.
33. Osendarp SJM, van Raaij JMA, Darmstadt GL, Baqui AH, Hautvast JG, Fuchs GJ. Zinc supplementation during pregnancy and effects on growth and morbidity in low birthweight infants: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2001;357:1080–5.

## COMENTARIO DEL CLAP - OPS/OMS

Evaluamos metodológicamente el artículo siguiendo la Guía para Usuarios para evaluar artículos sobre Terapia <sup>1</sup>

### a. ¿Los resultados del estudio son válidos?

#### 1. ¿El estudio responde a una pregunta claramente formulada?

La pregunta del estudio está claramente formulada en los Objetivos (resumen) y en la Introducción: “Comparar los efectos, en resultados del nacimiento (resultados), de la suplementación con múltiples micronutrientes (intervención experimental) con la suplementación solamente con hierro (intervención control) en mujeres embarazadas de una comunidad semi rural de México (población)”. Los autores reportan la magnitud del efecto esperada en la discusión: encontrar una diferencia de 100g en el peso al nacer, 2.5 cm en la talla y de 5 días en la edad gestacional.

#### 2. ¿La asignación de los tratamientos fue aleatorizada? ¿Se especifica el método que se utilizó para generar la secuencia de asignación de tratamientos? ¿Dicha secuencia fue enmascarada?

Sí. En la sección de Material y Métodos del estudio se reporta que todas las mujeres que aceptaron participar fueron aleatorizadas a recibir múltiples micronutrientes (MM) o solamente hierro. La aleatorización se realizó utilizando 4 colores diferentes (2 por tratamiento) que fueron asignados a priori mediante la utilización de una lista generada por computadora. Se utilizaron 4 colores para asegurar el enmascaramiento y fueron asignados al azar antes del comienzo del estudio a una lista de números del 1 al 1000, con la intención de tener aproximadamente el 25% de los sujetos asignados a cada color. Las mujeres embarazadas eran asignadas a un código de color a medida que se agregaban a esta lista en el momento del reclutamiento. Todo el personal del estudio y los investigadores desconocían el grupo de asignación, estos detalles estaban guardados en la Universidad de Emory y en el Instituto Nacional de Salud Pública de México en sobres sellados que fueron abiertos solamente luego que fuera completado el análisis preliminar de datos. Por lo tanto podemos concluir que el estudio es una investigación clínica aleatorizada, en la que se explica el método que se utilizó para generar la secuencia de aleatorización y dicha secuencia fue enmascarada.

### **3. ¿La cantidad de pacientes ingresados en el estudio a los cuáles no se les pudo evaluar el resultado final, fue importante?**

Un total de 873 mujeres fueron aleatorizadas, y se analizaron los datos en 656 embarazadas. Perdieron 217 mujeres (24,8%). Las pérdidas no fueron diferentes entre los dos grupos (24,4% en el grupo MM y 25,2% en el grupo de solamente hierro). Los autores explican las causas de las pérdidas (ver sección de resultados) que fueron similares en los dos grupos y comparan las características basales de las mujeres perdidas con el resto de las mujeres (ver Tabla 3). Los autores proceden de esta manera ya que la magnitud de la pérdida es lo suficientemente importante para potencialmente cambiar los resultados (ver explicación en los comentarios del artículo anterior).

### **4. ¿Los pacientes se analizaron en el grupo de tratamiento al que fueron asignados?**

Se realizó análisis según intención de tratamiento.

### **5. ¿El tratamiento asignado estuvo enmascarado para los pacientes, los encargados del tratamiento de los pacientes, y los encargados de la evaluación de los resultados?**

En el resumen y en la discusión los autores reportan que el estudio fue doble ciego, por lo cual inferimos que los pacientes, los encargados del tratamiento y los encargados de la evaluación de los resultados desconocían qué había recibido cada paciente. También refieren que el enmascaramiento fue efectivo.

### **6. ¿Los grupos eran similares al comienzo de la investigación?**

Al observar la Tabla 2 se observan que ambos grupos son similares en aquellos factores pronósticos de las variables de resultado evaluadas. Hubo dos variables que estuvieron desbalanceadas en los grupos: el sobrepeso que fue mayor en el grupo de hierro y el hecho de ser madre soltera fue mayor en el grupo de MM. Ya que estas variables se asocian con los resultados neonatales que fueron evaluados se realizó un análisis ajustado por estas diferencias. Los autores reportan los análisis crudos y los análisis ajustados para los resultados principales.

### **7. ¿Los grupos fueron tratados de la misma forma salvo en la intervención experimental?**

El estudio no informa sobre co-intervenciones.

## **Conclusión**

Luego de analizar la calidad metodológica del estudio, se observó que: el estudio responde a una pregunta clara, que fue aleatorizado explicando el método utilizado, y que la asignación fue enmascarada. El tratamiento estuvo enmascarado para las pacientes, el personal del estudio y los que evaluaron los resultados. El estudio tuvo pérdidas en el seguimiento de un 25%, pero éstas fueron iguales en ambos grupos. El análisis se realizó según intención de tratamiento. Las características demográficas y clínicas de las pacientes estuvieron igualmente distribuidas en ambos grupos con excepción del

sobrepeso y el estado civil, sin embargo los resultados fueron ajustados por estas variables. No hubo cointervenciones.

Juzgamos que los métodos de esta investigación fueron, en promedio, fuertes y proporcionan un comienzo válido para evaluar los resultados.

## **2. *¿Cuáles fueron los resultados?***

Los autores reportan los datos crudos de los resultados principales (Tabla 4). Puede observarse que los resultados en ambos grupos son similares. Los resultados ajustados por las variables maternas de sobrepeso y estado civil están presentados en el texto y no muestran diferencias entre los grupos. No se reportan los intervalos de confianza de los resultados evaluados, excepto para el análisis ajustado de algunos de ellos. La falta de intervalos de confianza en los datos crudos de algunos resultados no permite evaluar la precisión del efecto de los mismos.

## **3. *¿Los resultados me ayudarán en la atención de mis pacientes?***

### **a. *¿Los resultados son aplicables a mi práctica?***

El estudio fue realizado en mujeres de una comunidad semirural en México. Habría que analizar si existen factores locales (raza, etnicidad, condición socioeconómica) en el resto de las poblaciones de nuestra Región que pudieran explicar que los efectos de ambos tipos de tratamiento sean distintos a los encontrados en el estudio. Si no hubiera hipótesis serias en esa dirección, ni evidencias a favor de la misma, nosotros tenderíamos a creer que las similitudes entre las mujeres son mayores que sus diferencias y que los efectos observados en México pueden darse en el resto de los países de la Región.

### **b. *¿Se consideraron todos los resultados clínicamente importantes?***

El estudio no analiza efectos adversos de las intervenciones en las madres ni en los niños.

Las consideraciones realizadas en el estudio de Nepal son aplicables en este estudio.

### **c. *¿Los beneficios probables del tratamiento justifican los daños potenciales y los costos?***

Este estudio muestra que la suplementación con MM no mejora los resultados neonatales que la suplementación solamente con hierro en mujeres embarazadas. Sin embargo, los intervalos de confianza observados en los resultados ajustados muestran que no pueden descartarse efectos potencialmente beneficiosos clínicamente importantes, por lo cual el resultado de esta investigación no es concluyente y hace falta mayor investigación.

## Referencias

1. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, for the Evidence-based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. II: How to use an article about therapy or prevention. A: Are the results of the study valid? JAMA 1993; 270:2598-2601.
2. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, for the Evidence-based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. II: How to use an article about therapy or prevention. B: What were the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1994; 271: 59-63.

## EFFECTOS DE LA CLINDAMICINA ORAL EN EL ABORTO TARDIO Y EL PARTO PRETERMINO EN MUJERES ASINTOMATICAS CON FLORA VAGINAL ANORMAL Y VAGINOSIS BACTERIANA: UNA INVESTIGACION CLINICA ALEATORIZADA.

Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *The Lancet* 2003; 361: 983-988

### RESUMEN

**Antecedentes.** La flora vaginal anormal y la vaginosis bacteriana se asocian con riesgos aumentados de aborto tardío y parto pretérmino espontáneo. Se realizó esta investigación con el objetivo de establecer si el tratamiento antibiótico temprano en el segundo trimestre podría reducir estos riesgos en una población obstétrica general.

