

Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología



Autora: María Teresa Gil Gómez
Título: Mercado

Editoriales

Artículos de revisión

Cartas al editor

Trabajos originales

Revista de revistas

Casos clínicos

Editorial

Parto programado en el domicilio: mirada desde la SOCHOG

Bertrand Russell, uno de los principales y más influyentes filósofos del siglo XX, dirigía un mensaje a las futuras generaciones diciendo: “cuando estés estudiando cualquier tema o considerando cualquier filosofía, pregúntate a ti mismo únicamente: ¿cuáles son los hechos? ¿y cuál es la verdad que los hechos sostienen? Nunca te dejes desviar, ya sea por lo que tú deseas creer o por lo que crees que te traería beneficio si así fuese creído. Observa únicamente e indudablemente cuáles son los hechos”.

Recomendamos usar este consejo, no solo en la vida en general, sino que también en la medicina, para dirigir nuestro trabajo. La medicina basada en evidencia es el enfoque actual que recomendamos para la práctica médica, optimizando la toma de decisiones, de acuerdo a sólida información científica. La medicina basada en evidencia usa la mejor evidencia disponible, y la integra con el buen juicio clínico, y las preferencias del paciente. Procediendo de este modo lograremos dos cosas: implementar las intervenciones correctas para obtener un mejor resultado clínico, y a la vez no efectuar intervenciones que produzcan daño.

En el área de la medicina materno-fetal, cuando tomamos las decisiones respecto a las intervenciones prudentes y necesarias a implementar durante el trabajo de parto, atención del parto y el puerperio inmediato, debemos seguir el camino de la medicina basada en evidencia, conocer los beneficios y riesgos de las intervenciones, para adoptar con las parejas el mejor plan posible. Entre las intervenciones que hemos analizado bajo este prisma, se encuentra el parto planeado para ocurrir en el domicilio.

La atención del parto en la casa, fue la práctica habitual por siglos en la historia de la humanidad; eran tiempos en que las tasas de morbilidad y mortalidad materna y perinatal eran muy altas. La atención médica del parto en el hospital, redujo enormemente los riesgos asociados al parto. En nuestros días, algunas parejas desean volver al parto domiciliario por preferir la intimidad del hogar, evitando una

experiencia centrada en la tecnología. En los países y sistemas de salud en donde esta opción está aceptada y regulada, el parto puede ser programado en el domicilio solo en mujeres/embarazos de bajo riesgo.

Los estudios observacionales sugieren que el parto domiciliario reporta menores intervenciones, y no se asocia a alteraciones del resultado perinatal en multíparas; mientras que para primíparas el parto domiciliario resultaría en menores intervenciones, pero a expensas de un peor resultado perinatal (OR 1.75, IC 95% 1.07-2.86; para mal resultado perinatal en parto domiciliario comparado con hospitalario) 1.

Solo dos estudios randomizados, controlados, evalúan la seguridad del parto en el domicilio, comparado con el parto en el hospital; sus resultados fueron compilados en una revisión sistemática cuya conclusión es que el bajísimo número de mujeres incluidas (11 mujeres), impide obtener conclusiones confiables 2.

Un reciente estudio de cohorte evaluó los partos ocurridos en Oregon entre 2012 y 2013, cuyo sistema de registro, permite conocer el resultado de aquellas mujeres que habían planeado su parto en el domicilio o en el hospital. Se observó que el grupo de parto domiciliario vs el de parto hospitalario, presentó un aumento en: la tasa de muerte perinatal (3,9/1.000 vs 1,8/1.000; OR 2,43; IC 95% 1,37-4,30), la tasa de convulsiones neonatales (1,3/1.000 vs 0,4/1.000; OR 3,6; IC 95% 1,36- 9,50) y la necesidad de transfusiones maternas (0,6% vs 0,4% OR 1,91; IC 95% 1,25-2,93), con una disminución en: tasa de parto vaginal asistido (1% vs 3%), tasa de cesárea (5,3% vs 23,4%), inducción y aceleración del trabajo de parto 3.

Estos son los hechos, el parto programado para ocurrir en el domicilio se asocia a mayor riesgo de muerte y enfermedad para el feto o recién nacido y su madre. Estos hechos deben ser conocidos por todas aquellas personas que aspiren a tener el parto en su casa. Tal como nos recomienda Russell debemos

basar nuestro trabajo en los hechos, y no en lo que queremos que suceda para satisfacer nuestras personales creencias.

El que el parto domiciliario se haya reservado solo para "mujeres/embarazos de bajo riesgo", es una suerte de demostración de que programar el parto en este escenario aumenta el riesgo de tener problemas, y por ello no es admisible para cualquier mujer. Como Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología y su Rama de Medicina Materno Fetal, no recomendamos la programación de partos en el domicilio, sino que en la seguridad de un recinto hospitalario. En esos sitios, también es posible reducir el número de intervenciones médicas que no sean indispensables, y crear un ambiente confortable para las parejas, que simule la paz y tranquilidad de un hogar, pero con la seguridad necesaria para obtener un recién nacido y madre saludables. La tasa de cesáreas y de inducciones no justificadas médicamente debe disminuir en nuestro país, pero la programación del parto en el domicilio no es el camino correcto para lograrlo.

1. Birthplace in England Collaborative G, Brocklehurst P, Hardy P, Hollowell J, Linsell L, Macfarlane A, McCourt C, Marlow N, Miller A, Newburn M, Petrou S, Puddicombe D, Redshaw M, Rowe R, Sandall J, Silverton L & Stewart M. (2011). Perinatal and maternal outcomes by planned place of birth for healthy women with low risk pregnancies: the Birthplace in England national prospective cohort study. *BMJ*. 343, d7400.

2. Olsen O & Clausen JA. (2012). Planned hospital birth versus planned home birth. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD000352.

3. Snowden JM, Tilden EL, Snyder J, Quigley B, Caughey AB & Cheng YW. (2015). Planned Out-of-Hospital Birth and Birth Outcomes. *The New England Journal of Medicine*. 373, 2642-2653.

Jorge A. Carvajal

Presidente Rama de MMF

SOCHOG Profesor Asociado

Departamento de Obstetricia y Ginecología

Director de Extensión, Educación Continua y Relaciones Internacionales

Escuela de Medicina. Facultad de Medicina Pontificia

Universidad Católica de Chile.

Trabajos Originales

Tasa de éxito subjetivo y objetivo en pacientes operados con cinta suburetral transobturatriz: ocho años de seguimiento.

Francisco Kaplan D. ¹, Josefina Cortés C. ^a, Sofía Morales B. ^a; Robinson Flores C. ¹, Oscar Becerra A. ², Magaly Martínez L. ², Tiare Hevia G. ^b

¹ Unidad de Uroginecología: Servicio de Ginecología. Hospital de Quilpué, Chile.

^a Internas de Medicina: Facultad de Medicina, Universidad Andrés Bello.

² Servicio de Ginecología y Obstetricia: Hospital de Quilpué.

^b Matrona: Hospital de Quilpué.

RESUMEN

Antecedentes: La Incontinencia Urinaria de Esfuerzo (IOE) representa el 50% de las incontinencias urinarias en la mujer, produciendo un gran impacto en su calidad de vida. Actualmente el TOT es una de las técnicas quirúrgicas más utilizadas para su tratamiento. **Objetivos:** Determinar la tasa de éxito objetiva y subjetiva de las pacientes operadas por IOE e incontinencia de orina mixta (IOM) mediante TOT, y determinar la tasa de complicaciones perioperatorias.

Métodos: Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte de 8 años de seguimiento, en el que se evaluó mediante anamnesis, examen físico y protocolos quirúrgicos la tasa de éxito objetivo y subjetivo del TOT.

Resultados: La tasa de éxito objetivo y subjetivo fue 92% y 76% respectivamente. El 8,3% de las pacientes presentó alguna complicación y la tasa de exposición de malla fue de 1,2%.

Conclusiones: El TOT es una excelente alternativa para el tratamiento de la IOE en el Hospital de Quilpué.

PALABRAS CLAVE: TOT, incontinencia de orina, exposición de malla

SUMMARY

Background: Stress Urinary Incontinence (SUI) represents 50% of urinary incontinence among women, causing a considerable impact on quality of life. Currently, the Mid-urethral slings such as the TOT are among the most common surgical technique for the treatment SUI.

Objectives: The purpose of this study is to determine objective and subjective success rate in female patients with SUI and mixed urinary incontinence (MUI) treated with a transobturator mid urethral sling and to determine perioperative complications rate.

Methods: We performed a retrospective cohort study of patients' records analyzing patients clinical history, physical examination and surgical records to evaluate the rate of objective and subjective success from TOT was performed.

Results: objective and success rate was 92% and 76% respectively. The complications rate was 8,3% and mesh exposure was 1.2 %.

Conclusions: TOT is an excellent alternative for the treatment of SUI in Quilpue's Hospital.

KEYWORDS: TOT, urinary incontinence, mesh exposure

INTRODUCCIÓN

La Incontinencia Urinaria (IO) se define como la pérdida involuntaria de orina (1). El 40-50% de éstas corresponde a la Incontinencia Urinaria de Esfuerzo (IOE) definida como la pérdida de orina durante una maniobra de Valsalva como el esfuerzo físico, ejercicio, estornudo o tos, afectando aproximadamente al 15% de las mujeres entre 30-60 años (2,3). La incontinencia urinaria mixta se define como la IOE asociada a urgencia miccional o urge incontinencia (1). La IO es una patología en ascenso debido al envejecimiento de la población y produce un gran impacto físico, psicológico y social, afectando considerablemente la calidad de vida y autoestima de la mujer.

Actualmente existen diversas técnicas quirúrgicas para el tratamiento de la IOE, las más utilizadas son las cintas suburetrales a nivel de la uretra media. De éstas, la más común es la transobturatriz o TOT por su baja incidencia de complicaciones, tiempo operatorio acotado, curva de aprendizaje corta y una tasa de éxito sobre el 80% (4).

El objetivo primario de este trabajo es determinar la tasa de éxito objetiva y subjetiva de las pacientes operadas por incontinencia urinaria de esfuerzo y mixta mediante TOT.