**Métodos.** Se realizó un tamizaje a 6.120 mujeres embarazadas que se asistieron al hospital para su primer control prenatal - las cuáles estaban en la 12-22 semanas de gestación (media 15.6 semanas) – para detectar vaginosis bacteriana o flora vaginal anormal. Los exudados vaginales fueron colocados en portaobjetos y teñidos con la técnica de Gram para diagnosticar flora vaginal anormal o vaginosis bacteriana, de acuerdo con los criterios de Nugent. Un total de 494 mujeres con alguno de estos signos fueron asignadas en forma aleatoria a recibir 300 mg de clindamicina oral o placebo dos veces por día durante 5 días. Los puntos finales primarios fueron parto pretérmino espontáneo (nacimiento = 24 pero < 37 semanas) y aborto tardío (pérdida del embarazo = 13 pero < 24 semanas). Los análisis se realizaron según intención de tratamiento.

**Resultados.** Nueve mujeres se perdieron en el seguimiento o tuvieron una terminación electiva del embarazo. Por lo tanto, se analizaron 485 mujeres con datos de resultados completos. Las mujeres que habían recibido clindamicina tuvieron menos aborto o parto pretérmino en forma significativa (13/244) que aquéllas en el grupo placebo (38/341; diferencia porcentual de 10.4%, IC del 95% 5.0-15.8,  $p=0.0003$ ). La clindamicina también redujo los resultados adversos de acuerdo al rango de score anormal de Nugent, presentando un efecto máximo en mujeres con el score más alto de 10.

**Interpretación.** El tratamiento de la flora vaginal anormal asintomática y la vaginosis bacteriana con clindamicina oral en forma temprana en el segundo trimestre del embarazo reduce en forma significativa la tasa de aborto tardío y el parto pretérmino espontáneo en la población obstétrica general.

## Introducción

El parto pretérmino es la principal causa de morbilidad perinatal y retardo en el desarrollo neurológico en el mundo desarrollado<sup>1-3</sup>. Existen datos que relacionan la vaginosis bacteriana con el parto pretérmino<sup>4</sup>. La flora vaginal anormal intermedia, un estadio entre la flora vaginal normal y la vaginosis bacteriana<sup>5</sup> también se asocia con un aumento de 3 a 5 veces el riesgo de pérdida del embarazo en el tercer trimestre<sup>6-8</sup>. Los resultados de estudios sobre el tratamiento de antibióticos sistémicos para tratar la vaginosis bacteriana en mujeres con alto riesgo de parto pretérmino sugieren que el tratamiento reduce el riesgo de tener un parto pretérmino<sup>8-10</sup>. Estos estudios, sin embargo, fueron pequeños,<sup>9</sup> o dependieron de los análisis de subgrupos<sup>10</sup> o no fueron aleatorizados.<sup>8</sup> En dos investigaciones clínicas aleatorizadas, los cursos cortos de metronidazol oral administrados tardíamente en el segundo trimestre (23-24 semanas de gestación) no redujeron la frecuencia de parto pretérmino en las mujeres con vaginosis bacteriana que tuvieran un bajo riesgo de presentar este resultado.<sup>11,12</sup> Fue demostrado que el tratamiento con clindamicina intravaginal durante el embarazo erradicó la vaginosis bacteriana pero no redujo el riesgo de parto pretérmino,<sup>13-15</sup> posiblemente debido a que las drogas intravaginales pueden no ser efectivas contra los organismos que se encuentran en la cavidad endometrial.<sup>16</sup>

La vaginosis bacteriana se asocia con endometritis<sup>16</sup> subclínica, lo que puede crear un tejido endometrial adverso para el desarrollo del embrión o del feto. Esta relación podría ser una de los motivos por el cual se asocia la vaginosis bacteriana o la presencia de flora vaginal intermedia con el aborto del primer trimestre.<sup>17</sup> Además, las mujeres con mayor riesgo de parto pretérmino son aquellas en las que la vaginosis bacteriana se diagnosticó tempranamente durante el embarazo.<sup>18</sup> Por lo tanto, la administración de antibióticos sistémicos en forma temprana podría brindar una mejor oportunidad para modificar los riesgos asociados con la flora vaginal anormal y la vaginosis bacteriana.

Por todo lo expuesto, se realizó una investigación clínica aleatorizada, placebo controlada, doble ciego con la finalidad de establecer si el tamizaje y el tratamiento de la vaginosis bacteriana asintomática y de la flora vaginal intermedia en forma temprana durante el segundo trimestre reduce los riesgos de aborto tardío y parto pretérmino en una población no seleccionada de mujeres embarazadas.

## Población y Métodos

### *Población*

Desde el 1 de Noviembre de 1996 hasta el 1º de febrero de 1999, a todas las mujeres que pidieron turno para control prenatal en el Hospital St George de Londres, Inglaterra y en el Hospital St Helier de Surrey, Inglaterra se les envió un folleto informativo describiendo la flora vaginal anormal, la vaginosis bacteriana y acerca del estudio, antes de su primer control. A todas las mujeres entre las 12 y las 16 semanas de edad gestacional (por fecha de

última menstruación o diagnóstico ecográfico) se les ofreció un tamizaje para pesquisar flora vaginal anormal y vaginosis bacteriana en su primer control prenatal. Las mujeres que tuvieron tamizaje positivo se las invitó a conocer el estudio con mayor detalle dentro de los 10 días del tamizaje, y aquéllas que consintieron participar y reunían los criterios de inclusión fueron aleatorizadas al grupo de tratamiento o control. Luego de 20 meses, debido a que la tasa de reclutamiento fue baja, se modificaron los criterios de ingreso al estudio y se incluyeron mujeres embarazadas con más de 16 semanas de gestación, pero menos de 22.

Las mujeres eran excluidas del estudio si tenían alguna de las siguientes características: embarazo múltiple, necesidad de cerclaje o si tenían cerclaje ya realizado, historia de biopsia de cuello por conización, anomalía uterina, cervical o fetal, alteraciones como diabetes, enfermedad renal, enfermedad del colágeno, lupus, síndrome antifosfolípido, hipertensión esencial, alergia a la clindamicina o fueran menores de 16 años de edad. Las mujeres que reportaban tener flujo vaginal con olor a pescado, tanto en forma voluntaria o luego de preguntarle, recibían tratamiento y se le realizaba un tamizaje genitourinario para buscar patógenos de transmisión sexual, pero fueron excluidas de la aleatorización.

Cada participante discutió el estudio con uno de los investigadores y entregó el consentimiento informado. Los comités de ética locales en ambos centros aprobaron el estudio.

## **Procedimientos**

Se realizó una ecografía de rutina a las 20-22 semanas de gestación para confirmar la edad gestacional y pesquisar anormalidades congénitas y cromosómicas. La edad gestacional fue corroborada y se utilizó la fecha de la ecografía cuando hubo una discrepancia de más de 7 días entre la ecografía y la última menstruación.

Cada mujer se realizó la prueba de tamizaje siguiendo las instrucciones, insertándose un hisopo aproximadamente 3-4 cm dentro de la vagina.<sup>19</sup> El hisopo después se sacó y se extendió en un porta objetos de vidrio limpio junto con la identificación del nombre de la paciente, número hospitalario y fecha de parto. Los porta objetos fueron secados con aire, y teñidos con la técnica de gram dentro de los 5 días, y luego dos investigadores los evaluaron utilizando el score de Nugent.<sup>20</sup> Un score entre 0-3 fue graduado como flora normal, entre 4-6 como flora intermedia anormal, y entre 7-10 como vaginosis bacteriana.<sup>6</sup> Los dos investigadores leyeron los primeros 700 porta objetos juntos durante un período de 6 meses hasta que apareciera alguna discrepancia entre los observadores. Posteriormente, PH revisó todos los porta objetos graduados como normales por AU y el 10% de aquéllos graduados como normales.

Se utilizó un programa de computadora para asignar en forma aleatoria los números del 1-500 a clindamicina o placebo. Un farmacéutico del estudio utilizó esta lista aleatoria para preparar las botellas de cursos de 5 días tanto de

clindamicina (300 mg) como de placebo, que debían ser tomadas dos veces por día. Las cápsulas de clindamicina eran idénticas e indistinguibles de las cápsulas del placebo. Los investigadores recibían estas botellas pre empaquetadas identificadas solamente por el número 001-500 y asignaban las botellas en forma consecutiva a los participantes en el estudio. El farmacéutico del estudio guardó el código de asignación de cada grupo dentro de un sobre sellado hasta que se hubieran obtenido y analizado todos los datos del estudio.

Si las mujeres desarrollaban cólicos abdominales, vómitos, o diarrea, se les indicaba que interrumpieran el tratamiento y se comunicaran con los investigadores. Todas las pacientes se atendieron en un consultorio externo 2-4 semanas luego del tratamiento y se les preguntó acerca de efectos colaterales del tratamiento y estado de su embarazo. El resto del control prenatal continuaba de acuerdo a las pautas de control prenatal del lugar.

Los datos de edad gestacional en el momento del parto, peso al nacer, sexo del recién nacido, internación en unidad de cuidados intensivos neonatales y tratamiento antibiótico se obtuvieron de las historias clínicas hospitalarias.

Aborto fue definido como expulsión espontánea de los productos de la concepción tanto antes de las 13 semanas completas de gestación (aborto temprano) como entre 13 o más semanas pero menos de 24 semanas (aborto tardío) en un embarazo diagnosticado clínicamente. Se confirmó el aborto ya sea por amenorrea y prueba de embarazo positivo, ecografía de estructuras intrauterinas de embarazo, demostración histológica de productos de la concepción luego de la evacuación, como por una combinación de éstas. Se definió parto pretérmino espontáneo como el parto de un recién nacido a las 24 semanas de gestación más, pero antes de las 37 semanas completas, como resultado del comienzo de un trabajo de parto espontáneo o ruptura de membranas.

## **Análisis Estadístico**

Nuestra primera hipótesis fue que habría una disminución en el porcentaje de abortos y de partos pretérmino en el grupo tratamiento. Los cálculos del tamaño muestral mostraron que 239 mujeres en cada grupo de tratamiento y control detectarían una diferencia del 9% en el porcentaje de mujeres que tuvieran un aborto del segundo trimestre o un parto pretérmino espontáneo, de un 15% en el grupo placebo <sup>6</sup> a un 6% en el grupo tratamiento, con un poder del 90% y un nivel de significancia del 5%. Para permitir pérdidas, se intentó reclutar 250 mujeres en cada grupo.

Se compararon las variables categóricas entre los grupos tratamiento y placebo utilizando la prueba de Fisher, y las variables continuas con la prueba de t. El momento del parto, el aborto o el último seguimiento conocido se presenta en cada grupo utilizando las curvas de Kaplan-Meier. Estas curvas incluyen mujeres perdidas en el seguimiento, que fueron excluidas de todos los otros análisis (momentos del seguimiento: 16, 17, 28 y 34 semanas en el grupo clindamicina; 20 semanas en el grupo placebo).

## Fuente de financiamiento

La fuente de financiamiento no tuvo ninguna función en el diseño del estudio, la recolección, análisis e interpretación de los datos, la redacción del artículo ni en la decisión de reportarlo para su publicación.

**Resultados:** de las 11.189 mujeres que pidieron turno para control prenatal en los dos centros durante el período que se desarrolló el estudio, a 6120 (55.7%) se les realizó el tamizaje. De éstas, 740 (12.1%) tuvieron una prueba positiva para flora vaginal intermedia anormal o vaginosis bacteriana, de las cuáles 494 (78 con flora intermedia anormal, 416 con vaginosis bacteriana) fueron asignadas aleatoriamente a recibir clindamicina (249) o placebo (245). Fueron excluidas 246 mujeres por motivos que figuran en la Figura 1.

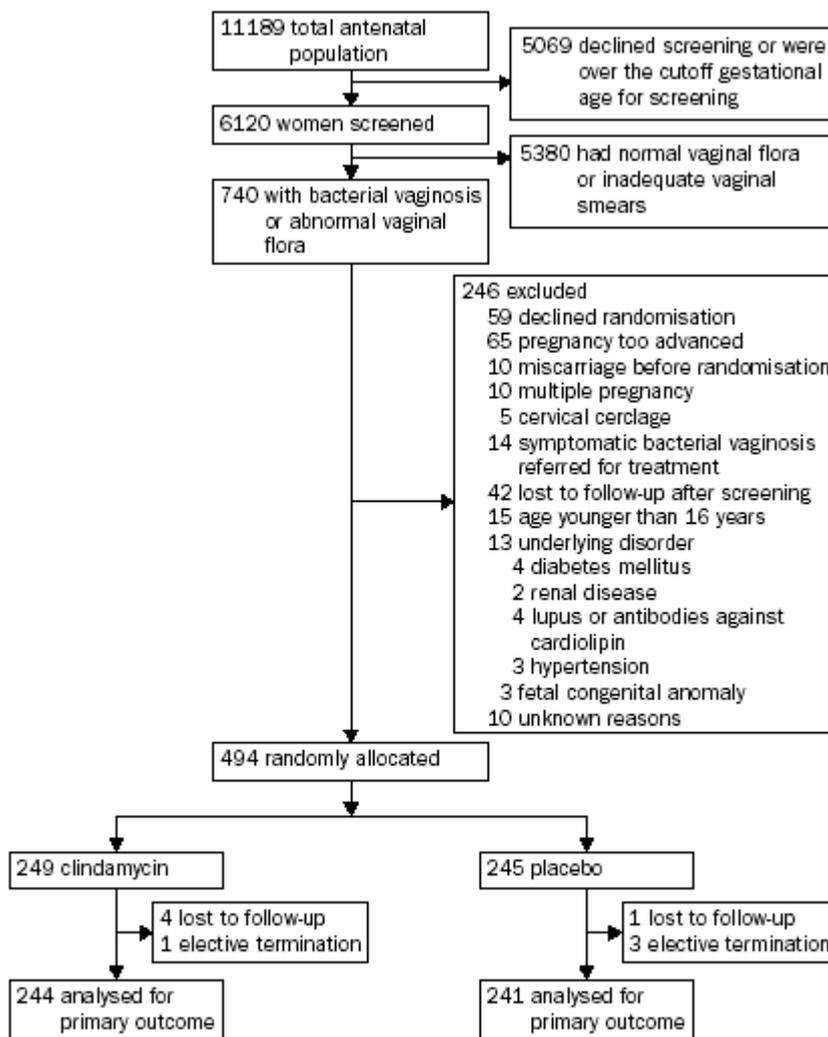


Figure 1: Trial profile

Cinco mujeres se perdieron en el seguimiento después de la aleatorización a pesar que se las buscó utilizando las historias clínicas que tenían los médicos de familia, ubicarlas a través de las autoridades de salud y los registros médicos transferidos dentro y fuera de la propia región, y esfuerzos para

encontrarlas a través de los familiares, incluyendo llamadas telefónicas en otros países. Cuatro mujeres suspendieron el embarazo en forma electiva después de la aleatorización. Los resultados presentados pertenecen a un total de 485 mujeres. Las características basales de estas mujeres se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1. Característica basales de los participantes**

	Clindamycin group (n=244)	Placebo group (n=241)
<b>Baseline characteristics</b>		
Age (years, mean [SD])	28.8 (5.6)	28.5 (5.4)
Parity (mean [SD])	0.8 (1.1)	0.8 (1.0)
Gestation at randomisation (weeks, mean [SD])*	15.6 (2.6)	15.7 (2.6)
<b>Ethnic origin</b>		
White	155/241 (64%)	144/237 (61%)
Black African	25/241 (10%)	24/237 (10%)
Black Caribbean	36/241 (15%)	42/237 (18%)
Asian	16/241 (7%)	20/237 (8%)
Other	9/241 (4%)	7/237 (3%)
<b>Nugent score</b>		
Intermediate flora (4–6)	37 (15%)	38 (16%)
Bacterial vaginosis (7–10)	207 (85%)	203 (84%)
<b>Previous miscarriage</b>		
Any	63/240 (26%)	80/234 (34%)
2nd trimester, any	15/240 (6%)	20/234 (9%)
1st trimester, only	48/240 (20%)	60/234 (26%)
<b>Previous spontaneous preterm delivery</b>		
	24/235 (10%)	22/233 (9%)

Data are mean (SD) or number of participants (%). Data are missing for some patients' characteristics. \*Three participants randomised below 12 weeks' gestation were instructed to commence treatment at 12 weeks.