El objetivo secundario es determinar la tasa de complicaciones perioperatorias y de exposición de la malla.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo de cohorte, en mujeres con diagnóstico de incontinencia urinaria de esfuerzo y mixta tratadas con TOT entre Enero de 2005 y Enero de 2012 en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Quilpué, Chile.

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de IOE e IOM determinado mediante anamnesis detallada y test de stress positivo (vejiga llena con 300 ml. de Suero Fisiológico) al examen físico. Se excluyeron aquellas pacientes con cirugías de incontinencia previa, patologías neurológicas asociadas, residuos post miccionales (RPM) >150 ml y aquellas con antecedentes de radioterapia pélvica.

El TOT se realizó mediante una colpotomía anterior media a 1 cm. bajo el meato urinario seguida de la disección parauretral bilateral hasta el borde inferior de las ramas isquiopubianas además de una incisión de 5 mm. a nivel del pliegue inguinocrural de ambos lados, a la altura del clítoris. Inicialmente se

utilizó malla de Polipropileno de 1.5 x 30 cm. cortadas en el hospital y luego mallas de las mismas características marca A&B®. La malla fue instalada a nivel de la uretra media, libre de tensión, mediante 2 agujas helicoidales insertadas desde las incisiones de los pliegues inguinocrurales hasta la colpotomía anterior.

Todas las pacientes fueron citadas al Policlínico de Ginecología en donde se les realizó la escala de satisfacción validada PGI-I (Patient Global Improvement Impression) (5), examen ginecológico para evaluar la malla suburetral y se objetivó la presencia de IOE mediante una maniobra de Valsalva con vejiga llena -2 horas sin orinar previo al examen- en decúbito dorsal (test de stress).

Se definió como cura subjetiva los resultados "mucho mejor" y "mucho mucho mejor" de la escala PGI-I y cura objetiva como la ausencia de pérdida de orina durante el test de stress.

Se consideraron como complicaciones: la disfunción miccional (1), exposición de malla -definida como la condición en la cual se exhibe o palpa la malla de polipropileno, según la Asociación Internacional de Uroginecología (IUGA)- (6) y las complicaciones intraoperatorias.

El análisis estadístico se realizó utilizando chi cuadrado con un intervalo de confianza 95% para cada resultado. Para comparar variables cualitativas se utilizaron las tablas de contingencia, y para variables cuantitativas vs cualitativas se utilizó la Prueba T de muestras independientes. Los análisis fueron realizados por medio del software IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

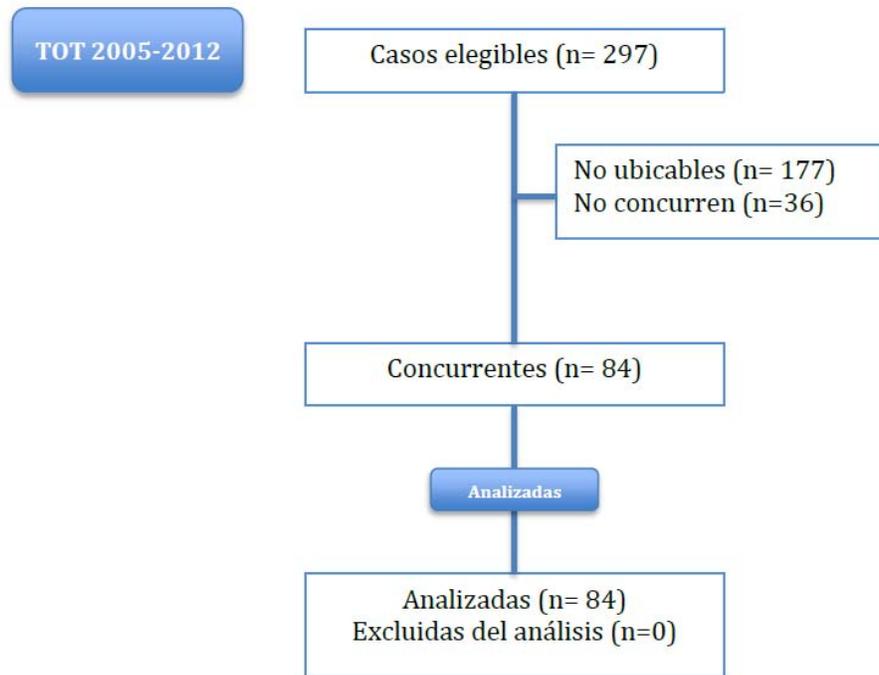
La aprobación para el acceso a los protocolos quirúrgicos y para la citación de las pacientes fueron obtenidos por medio de la solicitud formal al Comité de Ética Científico de la Universidad Andrés Bello de Viña del Mar y del Comité de Ética Asistencial de Hospital de Quilpué. Se configuró además un consentimiento informado, el cual fue firmado por aquellas pacientes que aceptaron participar en la investigación.

RESULTADOS

Entre Enero de 2005 y Enero de 2012 se operaron 297 pacientes con TOT. Se logró contactar telefónicamente a 120 de ellas (40.4 %), de las cuales 84 (28.2%) concurren a control al Policlínico de Ginecología del Hospital de Quilpué (Figura I).

Figura I.

Diagrama de Flujo tipo CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials):

**Tabla I. Características de pacientes estudiadas**

| | Media | DS |
|----------------|-------|----|
| Edad | 54 | 10 |
| IMC | 28,8 | 5 |
| Paridad | 3 | 1 |

DS: desviación estándar

IMC: Índice de masa corporal (Kg/m²) al momento de la cirugía**Tabla II. Resultados cirugía TOT**

| | N (%) |
|----------------------------------|-----------|
| Éxito subjetivo | 64 (76) |
| Éxito objetivo | 77 (92) |
| Recomendación | 83 (98,8) |
| Complicaciones | 7 (8,3) |
| Lesión vesical | 1 (1,2) |
| Disfunción miccional | 5 (6) |
| Exposición de malla | 1 (1,2) |
| Reintervención quirúrgica | 2 (2,4) |

N: número de pacientes
% sobre un total de 84 pacientes

El 88% de las pacientes fueron operadas con el diagnóstico de IOE y 12% con diagnóstico de IOM. El promedio de edad fue de 54 +/- 10, IMC 28,8 +/- 5, paridad 3 +/-1 con un 16,6% de fórceps (tabla I). El promedio de seguimiento fue de 8 años +/-2. En el 100% de las pacientes se utilizó anestesia regional. Al 91% se le realizó exclusivamente un TOT y al 9% se realizó un TOT más otra intervención, -la más común de ellas fue la colpoplastía-.

La tasa de éxito objetivo y subjetivo fue de 92% y 76% respectivamente. El 98,8% de las pacientes refiere que recomendaría el TOT a mujeres con IOE o IOM (tabla II).

El 8,3 % (7/84 pacientes) presentó alguna complicación perioperatoria, entre ellas, una lesión vesical, detectada y resuelta en el mismo acto quirúrgico, cinco casos de disfunción miccional (obstruccion) y un caso de exposición de malla (< 1 mm y asintomática). El 2,4% (2/84 pacientes) requirió de una nueva intervención quirúrgica por IOE (tabla II).

DISCUSIÓN

La tasa de éxito objetivo de la intervención TOT en el Hospital de Quilpué luego de un promedio de 8 años de seguimiento es similar y levemente mayor a lo reportado en la literatura internacional.

La menor tasa de éxito subjetivo puede deberse a que algunas de las pacientes con síntomas de urgencia o urgeincontinencia miccional previos al TOT y que persistieron con esos síntomas después del TOT, no lograron la satisfacción que esperaban, tal vez por que no se les explicó claramente que el TOT sólo solucionaría su IOE.

A pesar de que la tasa de éxito subjetivo fue de un 76%, casi el 100% de las pacientes recomendaría la cirugía. Esto podría explicarse porque, aunque no resolvieron completamente su IOE si disminuyeron su frecuencia y cuantía mejorando así su calidad de vida.

La tasa de complicaciones es menor a la publicada en estudios similares, probablemente debido a la participación de un equipo de ginecólogos con experiencia y/o al porcentaje de pacientes evaluadas dado que no se reporta el resultado de la totalidad de la cohorte.

CONCLUSIÓN

El TOT es una excelente alternativa para el tratamiento de la IOE a largo plazo con baja tasa de

complicaciones, las que en general son de baja complejidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernard T. Haylen, Dirk de Ridder, Robert M. Freeman. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol Journal* (2010) 21:5–26
2. Marit Helen Ebbesen, Steinar Hunskaar, Guri Rortveit. Prevalence, incidence and remission of urinary incontinence in women: longitudinal data from the Norwegian HUNT study (EPINCONT). *BMC Urology* 2013, 13:27
3. W. Stuart Reynolds & Roger R. Dmochowski, David F. Penson. Epidemiology of Stress Urinary Incontinence in Women. *Curr Urol Rep* (2011) 12:370–376
4. Stavros Athanasiou, Themis Grigoriadis, Dimitrios Zacharakis & Nikolaos Skampardonis, Dionysia Lourantou, Aris Antsaklis. Seven years of objective and subjective outcomes of transobturator (TVT-O) vaginal tape: Why do tapes fail? *Int Urogynecol J* (2014) 25:219–225
5. Ilker Yalcin, and Richard C. Bump. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. July 2003. *Am J Obstet Gynecol*. Volume 189, Number 1
6. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint terminology and classification of the complications related to native tissue female pelvic floor surgery. *Int Urogynecol Journal* (2012) 23:515–526.

Trabajos Originales

Impacto en la percepción de intimidad conyugal en parejas usuarias de Métodos naturales para regular fertilidad

Dr. Benjamín Bustos K.^a, EU. Ana Isabel Larrain^b Sr. Alejandro Trapp MSc,^c Mat. Ximena Mallea^a, Sra. María Ligia Astorga^d, Sra. Ana María Reyes^d, Dr. José Antonio Arraztoa MSc^a

^a Programa de Cuidado y Estudio de la Fertilidad (PROCEF), Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de los Andes, Santiago, Chile; ^b Programa de Cuidado y Estudio de la Fertilidad (PROCEF Escuela de Enfermería Universidad de los Andes, Santiago, Chile; ^c Estadístico, Escuela de Psicología, Universidad de los Andes, Santiago, Chile; ^d Escuela de Educación, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

RESUMEN

Introducción: El uso de métodos naturales para regular la fertilidad requiere de cooperación y aceptación en las parejas usuarias. Nuestra hipótesis es que esta dinámica psicosexual influencia positivamente la percepción de la calidad de la intimidad conyugal.

Diseño del estudio: Cohorte prospectiva con análisis pre y post intervención utilizando el PAIR (instrumento desarrollado para el análisis de la intimidad conyugal).

Resultados: Un total de veinte parejas fueron estudiadas luego de que cumplieran todos los criterios definidos previamente. El análisis descriptivo mostró un aumento en los valores positivos en ambos sexos al comparar la evaluación inicial con la posterior a 6 meses de uso del registro de fertilidad. El índice de convencionalidad mostró valores elevados, tanto dentro de la pareja como al compararse con las demás.

Los resultados evidencian satisfacción en la intimidad conyugal en todas las áreas evaluadas. En las mujeres, y a los 6 meses de uso, la experiencia de intimidad mejora en todas las áreas excepto en el área social. En los hombres, mejora la experiencia en todas las áreas, incluyendo el área social. Al analizar el área recreacional, tanto en hombres como en mujeres, hay un aumento significativo en la experiencia de intimidad luego de la intervención.

Conclusiones: Nuestros resultados sugieren que el aprendizaje y uso de los métodos naturales para regular la fertilidad tiene efectos beneficiosos en la percepción de la intimidad conyugal.

Palabras clave: Satisfacción conyugal, intimidad conyugal, métodos naturales para regular la fertilidad.

ABSTRACT

Background: the use of NFP demands cooperation and acceptance between the couple. We propose that this psychosexual dynamics could influence the perception on the quality of the couple's intimacy.

Study design: a prospective cohort with pre and post intervention analysis using the PAIR (Personal Assessment of Intimacy Relationships) instrument.

Results: Twenty couples fulfilled the prerequisites for study. The descriptive analysis showed an increase in the positive values for both sexes between the initial taking of test, and after six months. The conventionality index showed high values, but very similar in the members of each couple, and also between couples. The results

show satisfaction of couple intimacy in all areas. At six months the experience of intimacy in women increases in all areas, except in the social area. Among men the experience of intimacy increases in all areas and significantly in the social area. In the case of the recreational area, for women as much as for men, the increase is significant after the intervention.

Conclusions: It seems that couples who learn and use natural family planning methods have a better perception of their intimacy.

Key Words: Conjugal satisfaction, couple intimacy, natural family planning, fertility awareness.

INTRODUCCIÓN

Los métodos naturales para regular la fertilidad (MNRF), o métodos naturales de planificación familiar (PNF), permiten a las parejas reconocer sus días fértiles y según eso seleccionar los días para tener relaciones sexuales, dependiendo de su intención de buscar o evitar un embarazo¹. Métodos modernos de PNF, tales como el Método de la Ovulación o el Sintotérmico, permiten a la mujer hacer un diagnóstico diario, prospectivo, de su estado de fertilidad según los cambios que observa y siente a nivel vulvar. Se basa en observaciones de cambios dependientes del ciclo ovárico y la ovulación, no de la fecha de menstruación, por lo que no exige una regularidad menstrual ni la necesidad de cálculos teóricos². Existe evidencia que avala la efectividad de estos métodos, tanto para buscar como para distanciar un embarazo³⁻⁶. Entre los factores que influyen sobre la efectividad están el correcto entendimiento del método (lo que ocurre en aproximadamente un 99% de las usuarias⁷⁻⁹) y la motivación de uso¹⁰ (espaciar o buscar un embarazo).

La dimensión sexual es una componente relevante en la vida de una pareja, tanto para los hombres como para las mujeres¹¹. Las características del uso de los MNRF, que exige abstinencia sexual periódica cuando no hay deseo de embarazo, plantea dudas sobre el impacto que pueda tener su aplicación en la vida sexual de los usuarios. La afectividad e intimidad de la pareja, pueden ser comprometidas.

El PAIR es un instrumento objetivo y estandarizado que permite medir variables tales como afectividad e intimidad en una pareja. Evalúa la relación conyugal a través del análisis de las discrepancias que existen entre las percepciones y expectativas en distintas áreas de la vida. Considera, también, la tendencia a responder de una manera convencional frente a distintos estímulos^{12, 13}.

El objetivo de este estudio, fue evaluar el impacto del uso de MNRF en la percepción de la intimidad conyugal, a través del instrumento PAIR.

Materiales y métodos

Participantes

La población de estudio fue obtenida de parejas que ingresaron al Programa de Cuidados y Estudios de la Fertilidad (PROCEF) de la Universidad de los Andes en San Bernardo, Chile en un período de tiempo de 18 meses.

Diseño

Cohorte prospectiva con una evaluación pre y post intervención (uso de MNRF).

Criterios de inclusión: mayores de 18 años, pareja estable por al menos 6 meses, ausencia de comorbilidades, intención de utilizar métodos naturales para espaciar embarazos y firma de un consentimiento informado ad-hoc.

Criterio de exclusión: Parejas que ingresaron al Programa para iniciar su instrucción y quedaron embarazadas durante los primeros 6 meses de estudio.

Intervención

Instrucción y uso de MNRF. A todas aquellas parejas ingresadas a PROCEF, se les enseñó el uso del método de Creighton con algunas modificaciones como se ha descrito previamente¹⁴.

Instrumento para medición del impacto en la intimidad y análisis de los datos

Se utilizó el PAIR (acrónimo de "Personal Assessment of Intimacy in Relationships") (Tabla 1). Instrumento desarrollado para evaluar la intimidad conyugal, que permite además evaluar el ajuste de la pareja. Es un cuestionario que evalúa 5 aspectos de la intimidad conyugal: social, emocional, sexual, intelectual y recreacional. Cada aspecto tiene 5 posibles respuestas que van desde "muy en desacuerdo" (0 puntos) hasta "muy de acuerdo" (4 puntos).

Esta herramienta mide percepción (sensación actual) y expectativas (sensación buscada o ideal) en relación a los aspectos mencionados previamente.

Además, el PAIR permite también evaluar la "convencionalidad de la pareja". Es decir, el número de respuestas acorde a lo "socialmente aceptable" según una escala validada internacionalmente.

Las discrepancias observadas indican satisfacción cuando son positivas, e insatisfacción cuando son negativas. Una "discrepancia positiva" significa que esa persona no espera nada más de su relación debido a que ya se siente satisfecha como está. Y una "discrepancia negativa", significa que esa persona no está satisfecha con su relación, es decir, no cumple con sus expectativas.

El cuestionario fue realizado a ambos miembros de la pareja, por separado y previo consentimiento informado firmado. Se tomó en 3 oportunidades

diferentes: al momento de ingresar al programa (admisión), a los 3 meses y a los 6 meses de seguimiento.

Los datos fueron ingresados a una base de datos y el análisis fue llevado a cabo con el programa SPSS (versión 14.0), realizando análisis comparativos. Las variables dependientes fueron las medias de los puntajes obtenidos de lo percibido y lo esperado con respecto a cada una de las áreas evaluadas y las variables independientes fueron el sexo (hombres y mujeres) y las aplicaciones del PAIR (1, 2 y 3).

Las comparaciones fueron realizadas con pruebas T de Student con muestras independientes para sexo y muestras pareadas para las distintas aplicaciones y entre lo percibido y esperado.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad de los Andes.

Resultados

56 parejas cumplieron los criterios de elegibilidad. De ellas, 25 aceptaron participar y fueron reclutadas. Cinco parejas se embarazaron durante el estudio y fueron excluidas del análisis final. En todas ellas (las parejas excluidas), hubo un adecuado reconocimiento de la fertilidad y un uso consciente del período fértil. Cabe destacar que al ingresar al programa, las parejas son libres de buscar o evitar embarazo según ellos estimen conveniente.

Los resultados corresponden al análisis de las 20 parejas que tuvieron un seguimiento completo (al momento de la admisión, a los 3 y a los 6 meses de seguimiento).

El promedio de edad de las mujeres fue de 33,9 años (entre 23 y 46 años) y de los hombres fue 34,6 años (entre 21 y 49 años). 16 de las 20 mujeres (80%), y 14 de los 20 hombres (70%) tenían una escolaridad completa. De las mujeres, sólo 1 (5%) tenía estudios superiores y de los hombres un 20% (4 de los 20). 17 de las 20 parejas (85%) tenían entre 1 y 3 hijos, con un promedio por pareja de 1,76 hijos. El promedio de años de cohabitación fue de 11,13 años (Tabla 2).

El 90% (18 de 20) de las parejas se declararon de religión católica.

17 de las 20 mujeres (85%) trabajaban como dueñas de casa y en el caso de los hombres un 75% de ellos tenían trabajos estables (15 de los 20).

En relación al análisis descriptivo, las discrepancias observadas en hombres y mujeres (en todas las evaluaciones) fueron en promedio positivas (es decir, se observó satisfacción), salvo en el área recreacional, que en el primer análisis (al momento de la admisión) fue negativo (insatisfacción).

Los promedios de las parejas en las 3 evaluaciones fueron: 111.8, 187.4 y 199.1 puntos respectivamente. Esto muestra que hubo un aumento progresivo en la puntuación durante el seguimiento.

Finalmente, y tras separar las respuestas de los hombres y las mujeres por área, calculamos la diferencia de los puntajes al ingreso y tras los 6 meses de uso del registro de fertilidad (porcentajes de variación). Los resultados obtenidos fueron los siguientes respectivamente: en el área emocional hubo un aumento de 54.6% y 38.4%; en el área social un aumento de 7000% y una disminución de 0.09%; en el área sexual un aumento de 36.7% y 27.1%; en el área intelectual un aumento de 39.2% y 9.7% y en el área recreacional un aumento de 115.9% y 142.4%.

Resultados de las discrepancias

En los hombres hubo un aumento en los puntajes en todos los ítems estudiados entre la primera y la última evaluación. Un ejemplo de esto es lo ocurrido en el área recreacional, donde en la primera evaluación las expectativas eran altas (discrepancia negativa) y en la última evaluación la discrepancia era positiva. (Figura 1).