Table 1: Participants' baseline characteristics

Una mujer ingirió solamente los primeros 300 mg de clindamicina y presentó un aborto en el mismo día, sin embargo fue incluida en el análisis. Otra mujer tuvo una muerte intrauterina a las 38 semanas de gestación, aislándose *Clostridium difficile* del feto. Esta mujer recibió placebo. Veinticinco mujeres (5%) presentaron efectos colaterales e interrumpieron el tratamiento; 8 tomaban placebo y 17 clindamicina. Los efectos colaterales incluían algún malestar gastrointestinal (n=15, diez en el grupo placebo y 5 en el grupo clindamicina; náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, o una combinación de todos éstos); erupciones (n=2, uno en el grupo placebo y uno en el de clindamicina); candidiasis vulvo vaginal (n=2, uno el placebo y uno en clindamicina); irritación faríngea (n=1, en el grupo placebo), y cefaleas (n=5, una el placebo y 4 en el grupo de clindamicina). El grupo que recibió clindamicina tuvo un pequeño aumento, pero no significativo, en la tasa de efectos colaterales reportados (Tabla 2).

**Tabla 2. Resultados del embarazo**

	Clindamycin group (n=244)	Placebo group (n=241)	p
<b>Outcome of pregnancy</b>			
Spontaneous preterm delivery	11 (5%)	28 (12%)	0.001*
Late miscarriage	2 (1%)	10 (4%)	
Elective preterm delivery	8 (3%)	3 (1%)	
Death in utero	1 (<1%)	1 (<1%)	
Term delivery	222 (91%)	199 (83%)	
<b>Admission to neonatal intensive care unit</b>	18/238 (8%)	23/228 (10%)	0.41
<b>Side-effects reported</b>	17/239 (7%)	8/239 (3%)	0.10
<b>Birthweight†</b>			
Low (<2500 g)	20/240 (8%)	23/227 (10%)	0.53
Very low (<1500 g)	10/240 (4%)	4/227 (2%)	0.18
<b>Gestation at delivery (weeks, mean [SD])‡</b>	38.8 (3.6)	38.0 (5.0)	0.052
<b>Birthweight (g, mean [SD])‡</b>	3227 (668)	3239 (637)	0.84

Data are number of participants (%) or mean (SD). \*p for all outcomes. †Excludes 14 miscarriages and deaths in utero. ‡Includes 14 miscarriages and deaths in utero. Delivery includes miscarriages and deaths in utero.

Table 2: Pregnancy outcomes

Cuatro mujeres (2 en el grupo clindamicina y 2 en el grupo placebo) fueron tratadas con antibióticos por presentar infecciones de transmisión sexual (2 casos de clamidia y 2 de gonorrea). De éstos, una tuvo un parto pretérmino espontáneo (del grupo placebo) y las otras mujeres tuvieron partos de término. Doce mujeres (8 en el grupo placebo y 4 en el grupo de clindamicina) recibieron tratamiento antibiótico por otras causas antes del inicio de trabajo de parto. Todas fueron incluidas en el análisis.

Los resultados del embarazo se muestran en la Tabla 2. Las mujeres que recibieron clindamicina tuvieron menos abortos partos pretérmino espontáneos en forma significativa comparado con las mujeres que recibieron un placebo (13/244, 5.3%, versus 38/241, 15.7%) con una la diferencia porcentual de 10.4% (IC 95% 5.0-15.8, p=0.0003). Nueve de los partos pretérmino espontáneos fueron entre las 24 y las 32 semanas de gestación (3 del grupo clindamicina y 6 del grupo placebo) y 30 fueron entre las 33 y las 36 semanas (8 en el grupo clindamicina y 22 del grupo placebo). Siete de los 11 partos pretérmino electivos se debieron a pre-eclampsia (5 del grupo clindamicina y 2 placebo), tabla 3. La media de edad gestacional total (incluyendo partos y abortos) no fue diferente en forma significativa entre los grupos (tabla 2; p=0.052). No existieron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la proporción de niños internados en unidades de cuidados intensivos neonatales ni tampoco con respecto a la media de bajo peso al nacer de los recién nacidos. La Figura 2 muestra la proporción acumulada de mujeres que tuvieron un aborto, que tuvieron un parto, o que fueron perdidas en el seguimiento en cada semana de edad gestacional, para cada grupo.

**Tabla 3. Características clínicas e indicaciones del tipo de parto en 11 mujeres con parto pretérmino electivo**

Patient's number (treatment group)	Gestational age at delivery (weeks)	Birthweight (g)	Pre-eclampsia	HELLP	IUGR	Reduced amniotic fluid	Abnormal doppler ultrasound	Abnormal cardiotocography	Mode of delivery	Lupus/ cardiolipin antibodies	Cervical cerclage
1 (C)	30	1120	-	-	+	+	+	-	ECS	-	-
2 (C)	32	1361	+	-	-	-	-	-	ECS	-	-
3 (C)	29	820	+	-	+	+	-	+	ECS	-	-
4 (P)	36	1800	+	-	+	-	+	-	IOL, VD	-	-
5 (C)	31	1300	+	-	+	+	-	-	ECS	-	-
6 (C)	30	1230	+	-	-	-	-	-	ECS	-	-
7 (P)	33	2500	-	-	-	+	-	+	ECS	-	-
8 (C)	24	440	+	+	-	+	+	-	IOL, VD	-	-
9 (P)	34	1730	+	-	-	+	+	-	ECS	-	-
10 (C)	34	3280	-	-	LGA	-	-	-	ECS	-	-
11 (C)	26	930	-	-	-	-	-	-	VD	+	+

+ = present; - = absent. C = clindamycin; P = placebo; ECS = emergency caesarean section; HELLP = haemolysis raised liver enzymes and low platelets; IUGR = intrauterine growth restriction; IOL = induction of labour; VD = vaginal delivery; LGA = large for gestational age. \*Amniotic fluid increased. Participant 10 developed diabetes in pregnancy, fetal macrosomia or LGA, and polyhydramnios and was delivered prematurely for poor diabetic control. Participant 11 was diagnosed with antibodies against cardiolipin after randomisation and needed cervical cerclage on the basis of previous mid-trimester pregnancy loss. She ruptured her membranes at 25 weeks and the cervical suture was removed. Spontaneous preterm delivery followed at 26 weeks.

Table 3: Clinical details and indications for delivery of 11 women with elective preterm delivery

+ presente; - ausente, C= clindamicina; P= placebo; ECS= cesárea de emergencia; HELLP= hemólisis con aumento de enzimas hepáticas y disminución de plaquetas; IUGR= retardo del crecimiento intrauterino; IOL= inducción del trabajo de parto; VD= parto vaginal; LGA= grande para la edad gestacional. \*aumento del líquido amniótico. La participante 10 desarrolló diabetes durante el embarazo, macrosomía fetal o LGA, y polihidramnios y se le realizó el parto prematuramente por tener un pobre control de su diabetes. A la participante 11 se le diagnosticaron anticuerpos anti cardiolipina luego de la aleatorización y necesitó cerclaje cervical por haber tenido anteriormente una pérdida del tercer trimestre. Ella rompió sus membranas a las 25 semanas y fue removido el cerclaje cervical. Se desarrolló un parto pretérmino espontáneo a las 26 semanas.

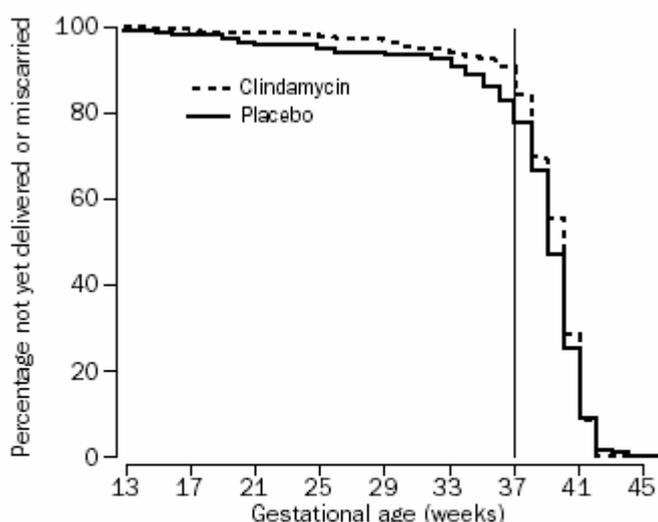
La tabla 4 muestra el posible efecto de otras variables en la eficacia de la clindamicina en mujeres con vaginosis bacteriana y flora intermedia anormal. El estudio no fue diseñado con poder suficiente para hacer análisis estadísticos de subgrupos o testar interacciones entre las variables, por lo tanto estos resultados son sólo descriptivos. Las mujeres con un parto pretérmino espontáneo o aborto del segundo trimestre previos tuvieron en general peores resultados. La clindamicina se asoció con una reducción en la proporción de partos pretérmino espontáneos o abortos tardíos tanto en mujeres con y sin historia previa de parto pretérmino espontáneo y pérdidas del embarazo tardías. También se asoció con un porcentaje menor de partos pretérmino espontáneo o abortos tardíos dentro del rango de los scores de Nugent para flora anormal o vaginosis bacteriana. Sin embargo, el efecto del tratamiento parece ser máximo en las mujeres que presentaron el grado más severo de vaginosis bacteriana (score de Nugent de 10): en este grupo, las mujeres que recibieron clindamicina tuvieron una tasa de parto pretérmino espontáneo o de aborto tardío de 5.4%, comparado con 35.0% en el grupo que recibieron placebo.

**Tabla 4. Diferencia en el porcentaje de partos pretérmino espontáneos y abortos entre los grupos de tratamiento por factores que podrían afectar el resultado**

	Clindamycin group (n=244)	Placebo group (n=241)
<b>Nugent score</b>		
4	0% (0/2)	–
5	9% (1/11)	33% (3/9)
6	4% (1/24)	14% (4/29)
7	3% (1/38)	14% (4/28)
8	6% (6/100)	7% (7/100)
9	6% (2/32)	15% (5/33)
10	5% (2/37)	36% (15/42)
<b>Previous preterm delivery or late miscarriage</b>		
Yes	19% (7/36)	42% (16/38)
No	3% (6/199)	11% (21/195)
<b>Ethnic origin</b>		
White	3% (5/155)	14% (20/144)
Black Caribbean	8% (3/36)	33% (14/42)
Black African	12% (3/25)	8% (2/24)
Asian	6% (1/16)	10% (2/20)

**Table 4: Difference in percentage of spontaneous preterm deliveries and miscarriages between treatment groups by factors that might affect outcome**

La proporción de parto pretérmino espontáneo o aborto tardío también disminuyó sustancialmente de una alta línea basal en las mujeres de origen étnico Afro-Caribeño. El origen étnico y el score de Nugent no fueron variables independientes: el 24% (19/78) de las mujeres Afro-Caribeñas tuvieron un score de Nugent de 10 comparado con el 14% (58/400) de la combinación de todos los otros grupos étnicos. Los resultados no mostraron una reducción en la tasa de parto pretérmino espontáneo o aborto tardío en las mujeres de origen africano, sin embargo la cantidad de mujeres en este grupo fue pequeña.



Number of women	248	246	246	242	239	232	222	69	0
Clindamycin	248	246	246	242	239	232	222	69	0
Placebo	242	239	233	231	228	225	200	61	1

**Figure 2: Percentage of women not yet delivered or miscarried, by gestational age (Kaplan-Meier curves)**

Line at 37 weeks' gestation represents the cutoff for premature delivery.

## Discusión

Este estudio muestra que el tratamiento de la flora vaginal intermedia anormal y de la vaginosis bacteriana asintomáticas en una población obstétrica general reduce la ocurrencia de aborto tardío y parto pretérmino espontáneo. No existen estudio anteriores que evaluaran el rol del tratamiento antibiótico en la reducción del riesgo de aborto tardío in las mujeres embarazadas con flora vaginal anormal. Sin embargo, los resultados de dos investigaciones clínicas aleatorizadas que evaluaron el tratamiento sistémico con metronidazol en mujeres con bajo riesgo de parto pretérmino no pudieron demostrar ningún beneficio.<sup>11,12</sup> Este estudio difiere de ambas investigaciones en dos aspectos. Este estudio inició el tratamiento antibiótico en forma temprana durante el segundo trimestre y usó un régimen antibiótico diferente. Este estudio inició el tratamiento inmediatamente luego de la aleatorización (edad gestacional media de 15-16 semanas), con un 76% de la población recibiendo antibiótico o placebo a las 17 semanas. En cambio, Mc Donald y colaboradores<sup>11</sup> administraron los antibióticos a las 24 semanas, mientras que Carey y colaboradores,<sup>12</sup> lo hicieron a las 23-24 semanas de gestación (promedio de 4 semanas luego de la aleatorización).

El tratamiento antibiótico en forma temprana también permitió estudiar el efecto del tratamiento en la frecuencia de pérdidas tardías del embarazo. Ya que la vaginosis bacteriana se asocia con endometritis subclínica<sup>16</sup>, los autores postularon que el riesgo de presentar este resultado adverso podría establecerse a comienzos del embarazo, posiblemente aún antes de la implantación, y que un tratamiento temprano con antibióticos era la mejor oportunidad para reducir o prevenir secuelas adversas. Por otro lado, resultados de estudios de seguimiento longitudinal mostraron que la resolución espontánea de la vaginosis bacteriana tardíamente durante el embarazo no se asociaba con una reducción en el riesgo de parto pretérmino, lo que también sugiere que el tratamiento en un período tardío del embarazo podría no ser beneficioso.<sup>14,21</sup>

El tipo, dosis, y ruta del antibiótico usado podría ser importante con respecto al resultado. En el estudio se utilizó 300 mg de clindamicina oral dos veces por día durante 5 días en contraposición al curso corto de metronidazol utilizado en los otros estudios.<sup>11,12</sup> El rango más amplio de la clindamicina comparado con el metronidazol contra los organismos de la vaginosis bacteriana, incluyendo el micoplasma atípico y el mobilunco,<sup>22-24</sup> podría hacerlo más efectivo que el metronidazol para tratar la endometritis. La clindamicina también tiene propiedades antiinflamatorias,<sup>25-26</sup> lo que podría ser ventajoso para limitar la respuesta antiinflamatoria del huésped. Su rol en el tratamiento de la flora vaginal intermedia anormal es menos claro. Las mujeres con parto pretérmino espontáneo o aborto del segundo trimestre previos tuvieron en general peores resultados que los esperados, aunque en este estudio también se beneficiaron con el tratamiento antibiótico. Este último resultado es corroborado en algunos estudios<sup>10,11</sup> pero no en otros. Aunque no existe explicación para esta discrepancia, podría estar relacionada con el tipo y dosis del antibiótico.

La presencia de mobilunco brinda el peor grado de anormalidad de la flora vaginal en el sistema de score de Nugent (por ejemplo, 9-10). El mayor beneficio absoluto del tratamiento fue observado en las mujeres con el score de Nugent más alto (10). En estas mujeres, la tasa de parto pretérmino espontáneo y de aborto tardío se redujo de un 35.7% en el grupo placebo a 5.4% en el grupo tratamiento. Este resultado podría sugerir que la acción superior de la clindamicina contra el mobilunco comparado con el metronidazol es importante.

En las mujeres de raza negra de origen Caribeño, la proporción de parto pretérmino y aborto tardío fue sustancialmente menor en el grupo tratado que en el grupo placebo (8.3% versus 33.3%). Las mujeres de raza negra de origen Africano, por otro lado, fueron el único sub grupo que no mostró una reducción de parto pretérmino espontáneo ni aborto tardío con el tratamiento. Estos resultados sugieren que la población negra podría no ser homogénea, sin embargo este estudio no tiene el poder suficiente para confirmar estas conclusiones.