En las demás áreas (emocional, social, sexual e intelectual), los valores del PAIR fueron positivos en las 3 evaluaciones. En las áreas emocional y sexual,

las diferencias son mayores entre la primera y la segunda evaluación. En el aspecto social, al momento del ingreso casi no había discrepancias, pero luego de los 6 meses de uso del método, se logró observar una clara tendencia hacia discrepancias positivas (satisfacción).

En el área intelectual, los valores disminuyen entre la primera y la segunda evaluación, pero aumentan entre la segunda y la tercera (Figura 1).

Por otra parte, en el caso de las mujeres, en la tercera evaluación se observó un aumento de los puntajes en relación al ingreso en todas las áreas, salvo en el aspecto social. En el área intelectual el aumento fue menor que en las demás 3 áreas evaluadas. Como se observa en la Figura 2, en el área social hubo una disminución entre la primera y la segunda evaluación, pero entre la segunda y la tercera evaluación hubo un aumento. Es interesante observar que en las mujeres, a diferencia de los hombres, los cambios son bimodales: hay un aumento en casi todas las áreas que luego disminuye, excepto en el área recreacional, aun cuando la satisfacción percibida al final del período estudiado es mayor que al inicio. En el caso de los hombres, el cambio en la percepción se mantuvo incrementando su satisfacción en el tiempo.

Similar a los hombres, los valores en los aspectos emocional, social, sexual e intelectual fueron positivos en todas las evaluaciones. Y también, en el área recreacional se observó un valor negativo al momento de ingresar al programa (lo que fue revirtiéndose con las siguientes evaluaciones) (Figura 2).

Al analizar los datos globales de hombres y mujeres, se observó que en la primera evaluación los valores positivos eran mayores en las mujeres, pero al final del seguimiento, se observó un cambio en la conducta manifestado en valores mayores en el grupo de los hombres (Figura 3). Aun cuando la muestra fue

Figura 1. Discrepancias en las distintas áreas evaluadas por el PAIR en los hombres

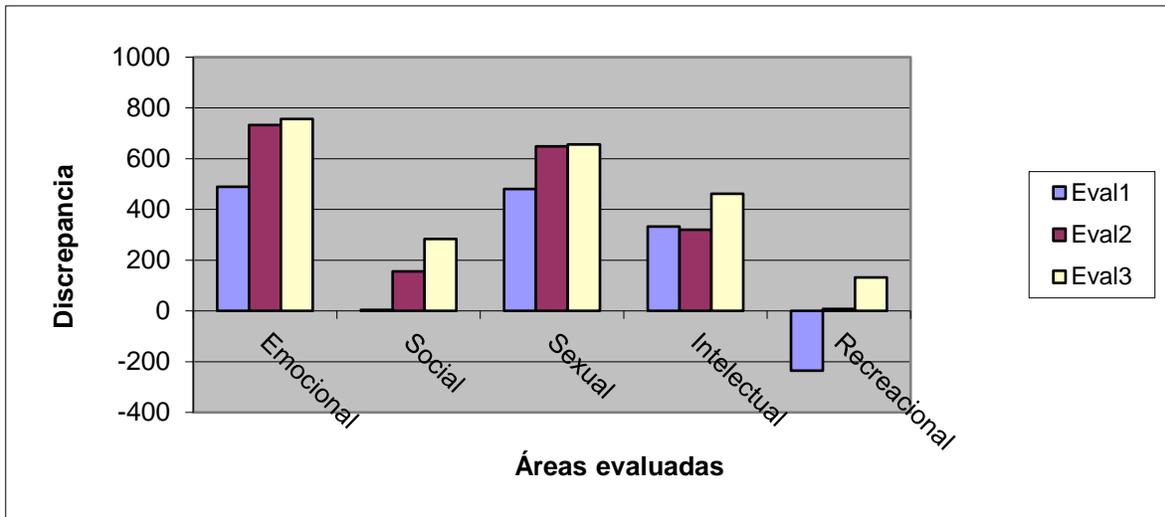


Figura 2. Discrepancias en las distintas áreas evaluadas por el PAIR en las mujeres

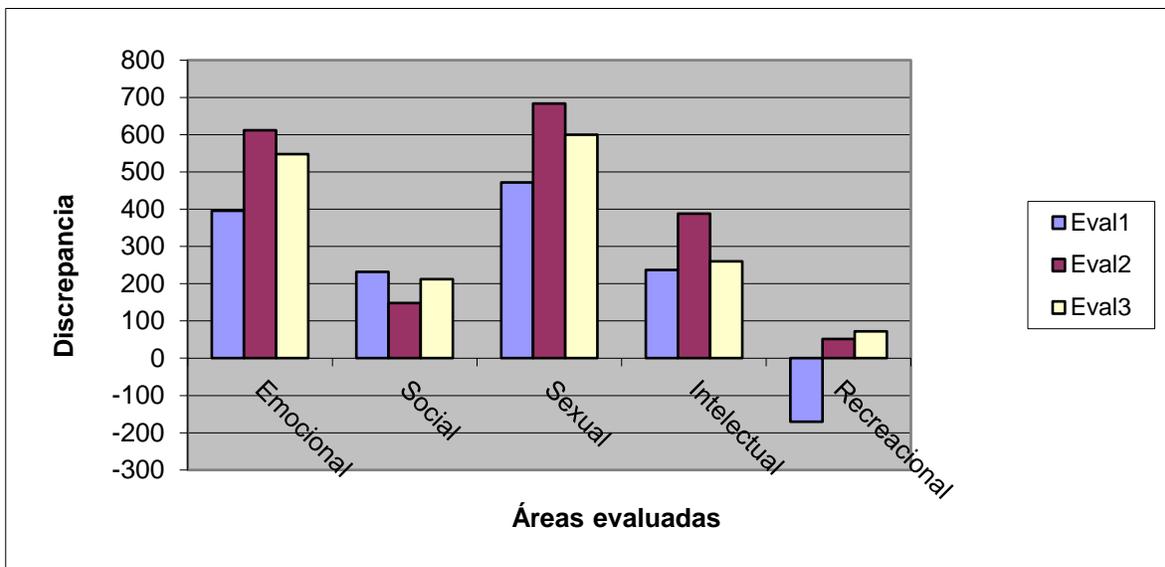


Figura 3. Comparación de las discrepancias entre hombres y mujeres en cada una de las evaluaciones.

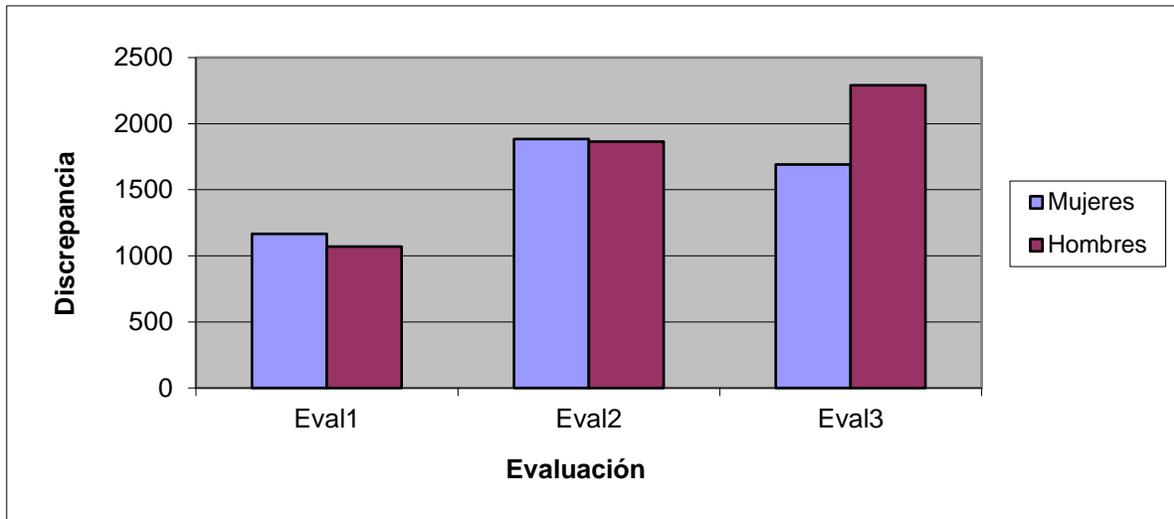


Tabla 1. Escala PAIR *

| | |
|---------------------------|---|
| Item 1: Área Emocional | <ul style="list-style-type: none"> • ¿Mi pareja me escucha cuando necesito hablar con alguien? • ¿Puedo contarle mis sentimientos sin miedo a lo que se ponga a la “defensiva”? • ¿Me siento frecuentemente distante de mi pareja? • ¿Mi pareja puede realmente comprender lo que me gusta y lo que no? • ¿Me siento rechazado a veces por mi pareja? • ¿A veces me siento solo cuando estoy con mi pareja? |
| Item 2: Área Social | <ul style="list-style-type: none"> • ¿Nos entretiene pasar tiempo con otras parejas? • ¿Habitualmente nos quedamos sólo entre nosotros? • Tenemos muy pocos amigos en común • Pasar el tiempo con amigos es una parte importante de lo que hacemos juntos • Muchos de los amigos cercanos de mi pareja son también amigos cercanos míos • A mi pareja no le gustan algunos de mis amigos |
| Item 3: Área Sexual | <ul style="list-style-type: none"> • ¿Estoy satisfecho con mi vida sexual? • ¿Siento que nuestra vida sexual es rutinaria? • ¿Soy capaz de decirle a mi pareja cuando quiero tener relaciones sexuales? • ¿Inhibo mi deseo sexual porque mi pareja me hace sentir incómodo? • ¿La expresión sexual es parte importante de nuestra relación? • ¿Mi pareja parece poco interesada en las relaciones sexuales? |
| Item 4: Área intelectual: | <ul style="list-style-type: none"> • Mi pareja me ayuda a clarificar mis pensamientos • Cuando tenemos una discusión seria, parece ser que tenemos pocas cosas en común • Me siento disminuido al tener una discusión seria con mi pareja • Siento que hay cosas que no vale la pena discutir con mi pareja • Mi pareja habitualmente trata de cambiar mis ideas • Tenemos un sin fin de temas para conversar |

| | |
|------------------------------------|---|
| Item 5: Área Recreacional: | <ul style="list-style-type: none"> Nos entretienen las mismas actividades recreativas Comparto en muy pocos de los intereses de mi pareja Nos gusta jugar juntos Nos gusta salir y hacer cosas fuera de la casa juntos Rara vez nos hacemos el tiempo para salir y hacer cosas entretenidas juntos Creo que compartimos algunos de los mismo intereses |
| Item 6: Escala de Convencionalidad | <ul style="list-style-type: none"> Mi pareja tiene todas las cualidades que siempre quise en mi compañero Hay momentos en los que no siento mucho amor ni cariño por mi pareja Todas las cosas nuevas que he aprendido de mi pareja me gustan Mi pareja y yo nos entendemos completamente No creo que haya nadie que pueda ser tan feliz como nosotros cuando estamos juntos Tengo algunas necesidades que no son cubiertas por esta relación |

*Modificado de Schaefer MT, Olson DH. Assessing intimacy: The pair inventory. Journal of Marital and Family Therapy 1981;1:47-60.

Tabla 2. Distribución de la muestra de 20 parejas, según los años de cohabitación.

| | Años de cohabitación |
|-----------------|-----------------------------|
| 1 – 4 | 25 % |
| 5 - 10 | 25 % |
| 11 - 15 | 20 % |
| 16 y más | 30 % |

Tabla 3. Porcentaje de Hombres y Mujeres con más de 55 puntos en el índice de convencionalidad según la escala de PAIR.

| Sexo | Evaluación | | |
|----------------|-------------------|----------------|----------------|
| | Primera | Segunda | Tercera |
| Mujeres | 75% | 70% | 60% |
| Hombres | 75% | 75% | 80% |

de 20 parejas, las pruebas aplicadas en cada una de las evaluaciones no evidenciaron tendencias a la existencia de diferencias estadísticamente significativas en el promedio de discrepancias.

Finalmente, el índice de convencionalidad mostró que en cada una de las evaluaciones, entre un 60 y un 80% de los hombres y mujeres obtuvieron más de 55 puntos en la escala de PAIR (Tabla 3).

Discusión

Este estudio pretende reflejar el impacto que tiene el uso de MNRF en la intimidad de la pareja, medido fundamentalmente en 5 aspectos relevantes de la relación: emocional, sexual, recreacional, intelectual y social, a través del instrumento PAIR.

Nuestros resultados mostraron un nivel de satisfacción de la percepción de la intimidad elevado al ingreso al programa, lo que sugiere una autoselección de las parejas. Pero a pesar de esto, luego de 6 meses, pudimos observar un aumento en la satisfacción de ambos miembros de la pareja por separado, en todas las áreas, salvo en el área social en las mujeres. El área o aspecto evaluado que mayor diferencia arrojó al compararlo con el momento de la admisión al programa, fue el área recreacional, tanto en hombres como mujeres.

La población estudiada fue homogénea en relación a su estado civil y religioso. Estos datos fueron similares a los obtenidos por Gnoth¹⁵. Todo esto resulta esperable debido a que un 70% aproximado de la población chilena se declara católica, y de estos un 84% aproximadamente de los que cohabitan lo hacen estando casados¹⁶.

La relación entre uso de MNRF y la calidad de la intimidad de la pareja es controversial. Según Lemer, la intimidad es aquel espacio donde la persona se siente libre de expresarse, sentirse aceptado y querido con los distintos aspectos de su personalidad¹⁷. Klan et al. estudió una población alemana que mostró que no había diferencias en los aspectos de la personalidad de una persona usuaria

de métodos de PNF versus la población no usuaria. Y también encontró que los usuarios de larga data de MNRF tenían una menor incidencia de actitudes dominantes (hombres y mujeres)¹⁸.

En un estudio que comparó a parejas usuarias del método de Creighton versus parejas usuarias de contraceptivos, se mostró que las primeras tenían mayores niveles de autoestima y mejores evaluaciones en aspectos emocionales, sociales, recreacionales y sexuales¹⁹.

Nuestros datos apuntan en la misma dirección de la literatura mencionada previamente. Sin embargo, existen también otros autores, como Oddens, que mencionan que el uso de MNRF tiene efectos negativos a nivel espiritual si se comparan con otros. Esto explicado fundamentalmente por la falta de confianza en el método²⁰. Y así como se menciona que los usuarios de contraceptivos tienen preocupaciones sobre potenciales efectos en la salud, los usuarios de métodos naturales de planificación familiar se preocupan por la posibilidad de un embarazo no planificado²¹.

Los datos obtenidos de nuestra población estudiada, señalan una mejora en la percepción de la intimidad conyugal, en diversas áreas, después de 6 meses de uso de MNRF. Una explicación posible de la diferencia respecto a lo descrito por Oddens, puede ser la seguridad en el uso de los MNRF que entrega una instrucción sistematizada. En la medida que la pareja usuaria tenga más herramientas y esté mejor capacitada en el uso de los MNRF, la preocupación por la posibilidad de un embarazo no planificado disminuye y permite apreciar los beneficios del uso del método en el área afectiva y sexual. Otra posible explicación, puede estar dado porque la población estudiada en el trabajo de Oddens fue reclutada en la población general, sin considerar necesariamente la presencia de una pareja estable. Nuestra población sólo incluye parejas estables al menos por 6 meses.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que muestra un aumento en el aspecto recreacional

de la intimidad en la pareja. No deja de ser sorpresivo que sea este el aspecto con mayor cambio en el contexto de un método que exige abstinencia sexual periódica para evitar el embarazo. Nuestra explicación, que exige estudios futuros, es que la dinámica de uso del método favorece una conversación abierta en el área de la sexualidad, y estimula un comportamiento sexual que toma necesariamente en consideración al otro miembro de la pareja, sus inquietudes y expectativas.

Este estudio tiene 3 debilidades importantes. La primera es que el instrumento PAIR aún no está validado en Chile, por lo que tuvimos que considerar como normalidad lo descrito en la literatura extranjera. Segundo, según la misma validación del PAIR, el grupo estudiado tiene una tendencia alta a la convencionalidad, es decir, se comporta bastante similar a lo "socialmente aceptable". Este alto índice se mantiene en las 3 evaluaciones, tanto en los hombres como en las mujeres.

Esto puede deberse a una razón idiosincrática, donde la población estudiada puede haber respondido según lo que "socialmente se espera" y no necesariamente con sus pensamientos reales. Aun así, como los niveles se mantienen constantemente elevados en todas las evaluaciones, creemos que no se altera la significancia estadística de un aumento de la satisfacción global de las parejas. Y la última debilidad es que el grupo estudiado es pequeño, y no cuenta con el poder estadístico para encontrar más diferencias, excepto los cambios en el área recreacional.

Los resultados observados en el grupo estudiado, muestran que la satisfacción de la percepción de la intimidad conyugal mejora luego de aprender y usar un MNRF. Estos resultados sugieren un posible impacto positivo en la vida de la pareja.

Referencias

1. Billings EL, Brown JB, Billings JJ, Burger HG. Symptoms and hormonal changes accompanying ovulation. *Lancet* 1972;1(7745):282-4.
2. Hilgers TW, Prebil AM. The ovulation method--vulvar observations as an index of fertility/infertility. *Obstet Gynecol* 1979;53(1):12-22.
3. Hilgers TW, Stanford JB. Creighton Model NaProEducation Technology for avoiding pregnancy. Use effectiveness. *J Reprod Med* 1998;43(6):495-502.
4. Freundl G, Godehardt E, Kern PA, Frank-Herrmann P, Koubenec HJ, Gnoth C. Estimated maximum failure rates of cycle monitors using daily conception probabilities in the menstrual cycle. *Hum Reprod* 2003;18(12):2628-33.
5. A prospective multicentre trial of the ovulation method of natural family planning. II. The effectiveness phase. *Fertil Steril* 1981;36(5):591-8.
6. Fehring RJ, Schneider M, Barron ML. Efficacy of the Marquette Method of natural family planning. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2008 Nov-Dec;33(6):348-54.
7. Chica MD, Barranco E. Fertility control by natural methods. Analysis of 218 cycles. *Adv Contracept* 1994;10(1):33-6.
8. Arraztoa JA, Donoso M, Danilla S, Mallea X, Leiva ME, Larrain AI, et al. Efectividad clínica del método mucotérmico para regular la fertilidad: resultados de un Programa aplicado en la comuna de San Bernardo. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71(3):189-195.
9. Frank-Herrmann P, Gnoth C, Baur S, Strowitzki T, Freundl G. Determination of the fertile window: reproductive competence of women--European cycle databases. *Gynecol Endocrinol* 2005;20(6):305-12.
10. Fehring RJ, Schneider M, Barron ML, Pruszynski J. Influence of motivation on the efficacy of natural family planning. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2013 Nov-Dec;38(6):352-8.
11. Yeh HC, Lorenz FO, Wickrama KA, Conger RD, Elder GH, Jr. Relationships among sexual satisfaction, marital quality, and marital instability at midlife. *J Fam Psychol* 2006;20(2):339-43.
12. Schaefer MT, Olson DH. Assessing intimacy: The pair inventory. *Journal of Marital and Family Therapy* 1981;1:47-60.