El aumento en la incidencia de pre-eclampsia que terminó en parto pretérmino electivo en las mujeres tratadas con clindamicina fue inesperado, sin embargo las cifras son muy pequeñas (5 mujeres en el grupo de clindamicina y 2 en el grupo placebo). Los autores no pudieron explicar este aumento y solamente pueden atribuirlo al azar, ya que no tenían evidencia acerca de que la vaginosis bacteriana o su tratamiento con clindamicina podría provocar pre-eclampsia.

El estudio tuvo algunas limitaciones potenciales.

- Primero, los datos de la ocurrencia de ruptura prematura de membranas de pretérmino (RPMP) no fueron recogidos de manera sistemática, ya que este resultado no fue definido como tal en el período de diseño del estudio. De todas maneras, una revisión retrospectiva de los registros obstétricos de las participantes mostraron que todas las mujeres que tuvieron RPMP tuvieron el parto en forma espontánea antes de las 37 semanas completas de gestación. En ambos centros del estudio, la RPM fue manejada en forma expectante, y el trabajo de parto fue inducido a las 37 semanas, o antes si se diagnosticaba una corioamnionitis.
- Segundo, la aleatorización no balanceó la variable basal de aborto temprano previo entre los grupos de manera perfecta. Doce (5.6%) mujeres más tuvieron aborto temprano en el grupo placebo que en el grupo clindamicina. Sin embargo, es poco probable que esta diferencia hubiera influido en los resultados, ya que el hecho de presentar una historia previa de aborto del primer trimestre (y menos probable aun el presentar un aborto tardío o parto pretérmino) no está asociado con un riesgo mayor de un aborto tardío subsecuente o parto pretérmino.<sup>27,28</sup>
- Finalmente, en nueve mujeres no se obtuvieron datos del resultado ya que se perdieron luego de la aleatorización. Se realizaron análisis de sensibilidad para evaluar el efecto en los resultados suponiendo que todas las 5 mujeres en el grupo clindamicina hubieran tenido aborto o parto

pretérmino espontáneo, y las 4 mujeres del grupo placebo hubieran tenido un parto de término; la comparación principal del estudio se mantuvo significativa para cualquiera de estos dos escenarios (los datos están disponibles por los autores).

En nuestro estudio, se necesitan tratar 10 mujeres con flora intermedia anormal o vaginosis bacteriana para prevenir un aborto tardío o un parto pretérmino espontáneo. Todavía no se sabe cuál es el momento óptimo para realizar el tamizaje y tratar a las mujeres, y en vista del conocimiento que se tiene actualmente, podría ser bueno antes del embarazo. Las características de las mujeres en la población del estudio podrían ser diferentes de aquéllas en otras partes del mundo, y por lo tanto el estudio tendría que ser replicado en otros lugares.

## Referencias

- 1 McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985; 312: 82–90.
- 2 Hack M, Fanaroff AA. Outcomes of extremely immature infants: a perinatal dilemma. *N Engl J Med* 1993; 329: 1649–50.
- 3 Gray PH, Hurley TM, Rogers YM, et al. Survival and neonatal and neurodevelopmental outcome of 24–29 week gestation infants according to primary cause of preterm delivery. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997; 37: 161–68.
- 4 Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1515–28.
- 5 Hillier SL, Krohn MA, Nugent RP, Gibbs RS. Characteristics of three vaginal flora patterns assessed by gram stain among pregnant women: Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 938–44.
- 6 Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, et al. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *BMJ* 1994; 308: 295–98.
- 7 Kurki T, Sivonen A, Renkonen OV, Savia E, Ylikorkala O. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 173–77.
- 8 McGregor JA, French JI, Parker R, et al. Prevention of premature birth by screening and treatment for common genital tract infections: results of a prospective controlled evaluation. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 157–67.
- 9 Morales WJ, Schorr S, Albritton J. Effect of metronidazole in patients with preterm birth in preceding pregnancy and bacterial vaginosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 345–47.
- 10 Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews WW, DuBard MB, Copper RL. Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 1995; **333**: 1732–36.
- 11 McDonald HM, O'Loughlin JA, Vigneswaran R, et al. Impact of metronidazole therapy on preterm birth in women with bacterial vaginosis flora (*Gardnerella vaginalis*): a randomised, placebo controlled trial. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; **104**: 1391–97.
- 12 Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2000; **342**: 534–40.
- 13 Kurkinen R, Vuopala S, Koskela M, et al. A randomised controlled trial of vaginal clindamycin for early pregnancy bacterial vaginosis. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; **107**: 1427–32.

- 14 Rosenstein IJ, Morgan DJ, Lamont RF, et al. Effect of intravaginal clindamycin cream on pregnancy outcome and on abnormal vaginal microbial flora of pregnant women. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2000; **8**: 158–65.
- 15 Kekki M, Kurki T, Pelkonen J, et al. Vaginal clindamycin in preventing preterm birth and periparturient infections in asymptomatic women with bacterial vaginosis: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2001; **97**: 643–48.
- 16 Korn AP, Bolan G, Padian N, et al. Plasma cell endometritis in women with symptomatic bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol* 1995; **85**: 387–90.
- 17 Ralph SG, Rutherford AJ, Wilson JD. Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study. *BMJ* 1999; **319**: 220–23.
- 18 Riduan JM, Hillier SL, Utomo B, et al. Bacterial vaginosis and prematurity in Indonesia: association in early and late pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; **169**: 175–78.
- 19 Morgan DJ, Aboud CJ, McCaffrey IM, et al. Comparison of Gramstained smears prepared from blind vaginal swabs with those obtained at speculum examination for the assessment of vaginal flora. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; **103**: 1105–08.
- 20 Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol* 1991; **29**: 297–301.
- 21 Gratacos E, Figueras F, Barranco M, et al. Spontaneous recovery of bacterial vaginosis during pregnancy is not associated with an improved perinatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; **77**: 37–40.
- 22 Spiegel CA, Eschenbach DA, Amsel R, Holmes KK. Curved anaerobic bacteria in bacterial (nonspecific) vaginosis and their response to antimicrobial therapy. *J Infect Dis* 1983; **148**: 817–22.
- 23 Spiegel CA. Susceptibility of *Mobiluncus* species to 23 antimicrobial agents and 15 other compounds. *Antimicrob Agents Chemother* 1987; **31**: 249–52.
- 24 Hillier SL, Holmes KK. Bacterial vaginosis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparks PF, Wiener PJ, eds. *Sexually transmitted diseases*, 2nd edn. New York: McGraw-Hill, 1990: 547–50.
- 25 Esterly NB, Furey NL, Flanagan LE. The effect of antimicrobial agents on leukocyte chemotaxis. *J Invest Derm* 1978; **70**: 51–55.
- 26 Garraffo R, Jambou D, Lapalus P. Effects of antibiotics on the production of prostaglandins by macrophages in vitro. *Pathol Biol (Paris)* 1989; **37**: 643–48.
- 27 Rush RW. Incidence of preterm delivery in patients with previous preterm delivery and/or abortion. *S Afr Med J* 1979; **56**: 1085–87.
- 28 Llahi-Camp JM, Rai R, Ison C, Regan L, Taylor-Robinson D. Association of bacterial vaginosis with a history of second trimester miscarriage. *Hum Reprod* 1996; **11**: 1575–78.

## COMENTARIO DEL CLAP DEL ESTUDIO

### COMENTARIO DEL CLAP - OPS/OMS

Se evaluó la calidad metodológica del artículo siguiendo la Guía para Usuarios para evaluar artículos sobre Terapia <sup>1</sup>

#### **a. ¿Los resultados del estudio son válidos?**

##### **1. ¿El estudio responde a una pregunta claramente formulada?**

Sí. La pregunta es establecer si el tamizaje y tratamiento antibiótico de la vaginosis bacteriana o de la flora vaginal intermedia anormal en forma temprana durante el segundo trimestre del embarazo reduce los riesgos de parto pretérmino y aborto tardío en una población no seleccionada de mujeres embarazadas. Si bien en la formulación de la pregunta no está especificada la magnitud del efecto esperada con la intervención, ésta se reporta en la Sección de Análisis estadístico, cuando se calcula el tamaño muestral. Los autores esperan detectar una diferencia del 9% en el porcentaje de mujeres con aborto del segundo trimestre o parto pretérmino entre ambos grupos, con una disminución desde un 15% en el grupo control a un 6% en el grupo experimental.