13. Greeff AP, Malherbe HL. Intimacy and marital satisfaction in spouses. *J Sex Marital Ther* 2001;27(3):247-57.
 14. Guzmán E. Selección de temas en ginecoobstetricia Tomo III. Sección III Ginecología. Capítulo 7. "Métodos naturales de regulación de la fertilidad: Una aproximación holística a la fertilidad y sexualidad de la pareja humana". Santiago, Chile: Editorial Publimpacto; 2014. p 335-364.
 15. Gnoth C, Frank-Herrmann P, Freundl G, Kunert J, Godehardt E. Sexual behavior of natural family planning users in Germany and its changes over time. *Adv Contracept* 1995;11(2):173-85.
 16. Adimark E. 2006.
www.adimark.cl/medios/Encuesta_Bicentenario.pdf
 17. Lerner H. *The Dance of Intimacy. A Women's Guide to Coreageous Acts of Change in Key Relationships*; Perennial; 1990
 18. Klann N, Hahlweg K, Hank G. Psychological aspects of NFP practice. *Int J Fertil* 1988;33 Suppl:65-9.
 19. Fehring RJ, Lawrence DM, Sauvage CM. Self-esteem, spiritual well-being, and intimacy: a comparison among couples using NFP and oral contraceptives. *Int Rev* 1989;13(3-4):227-36.
 20. Oddens BJ. Women's satisfaction with birth control: a population survey of physical and psychological effects of oral contraceptives, intrauterine devices, condoms, natural family planning, and sterilization among 1466 women. *Contraception* 1999;59(5):277-86.
 21. den Tonkelaar D, Oddens BJ. Factors influencing women's satisfaction with birth control methods. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2001;6(3):153-8..
-

Trabajos Originales

Morfología espermática: comparación de las observaciones realizadas por 10 expertos.

Walter D. Cardona Maya

Grupo Reproducción, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Carrera 53 # 61-30, Laboratorio 534, Medellín, Colombia. Correo electrónico: wdario.cardona@udea.edu.co

RESUMEN

Introducción: La morfología espermática es uno de los parámetros más importantes que se evalúan durante el análisis seminal, aunque es un parámetro que presentan alta variabilidad inter-laboratorios. Por lo tanto el objetivo de este trabajo fue determinar la variación interindividuo al analizar la morfología espermática observada por 10 expertos.

Materiales y métodos: En este estudio descriptivo prospectivo se planteó una encuesta de 133 preguntas, cada una presentaba una fotografía de un espermatozoide con el fin de clasificarlo como normal o anormal, y de ser anormal se debía especificar su anomalía (cabeza, pieza intermedia, cola y/o gota citoplasmática). Esta encuesta se distribuyó a los laboratorios y personal experto en el tema de evaluación seminal, se recolectaron 10 encuestas entre septiembre y agosto de 2016.

Resultados: De las 132 fotografías, 23 (17%) representaban células normales, mientras que 109 (83%) representaban espermatozoides con algún tipo de anomalía. El coeficiente de variación para el número de aciertos totales fue de 22.4%, para aciertos normales fue de 66% y para los aciertos anormales del 4.5%. La variación para las células normales totales fue de 42.3%, mientras que la variación para los anormales totales fue solo del 6.5%.

Conclusión: Aunque la variabilidad entre los observadores es similar a la reportado en otros estudios, es necesario crear redes de cooperación que permitan estandarizar los procedimientos de determinación de la morfología espermática entre los diferentes laboratorios del país.

Palabras claves: Espermatozoides; Espermograma; Fertilidad; Morfología.

ABSTRACT

Introduction: Sperm morphology is one of the most important parameters that are evaluated during the seminal analysis, although it is a parameter that presents high inter-laboratory variability. Therefore the objective of this study was to determine the interindividual variation when analyzing the sperm morphology observed by 10 experts.

Material and Methods: In this prospective descriptive study a survey of 133 questions was presented, each photograph show of a spermatozoon in order to classify it as normal or abnormal, and if abnormal, its abnormality (head, intermediate piece, tail and/or cytoplasmic droplet). This survey was distributed to laboratories and experts in the subject of seminal evaluation, 10 surveys were collected between September and August 2016.

Results: Of the 132 photographs, 23 (17%) represented normal sperm, while 109 (83%) represented spermatozoa with some type of abnormality. The coefficient of variation for the number of total hits was 22.4%, for normal hits was 66% and for abnormal hits of 4.5%. The variation for the total normal cells was 42.3%, while the variation for the total abnormal cells was only 6.5%.

Conclusion: Although the variability among observers is similar to that reported in other studies, it is necessary to create cooperation networks that allow standardization of the procedures for determining the sperm morphology between the different laboratories in the country.

Keywords: Spermatozoa; Semen analysis; Fertility; Morphology.

INTRODUCCIÓN

La naturaleza de la infertilidad es un proceso multifactorial en el cual se considera que influye la mujer en un 30%, el hombre en otro 30%, 20% es el resultado de la interacción entre ambos y el 20% restante es de causa inexplicada (1). Hasta la fecha el único examen que permite valorar el potencial fértil masculino y su efecto sobre la fertilidad es el espermograma. Existe evidencia que sugiere que a pesar de los grandes esfuerzos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) por estandarizar y mejorar las prácticas de realización del espermograma mediante la publicación del manual de procesamiento de semen humano (2-4), esta prueba continua siendo una examen poco reproducible y según algunos autores provee poca información pronóstica (5-9).

El análisis seminal esta compuesto tanto por pruebas convencionales en las cuales se determina la cantidad y cualidades de los espermatozoides como por pruebas funcionales que evalúan las características fisiológicas y moleculares de los gametos masculinos (2-4).

Entre las pruebas convencionales, la cuantificación de la morfología espermática, es una de las determinaciones más importantes y uno de los parámetros críticos a la hora de determinar la capacidad de un hombre para fecundar (10). La morfología evalúa las características morfométricas de la cabeza, la pieza media y la cola del espermatozoide. La recuperación de los espermatozoides del moco cervical después de ser depositados mediante el coito, ha contribuido a definir la morfología considerada como normal o ideal de los espermatozoides (4), sin embargo su cuantificación permite más una descripción histológica del proceso de la gametogénesis que un diagnóstico (11, 12), aunque existe evidencia reciente que los hombres infértiles presentan anomalías espermáticas mas frecuentes que los hombres fértiles (11, 13).

En el Grupo Reproducción de la Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, se han intentando realizar varios esfuerzos con el fin de determinar los parámetros seminales convencionales (14) (15) y funcionales (16-23).

Debido a la importancia de la determinación de la morfología espermática y su evaluación en los centros especializados de reproducción humana, el objetivo de este trabajo fue determinar la variación interobservador al analizar la morfología espermática.

Materiales y métodos

Para el desarrollo de este estudio descriptivo prospectivo se planteó una encuesta de 132 preguntas, cada una presentaba una fotografía de un espermatozoide (120 fotografías tomadas de la quinta versión del manual de procesamiento de semen humano (paginas 72, 74, 76, 78 y 80)(4) y 12 tomadas de placas en el laboratorio) el cual debía ser clasificado como normal o anormal, y de ser anormal se debía especificar su anomalía (cabeza, pieza intermedia, cola y/o gota citoplasmática). Esta encuesta se distribuyó a los laboratorios y personal experto en el tema de evaluación seminal, se recolectaron 10 encuestas entre septiembre y agosto de 2016, lo que representó el 50% de los centros invitados. Los datos se analizaron mediante los programas Excel (Microsoft) y Prism 7.0 (GraphPad, San Diego, CA, EUA).

Resultados

Diez evaluadores de diferentes centros de reproducción asistida y clínicas con altos estándares de calidad respondieron la encuesta con un promedio de experiencia de evaluación seminal de 7.4 ± 5.8 años. Los resultados son tabulados, analizados y presentados (mediana, rango y coeficiente de variación) en la tabla 1.

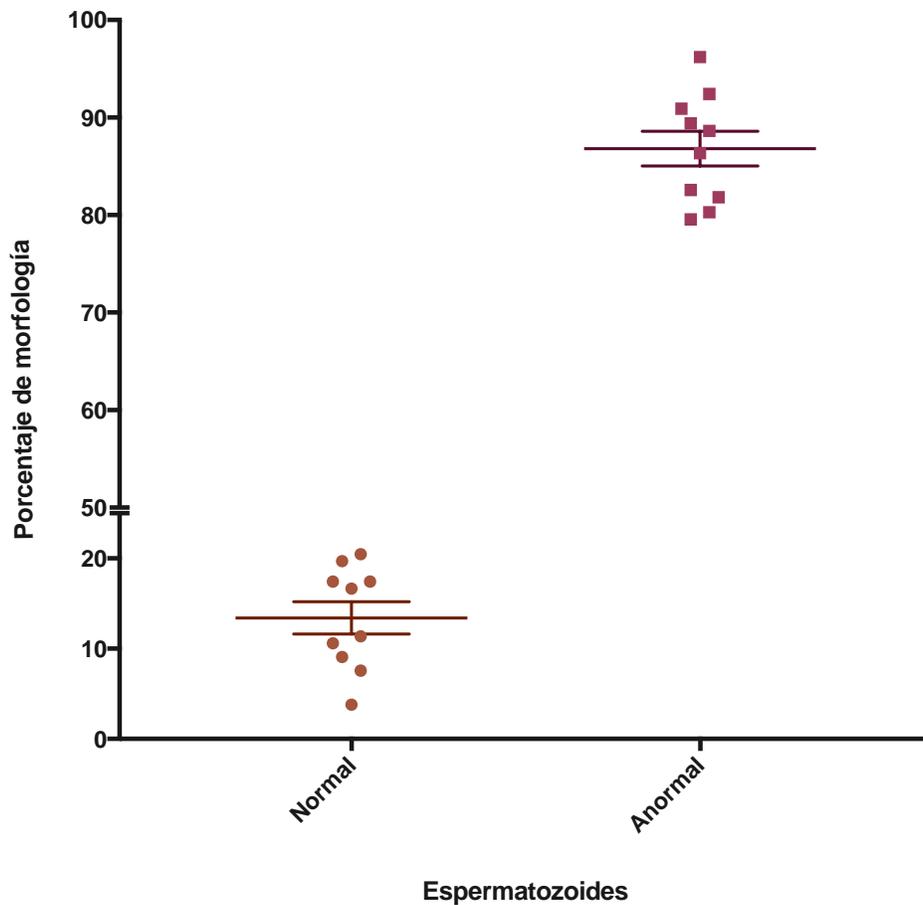
De las 132 fotografías, 23 (17%) representaban células normales, mientras que las restantes 109 (83%) representaban espermatozoides con algún tipo de anomalía. El coeficiente de variación para el número de aciertos totales fue de 22.4%, para aciertos normales fue de 66% y para los aciertos anormales del 4.5% tabla 1.

Tabla 1. Distribución de los resultados de las fotografías por los 10 observadores.

| | Mediana | Rango | Coefficiente de variación |
|--|----------------|--------------|----------------------------------|
| Numero de aciertos totales | 53.5 | 38 - 80 | 22.4 |
| Porcentaje de aciertos vs OMS | 40.5 | 28.8 - 60.61 | |
| Acieros normales | 8 | 4 - 23 | 66 |
| Porcentaje de aciertos normales | 34.8 | 17.4 - 100 | |
| Normales sin ser realmente normales | 6 | 1 - 15 | 73.8 |
| Acieros anormales | 103.5 | 93 - 108 | 4.5 |
| Porcentaje de aciertos anormales | 95 | 85.3 - 99.1 | |

Finalmente, la variación para las células normales totales fue de 42.3% (mediana: 14, rango: 3.8 a 20.5), mientras que la variación para los anormales totales fue solo del 6.5% (mediana 87.5, rango: 79.6 a 96.2, Figura 1).

Figura 1. Distribución de los valores de espermatozoides considerados como normales y anormales.



Discusión

La falta de estandarización del espermograma hace que sea difícil y en muchos casos imposible para el médico tratante comparar los resultados de los análisis seminales de diferentes laboratorios (24, 25). Como otros autores lo han reportado, la morfología espermática es uno de los parámetros seminales más subjetivos (26), por tal motivo los coeficientes de variación en la mayoría de los estudios son muy altos (24, 26, 27). Keel et al., reportó variación en la morfología normal de 7 a 56%, en este estudio se reporta, 42.3%, porcentaje que es alto pero no se sale de lo previamente reportado (24).

Es importante recalcar que si bien existe y es aceptada la alta variabilidad en la determinación de la morfología espermática, el presente estudio revela que esta variación se presenta al evaluar los espermatozoides considerados como normales (66%), en los espermatozoides anormales el coeficiente de variación se disminuye a sólo 4.5% (Tabla 1), es decir para los técnicos es más sencillo y más homogéneo entre ellos determinar que un espermatozoides es anormal y lo hacen con mayor precisión.

Lo anterior es también observado al comprar el resultado final en porcentaje de la totalidad de morfología normal y anormal para el total de los espermatozoides analizados, se observó un 73.8% de variación en la morfología normal y solo 4.5% en la morfología anormal (Figura 1).

Además de recalcar la importancia de realizar estandarización entre los laboratorios con el fin de disminuir los coeficientes de variación interlaboratorio y repercutir positivamente en un mejor resultado para el paciente y por lo tanto en un mejor diagnóstico, este estudio permite plantear la necesidad de crear un sistema de estandarización nacional, usando placas coloreadas en lugar de imágenes, incluyendo un número mayor de centros y laboratorios (clínicos, investigativos y académicos) en los cuales se determine la calidad seminal y reuniones periódicas con el fin de socializar las metodologías propuestas por la OMS (26-30).

Finalmente, estos resultados cobran mayor relevancia en el marco de un proyecto de ley en la Cámara de Representantes (Ley Sara) el cual posiblemente permitirá que muchas parejas accedan a tratamientos de reproducción asistida en los cuales seguramente el espermograma será un examen de rutina, por lo cual es de suma importancia mejorar la técnica y

estandarizar a todos los laboratorios y expertos en la evaluación seminal.

Agradecimientos

A los 10 voluntarios que participaron en el estudio y a la Estrategia de Sostenibilidad, Universidad de Antioquia.

Referencias

1. Forti G, Krausz C. Evaluation and treatment of the infertile couple 1. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(12):4177-88.
2. World Health Organisation. WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction: Cambridge university press; 1999.
3. Cardona Maya W. Manual de procesamiento de semen humano de la Organización Mundial de la Salud-2010. *Actas urológicas españolas*. 2010;34(7):577-8.
4. World Health Organization. World Health Organization laboratory manual for the examination and processing of human semen. World Health Organization: Geneva, Switzerland. 2010.
5. Barratt CLR, Bjorndahl L, Menkveld R, Mortimer D. ESHRE special interest group for andrology basic semen analysis course: a continued focus on accuracy, quality, efficiency and clinical relevance. *Hum Reprod*. 2011;26(12):3207-12.
6. Hotaling JM, Smith JF, Rosen M, Muller CH, Walsh TJ. The relationship between isolated teratozoospermia and clinical pregnancy after in vitro fertilization with or without intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2011;95(3):1141-5.
7. De Jonge C. Semen analysis: looking for an upgrade in class. *Fertil Steril*. 2012;97(2):260-6.
8. Sánchez V, Wistuba J, Mallidis C. Semen analysis: update on clinical value, current needs and future perspectives. *Reproduction*. 2013;146(6):R249-R58.
9. Tomlinson M, Lewis S, Morroll D. Sperm quality and its relationship to natural and assisted conception: British Fertility Society Guidelines for practice. *Hum Fertil*. 2013;16(3):175-93.
10. Brazil C. Practical semen analysis: from A to Z. *Asian J Androl*. 2010;12(1):14-20.

11. Guzick DS, Overstreet JW, Factor-Litvak P, Brazil CK, Nakajima ST, Coutifaris C, et al. Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men. *New Engl J Med.* 2001;345(19):1388-93.
12. Bronson R. Reliability of sperm morphology in predicting function. *Hum Reprod.* 2016;31(7):1629-30.
13. Auger J, Jouannet P, Eustache F. Another look at human sperm morphology: ESHRE; 2015. dev251 p.
14. de los Rios J, Cardona-Maya W, Berdugo JA, Correa C, Arenas A, Olivera-Angel M, et al. Los valores espermáticos de 113 individuos con fertilidad reciente no mostraron correlación con los parámetros establecidos por la OMS. *Arch Esp Urol.* 2004;57(2):147-52.
15. Henao Agudelo M, Cardona Maya W. Evaluación de los parámetros semifinales en 30 hombres con fertilidad probada y breve revisión de la literatura. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología* 2013;39(4):368-82.
16. Cardona Maya WD, Berdugo Gutierrez JA, de los Rios J, Cadavid Jaramillo AP. Functional evaluation of sperm in Colombian fertile men. *Arch Esp Urol.* 2007;60(7):827-31.
17. Rodriguez E, Gil-Villa AM, Aguirre-Acevedo DC, Cardona-Maya W, Cadavid AP. Evaluacion de parametros seminales no convencionales en individuos cuyas parejas presentan muerte embrionaria temprana recurrente: en busca de un valor de referencia. *Biomedica : revista del Instituto Nacional de Salud.* 2011;31(1):100-7.
18. Mayorga Torres B, Camargo M, Cadavid AP, Maya C, Walter D. Estrés oxidativo: ¿un estado celular defectuoso para la función espermática? *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 2015;80(6):486-92.
19. Mayorga Torres JM, Peña B, Cadavid AP, Cardona Maya WD. La importancia clínica del ADN espermático en el análisis seminal cotidiano. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología.* 2015;80:265-8.
20. Mayorga-Torres BJ, Camargo M, Agarwal A, du Plessis SS, Cadavid AP, Cardona Maya WD. Influence of ejaculation frequency on seminal parameters. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E.* 2015;13(1):47.
21. Mayorga-Torres BJ, Camargo M, Cadavid AP, du Plessis SS, Cardona Maya WD. Are oxidative stress markers associated with unexplained male infertility? *Andrologia.* 2016.
22. Mayorga-Torres BJ, Cardona-Maya W, Cadavid A, Camargo M. Evaluacion de los parametros funcionales espermaticos en individuos infértiles normozoospermicos. *Actas Urol Esp.* 2013;37(4):221-7.
23. Lalinde Acevedo P, Carvajal A, Cardona Maya WD. La eyaculación frecuente mejora la morfología espermática: reporte de caso. *Urología Colombiana.* 2016;in press(10.1016/j.uroco.2016.10.007).
24. Keel BA, Quinn P, Schmidt CF, Serafy NT, Serafy NT, Schalue TK. Results of the American Association of Bioanalysts national proficiency testing programme in andrology. *Hum Reprod.* 2000;15(3):680-6.
25. Walczak-Jedrzejowska R, Marchlewska K, Oszukowska E, Filipiak E, Bergier L, Slowikowska-Hilczler J. Semen analysis standardization: is there any problem in Polish laboratories? *Asian J Androl.* 2013;15(5):616.
26. Punjabi U, Wyns C, Mahmoud A, Vernelen K, China B, Verheyen G. Fifteen years of Belgian experience with external quality assessment of semen analysis. *Andrology.* 2016;4(6):1084-93.
27. Filimberti E, Degl'Innocenti S, Borsotti M, Quercioli M, Piomboni P, Natali I, et al. High variability in results of semen analysis in andrology laboratories in Tuscany (Italy): the experience of an external quality control (EQC) programme. *Andrology.* 2013;1(3):401-7.
28. Cooper TG, Atkinson AD, Nieschlag E. Experience with external quality control in spermatology. *Hum Reprod.* 1999;14(3):765-9.
29. Björndahl L, Barratt CLR, Fraser LR, Kvist U, Mortimer D. ESHRE basic semen analysis courses 1995–1999: immediate beneficial effects of standardized training. *Hum Reprod.* 2002;17(5):1299-305.
30. Alvarez C, Castilla JA, Ramirez JP, Vergara F, Yoldi A, Fernandez A, et al. External quality control program for semen analysis: Spanish experience. *J Assist Reprod Gen.* 2005;22(11-12):379-87.

Trabajos Originales

Marcadores séricos del primer trimestre y riesgo obstétrico en una población con alta prevalencia de obesidad

Yurena Méndez L¹, Margarita Álvarez de la Rosa R¹, Laura Pilar Pérez C¹, Marta Coloma E¹, Ana Isabel Padilla P, M, Juan Troyano L¹

¹ Servicio de Ginecología y Obstetricia. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna. Tenerife, Islas Canarias, España.