##### **2. ¿La asignación de los tratamientos fue aleatorizada? ¿Se especifica el método que se utilizó para generar la secuencia de asignación de tratamientos? ¿Dicha secuencia fue enmascarada?**

En la sección de Material y Métodos del estudio los autores reportan que este estudio es una investigación clínica Aleatorizada que utilizó una tabla de número aleatorios generada por computadora del 1 al 500. Un farmacéutico utilizó esta secuencia aleatoria para empaquetar las botellas tanto del tratamiento experimental como del placebo. Los investigadores recibían estas botellas identificadas por los números 001-500 y asignadas en forma consecutiva. Ni los participantes ni los investigadores conocían los contenidos de las botellas. El farmacéutico guardaba el código de la asignación dentro de un sobre sellado hasta que se obtuvieran y se analizaran todos los datos. Por lo tanto se puede decir que es una investigación clínica Aleatorizada, donde se especifica el método de aleatorización que se utilizó para generar la secuencia (números aleatorios) y esta asignación estuvo enmascarada (código de asignación dentro de sobres sellados que no fueron abiertos antes de la finalización del estudio).

##### **3. ¿La cantidad de pacientes ingresados en el estudio a los cuáles no se les pudo evaluar el resultado final, fue importante?**

Se perdieron 4 mujeres en el grupo clindamicina y 1 mujer en el grupo placebo. Dichas participantes no pudieron ser encontradas a pesar que los autores reportan haber implementado estrategias variadas de búsqueda (historias clínicas, transferencia de reportes médicos a través de las autoridades de salud

locales dentro y afuera de la región, contacto con familiares, llamados telefónicos a otros países).

Dicha pérdida no afecta los resultados finales del estudio y los autores tienen disponibles los datos del análisis de sensibilidad que realizaron.

Se reportaron cuatro exclusiones post aleatorización, una mujer en el grupo tratamiento y 3 mujeres en el grupo control. Dichas participantes no fueron analizadas. La causa de su exclusión fue que terminaron electivamente el embarazo.

#### **4. Los pacientes se analizaron en el grupo de tratamiento al que fueron asignados?**

Los autores reportan que el análisis se realizó según intención de tratamiento.

#### **5. ¿El tratamiento asignado estuvo enmascarado para los pacientes, los encargados del tratamiento de los pacientes, y los encargados de la evaluación de los resultados?**

Sí. Las cápsulas de clindamicina eran idénticas e indistinguibles a las cápsulas que contenían placebo, por lo tanto ni los participantes ni los investigadores conocían el tratamiento asignado.

#### **6. ¿Los grupos eran similares al comienzo de la investigación?**

En la Tabla 1 se observan las características maternas basales. La mayoría de las variables fueron similares en ambos grupos, excepto por algunas diferencias en el origen étnico (más mujeres de raza blanca en el grupo clindamicina: 64% versus 61%, más mujeres de raza negra de origen caribeño en el grupo placebo: 18% versus 15%) y más mujeres con antecedentes de aborto previo tanto en el primer trimestre como en el segundo trimestre en el grupo placebo (34% versus 26%). Los autores en la discusión del estudio se refieren a estas diferencias y explican las causas consideran que estas diferencias no influyen en los resultados.

#### **7. ¿Los grupos fueron tratados de la misma forma salvo en la intervención experimental?**

El estudio no informa sobre co-intervenciones.

### **Conclusión**

Luego de analizar la calidad metodológica del estudio, se observó que: el estudio responde a una pregunta clara, que fue aleatorizado, explicando el método que se utilizó para generar la secuencia y dicha secuencia estuvo enmascarada. Los tratamientos estuvieron enmascarados para las pacientes y todo el personal involucrado en el estudio. Si bien el estudio reporta una pérdida de 9 mujeres en el seguimiento, los autores realizan análisis de sensibilidad y reportan que esta pérdida no afectó los resultados finales del

estudio. El análisis de los resultados se realizó según intención de tratamiento. La mayoría de las características demográficas y clínicas de las pacientes estuvieron igualmente distribuidas en todos los grupos, excepto las variables de origen étnico y antecedentes de aborto previo. Los autores no realizaron ajuste por dichas variables. No hubo cointervenciones.

Juzgamos que los métodos de esta investigación fueron, en promedio, fuertes y proporcionan un comienzo válido para evaluar los resultados de ambos tratamientos

## **2. ¿Cuáles fueron los resultados?**

El grupo que recibió clindamicina tuvo un riesgo significativamente menor de presentar aborto o parto pretérmino espontáneo, comparado con el grupo que recibió placebo (13/244 , 5.3%, versus 38/241, 15.7%) con una diferencia en los porcentajes del 10.4%. No hubo diferencias en cuanto a internación del recién nacido en unidad de cuidados intensivos entre los grupos.

Los autores reportan los resultados en riesgos relativos con sus intervalos de confianza en el texto.

## **2. Implicancias para la práctica y la investigación**

Los autores han mostrado en su estudio que la clindamicina reduce el aborto tardío y el parto pretérmino espontáneo. Sin embargo, el principal objetivo de las intervenciones dirigidas para prevenir el parto pretérmino es reducir la morbilidad y la mortalidad perinatal. El estudio no mostró cambios significativos en los resultados perinatales que se midieron: bajo peso al nacer, muy bajo peso al nacer, media de peso al nacer, edad gestacional en el momento del parto y admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Aunque el pequeño tamaño muestral y la falta de poder es una explicación posible a estos resultados, es también posible que la intervención no tuviera ningún efecto beneficioso sobre los resultados perinatales o al menos ningún efecto relevante en los partos que son muy de pretérmino, que es el subgrupo que actualmente más contribuye a la mortalidad neonatal en los países desarrollados. Aunque es menos importante para los países desarrollados, un hipotético efecto beneficioso a esas edades gestacionales podría ser importante para el mundo en desarrollo.

Estos temas no han sido tratados por los autores y, en nuestra opinión, son los más importantes al considerar las implicancias del estudio para la práctica y la investigación.

**Consideramos que, aunque es relevante, la evidencia proporcionada por este estudio no es suficiente para recomendar el uso del tamizaje y el tratamiento de la vaginosis bacteriana en la práctica diaria. La intervención debe primero ser evaluada en una investigación clínica aleatorizada rigurosa con un adecuado tamaño muestral que permita detectar efectos clínicamente importantes en resultados perinatales**

**importantes, y debe ser conducido tanto en países desarrollados como en países en desarrollo.**

## **Referencias**

1. Ugwumadu A, Manyonda I, Reid F, Hay P. Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003;361:983-8
2. Alexander GR, Kogan M, Bader D, Carlo W, Allen M, Mor J. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, hispaniscs, and blacks. *Pediatrics* 2003; 111: e61-e66
3. Gyetvai K, Hannah ME, Hodnett ED, Ohlsson A. Tocolytics for preterm labor: a systematic review. *Obstet Gynecol* 1999;94:869-77
4. S L Kenyon, D J Taylor, W Tarnow-Mordi, for the ORACLE Collaborative Group. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 979–88
5. Hannah M. Antibiotics for preterm prelabour rupture of membranes and preterm labour? *Lancet* 2001; 357: 973-74

## **NOVEDADES DEL CLAP**

- **CURSO DE MEDICINA PERINATAL BASADA EN LAS EVIDENCIAS**

**FECHAS:** Mayo 5-9

**Duración:** 10 días hábiles (2 semanas), 40 horas

**Tiempo completo,** de 9 a 17 horas

**Lugar:** CLAP- Hospital de Clínicas – Montevideo – Uruguay

- **TALLER PARA LA CONFECCION DE GUIAS PERINATALES BASADAS EN LAS EVIDENCIAS**

**FECHAS:** Mayo 12-16

**Duración:** 10 días hábiles (2 semanas), 40 horas

**Tiempo completo,** de 9 a 17 horas

**Lugar:** CLAP- Hospital de Clínicas – Montevideo – Uruguay

**(Es requisito para participar del Taller haber realizado el curso de Medicina basada en las evidencias o tener formación en epidemiología clínica)**

- **CURSO DEL SISTEMA INFORMATICO PERINATAL**

**FECHA:** Mayo 19-23

**Duración:** 5 días hábiles (una semana), 40 horas

**Tiempo completo,** de 9 a 17 horas

**Lugar:** CLAP – Hospital de Clínicas – Montevideo - Uruguay

## **NOVEDADES DE LOS PAISES**

### **MEXICO**

#### **VI CONGRESO REGIONAL DE INFORMACION EN CIENCIAS DE LA SALUD – CRICS 6 - PUEBLA, MEXICO 6 al 9 de mayo de 2003.**

“Conocer para decidir” – “La información científica y técnica para las decisiones en salud”

Del 7 al 9 de Mayo se desarrollará en la ciudad de Puebla el VI Congreso Regional de Información en Ciencias de la Salud (CRICS 6). . El CRICS 6 es organizado y promovido por la OPS a través de BIREME, en conjunto con la Secretaría de Salud de México y el Instituto Nacional de Salud Pública, CENIDS.

Antecediendo al inicio del CRICS 6, en los días 5 y 6 de Mayo será realizada la Tercera Reunión de Coordinación Regional de la Biblioteca Virtual en Salud donde, además de las presentaciones de las experiencias de los países en la puesta en marcha de la BVS, se estarán promoviendo discusiones en los temas de la BVS.

El CLAP participará en el CRICS presentando dos posters:

1. “Biblioteca Virtual en Salud Materna y Perinatal”
2. “Página para las Usuarías y el Público en General”

En las Novedades de Mayo, les mostraremos los posters.

Cualquier información ingresa en el sitio del Congreso: <http://www.crics.info>

### **ARGENTINA**

#### **TALLER MENSUAL SIP EN BUENOS AIRES**

Todos los últimos lunes de cada mes, se ofrece en Buenos Aires un Taller de un día para el uso del Sistema Informático Perinatal (SIP). Este Taller es organizado por la Secretaría de Salud del Gobierno de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (GCABA) y el CLAP con la Coordinación de la Representación de OPS/OMS en la Argentina.

El taller presenta en una sola jornada los aspectos fundamentales del SIP con

énfasis en el llenado de los formularios clínicos, la instalación del programa de computación, el ingreso de datos y la obtención de estadísticas de rutina y para investigación.

El taller está dirigido a quien usa el SIP, lo que incluye a todos los integrantes del equipo de salud perinatal y al personal informático. Al taller, que es gratuito, puede participar cada mes una persona por institución.

El énfasis del taller básico está puesto en el manejo de datos clínicos durante la asistencia y en los aspectos administrativos. En el taller avanzado se centra el trabajo en la obtención de resultados epidemiológicos para la verificación de la calidad de los servicios y para investigación. En ambos Talleres se accede a estadísticas remotas en el sitio internet del CLAP.

**En 2003 las fechas de los talleres básicos son el 28 de abril, 30 de junio, 25 de agosto, 27 de octubre. El taller avanzado es los días 31 de marzo (corrido al 7 de abril), 26 de mayo, 28 de julio, 29 de septiembre y 24 de noviembre de 2003. El Taller SIP tiene lugar en una sola jornada de 9:00 a 17:00 horas, en el aula informática de la Asociación Médica Argentina (AMA) Av. Santa Fe 1171 casi Libertad, Buenos Aires, Argentina.**

Se reciben inscripciones en la Secretaría de Salud del GCABA al Tel./Fax + 54 11 4912 0654 o enviando un correo a [cassinelli@ciudad.com.ar](mailto:cassinelli@ciudad.com.ar)

En los talleres SIP de fines de 2002 y en el primero del 2003 fueron capacitadas 60 personas de las 12 Maternidades del GCABA y del Hospital de Clínicas de Buenos Aires. En el correr de 2003 se ofrecen unas 200 oportunidades de formación en el uso del SIP en la Ciudad de Buenos Aires para el GCABA y para las demás instituciones de Argentina. La participación de profesionales del sector privado y del sector público de las Provincias de Argentina a este Taller SIP es coordinado por el Programa Materno Infantil de la Nación que recibe las solicitudes de las respectivas Secretarías de Salud provinciales.

Los Talleres SIP en Buenos Aires son organizados por la Secretaría de Salud del GCABA. Desde OPS/OMS en Buenos Aires se realiza la Coordinación y viaja mensualmente un docente del CLAP para participar del Taller.

## **URUGUAY**

### **TALLER MENSUAL SISTEMA INFORMATICO DEL ADOLESCENTE**

La Intendencia Municipal de Montevideo (IMM) por intermedio de su División de Salud y el CLAP (OPS/OMS) ofrecen todos los primeros viernes de cada mes un Taller de un día para el uso del Sistema Informático del Adolescente (SIA). Mediante esta iniciativa se difunde una tecnología que permite ordenar los registros de la Atención Integral de los Adolescentes. La participación de las Instituciones del país y de la Región que tienen a su cargo aspectos de la

atención de adolescentes constituye un punto de encuentro que tiende a la standardización de datos y de los métodos de evaluación.

El taller presenta en una sola jornada los aspectos fundamentales del SIA con énfasis en el llenado de los formularios, la instalación del programa de computación, el ingreso de datos y la obtención de estadísticas de rutina y para investigación.

El taller está dirigido a todo el equipo de salud y al personal informático. Al taller, que es gratuito, puede participar cada mes una persona por institución con un máximo de hasta 10 personas.

**En 2003 las fechas de los talleres son el 14 de marzo, 4 de abril, 9 de mayo, 6 de junio, 4 de julio, 1 de agosto, 5 de setiembre, 3 de octubre y 7 de noviembre.**

El Taller SIA tiene lugar en una sola jornada de 9:00 a 17:00 horas, en el Programa de Adolescentes de la I.M.M., Soriano 1402, 11200 Montevideo, Uruguay.

Se reciben inscripciones en la Secretaría del Programa de Adolescentes de 13:00 a 18:00 horas Tel.: +598 2 1950 3103 / Fax: +598 2 1950 1927 padolimm@montevideo.com.uy o en el CLAP.

En los talleres SIP de fines de 2002 y en el primero del 2003 fueron capacitadas 25 personas de varias instituciones estatales y privadas del país. En el correr de 2003 se ofrecen unas 80 oportunidades de formación en el uso del SIA a las cuales pueden aspirar profesionales de toda la Región interesados en el tema.

La realización de este Taller SIA es parte de Cooperación del CLAP (OPS/OMS) con el país sede, coordinada por la Representación de OPS/OMS en el Uruguay.

# pm2mail (PUBMED TO E-MAIL) – Búsqueda Bibliográfica en PubMed por Correo Electrónico

<http://ipath.krot.org>

El pm2mail es una herramienta que permite el acceso a PUBMED, la base de datos bibliográfica de la Biblioteca Nacional de Medicina de Estados Unidos, a través del correo electrónico.

En la mayoría de los países en desarrollo, la conectividad es lenta, el acceso a internet es limitado y los usuarios deben pagar para mantenerse conectados, lo que frecuentemente es un servicio caro.

De esta manera, puedes ingresar y obtener tu búsqueda a través del correo.

El sitio permite lo siguiente:

- Ingresar a [PubMed](#)
- Recibir semanalmente la información actualizada de artículos publicados que figuren en la base de PubMed de los temas que les interesen . Recibirás la información por correo electrónico. Para acceder a este servicio debes registrarte previamente. ([weekly alerts/registration](#))
- Recibir el texto completo (en formato PDF) de artículos de aquellas revistas que tengan acceso gratuito.

*Para preguntas, comentarios y sugerencias debes comunicarte con Kurt Brauchli <[kurt.brauchli@unibas.ch](mailto:kurt.brauchli@unibas.ch)>*

**Esperamos que esta herramienta les sea de utilidad.**

***“Ella está en el horizonte. Me acerco dos pasos, ella se aleja dos pasos. Camino diez pasos y el horizonte se corre diez pasos más allá. Por mucho que yo camine, nunca la alcanzaré. ¿Para qué sirve la utopía? Para eso sirve: para caminar”.***

Eduardo Galeano