RESUMEN:

Objetivo: La detección precoz del riesgo de complicaciones de la gestación como preeclampsia, parto pretérmino, y aborto, permitiría evitar morbilidad y secuelas. Hemos estudiado la relación entre niveles bajos de PAPP-A y BhCG con malos resultados obstétricos en una población con alta prevalencia de obesidad. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte de pacientes que acudieron para tamizaje de aneuploidías el I trimestre. Los casos fueron las pacientes con MoM PAPP-A y/o BhCG por debajo del percentil 5 y el grupo control una muestra aleatorizada de pacientes con marcadores normales. Se ajustó por obesidad, edad, paridad, tabaquismo, y técnicas de reproducción.

Resultados: La cohorte estuvo formada por 9111 pacientes. Se obtuvieron 382 casos con MoM PAPP-A inferior al percentil 5 y 325 con MoM BhCG por debajo del percentil 5, y 50 casos con ambos marcadores por debajo del percentil 5. Se tomaron 1417 controles. La prevalencia de obesidad fue del 20,7% y de sobrepeso el 28,4%. Los niveles bajos de PAPP-A se relacionaron con abortos, preeclampsia, crecimiento intrauterino retardado, pequeños para la edad gestacional, parto pretérmino y diabetes gestacional. Los niveles de BhCG por debajo del percentil 5 se relacionaron con la enfermedad hipertensiva gestacional. Los niveles de ambos marcadores por debajo del percentil 5 tuvieron relación significativa con aborto, preeclampsia precoz y parto pretérmino. **Conclusión:** Los niveles bajos de PAPP-A y BhCG se relacionan con malos resultados obstétricos en una población de alta prevalencia de obesidad.

Palabras clave: PAPP-A, B-hCG, cribado primer trimestre, resultados adversos.

ABSTRACT

Background: Early identification of pregnant women at risk of developing intrauterine growth restriction, preeclampsia, preterm birth, stillbirth, among other complications would allow more intensive surveillance to reduce the risk of severe disease. We aimed to study whether low levels of maternal serum markers PAPP-A and BHCG are associated with adverse pregnancy outcomes in an obese population.

Methods: Cases were obtained from a cohort of 9111 patients who attended first trimester screening. We included women with PAPP-A and/or BHCG below the 5th percentile. A randomized group of women with serum markers above the 5th percentile was used as control group. Results were adjusted for age, parity, smoking status, BMI or reproductive techniques.

Results: Prevalence of obesity was 20,7%. We found 382 women with PAPP-A below the 5th percentile, 325 with BHCG below the 5th percentile, 50 with both markers low, and recruited 1417 controls. The cases with low PAPP-A were significantly more likely to experience abortion, preeclampsia, low birth weight, preterm birth, or gestational diabetes. Low BHCG was significantly associated with gestational hypertension. Low BHCG and PAPP-A in the same patient correlated with abortion, early preeclampsia and preterm birth.

Conclusions: Low levels of maternal serum markers correlate with adverse pregnancy outcomes in an obese population. We recommend to develop further calculators of obstetric risk to improve positive predictive value and to establish a maternal-fetal surveillance plan.

KEY WORDS: PAPP-A, B-hCG, first trimester screening, adverse obstetric outcomes.

INTRODUCCIÓN

La combinación de los niveles de la proteína plasmática-A asociada al embarazo (PAPP-A) y la subunidad beta de la gonadotropina coriónica (B-hCG), junto con la medición de la translucencia nuchal (TN) y la edad materna se emplean como cribado combinado en el primer trimestre para aneuploidías fetales. Pero además, estos marcadores serológicos relacionados con la placentación (1-3), también se han asociado a malos resultados obstétricos (4). En concreto, la asociación entre bajos niveles de PAPP-A y resultados adversos ha sido sugerida previamente (5) resultando que tenían un mayor riesgo de crecimiento intrauterino retardado (CIR), parto prematuro, muerte fetal e hipertensión gestacional.

La población perteneciente a nuestra área de salud se caracteriza por presentar altos índices de masa corporal (IMC), estando Canarias a la cabeza en España en cuando a sobrepeso-obesidad infantojuvenil (6); se ha estudiado la prevalencia de gestantes obesas en otra isla del archipiélago, siendo el 17%, uno de las mayores en Europa. Está bien documentada la relación entre obesidad y malos resultados obstétricos (7). La obesidad materna se relaciona con diabetes gestacional, preeclampsia, hipertensión gestacional, parto prematuro, macrosomía, etc. Los estudios publicados (4, 8) lo han sido en poblaciones sin tales índices de obesidad.

El objetivo de este estudio es valorar en nuestra población, característicamente con una alta tasa de obesidad, la asociación entre niveles bajos de PAPP-A, de B-hCG, y de ambas simultáneamente, con malos resultados obstétricos ajustando por IMC.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Se ha realizado un estudio de casos y controles anidado en una cohorte formada por las pacientes que se han realizado el tamizaje de primer trimestre de aneuploidías en nuestro centro entre los años 2011 y 2014. Se excluyeron aquellas que tuvieron un diagnóstico de aneuploidía o malformación fetal, las que se realizaron una interrupción voluntaria del embarazo por síndromes malformativos, los

embarazos gemelares, las enfermedades trofoblásticas y aquellas pacientes perdidas al seguimiento. En nuestro centro hay una media de 2500 partos anuales; es un centro de tercer nivel, de referencia para la mitad occidental del archipiélago. Se recogieron todos los casos de niveles de MoM PAPP-A y/o MoM BhCG por debajo del percentil 5, y se tomaron de forma aleatorizada 2 controles por cada caso entre los cribados con niveles por encima de este percentil. La selección de los controles fue establecida por aleatorización informática.

A las gestantes se les ofrece entre la semanas 11 y 13+6 de gestación el cribado de aneuploidías. Este consiste en la realización de la ecografía del primer trimestre con medición de la translucencia nuchal (TN) y a continuación, extracción de muestra sanguínea para determinación de marcadores serológicos. La paciente recibe información sobre el alcance y las limitaciones de la prueba y firma un consentimiento informado. La sensibilidad, especificidad y tasa de falsos positivos se encuentran entre los recomendados por las guías clínicas.

La determinaciones de PAPP-A y BhCG se obtienen del análisis de suero materno con un ensayo enzimático inmunométrico quimioluminiscente en fase sólida (Immulate 2000, Siemens) . Los cálculos de riesgos estadísticos se realizan con el software PRISCA 4.0 (Healthcare Siemens) con certificación CE. Finalmente se emite un informe en con los niveles serológicos de PAPP-A y BhCG en mUI /ml y múltiplos de la mediana (MoMs), Translucencia nuchal (TN) (mm y MoMs), datos demográficos relevantes para el ajuste de MoMs (tabaquismo, diabetes, técnicas de reproducción asistida, edad y peso materno), edad gestacional exacta y longitud cráneo-caudal fetal en el momento de la realización, y se calculan los riesgos para trisomía 21 por edad, bioquímico y combinado más riesgo combinado para trisomía 18. Se considera riesgo elevado cuando es mayor a 1/270.

Los datos recogidos para cada gestante fueron edad, grupo étnico, hábito tabáquico, existencia de diabetes, método de concepción, índice de masa corporal, (tomando el valor del peso de la paciente al realizarse el cribado y la talla que refería tener a su

llegada a paritorio), edad gestacional al parto y paridad, definiendo a mujeres nulíparas como aquellas que se encontraban en su primer embarazo o mujeres cuyo parto fue precedido únicamente por embarazos que resultaron en aborto (espontáneo o inducido) antes de la semana 24 de gestación.

El CIR fue definido como alteración de la función placentaria identificada por Doppler anómalo de la arteria umbilical o peso fetal estimado por debajo del percentil 3. Los fetos pequeños para la edad gestacional (PEG), fueron definidos como fetos con peso entre percentil 3 y percentil 10 y Doppler umbilical normal. La calculadora utilizada para el cálculo de pesos y percentiles fue la del Hospital Clínic de Barcelona (disponible en <http://medicinafetalbarcelona.org/calc/>).

La hipertensión gestacional fue definida como aquella presión arterial diastólica superior o igual a 90 mmHg después de la semana 20 de gestación en dos tomas separadas por lo menos 4 horas en una paciente previamente normotensa, sin proteinuria asociada. Se tomó como preeclampsia, aquella hipertensión más proteinuria significativa asociada (más de 300mg/L en 24 horas o en su defecto superior a 1g/L en toma aislada), considerando preeclampsia precoz aquella de inicio antes de la semana 37, y tardía cuando se inició por encima de esta semana. Tomamos como abortos o pérdidas gestacionales tempranas a aquellas acaecidas antes de la semana 24 de gestación, y éxitos tardíos a los producidos posteriormente de esta edad gestacional. La diabetes gestacional fue definida como dos valores de glucemia alterados tras una sobrecarga oral de glucosa (100 gramos) en una gestante no diagnosticada previamente de diabetes mellitus, determinadas de forma basal, a los 60, 120 y 180 minutos de la toma, siendo los valores de referencia: Basal: 105; 60 minutos: 190 ;120 minutos: 165; 180 minutos: 145 mg/dl. La macrosomía fetal fue definida como recién nacido con peso superior a 4000 gramos o recién nacido con peso mayor al percentil 95 para su edad gestacional. Se tomó como parto pretérmino aquel producido antes de la semana 37 de gestación y parto prematuro al producido antes de la semana 34 de gestación.

Los datos fueron obtenidos a través de las historias clínicas de cada paciente a través del sistema informático SAP (Walldorf, Alemania). Cada variable a estudio fue codificada e introducida en tablas Excel (Microsoft, Washington, EEUU) para su posterior análisis de regresión con SPSS 21 (IBM, Chicago) tomando como nivel de significación

estadística 0,05. Las variables categóricas se analizaron con el test de Chi cuadrado y las cuantitativas normales con la t de Student. Los odd ratios (OR), valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN) se extrajeron de tablas de contingencia, y para predecir una variable en función de otra se utilizó la regresión lineal. Se emplearon modelos de regresión logística múltiple para parto prematuro, preeclampsia, diabetes y PEG, ajustando por diferentes características demográficas (edad, IMC, paridad, tabaquismo y técnica de reproducción asistida) y niveles patológicos de marcadores bioquímicos. Se generaron curvas ROC para estos modelos de regresión y se estimaron las áreas bajo la curva (AUROC) para cada marcador patológico. Se obtuvo autorización del Comité Ético.

RESULTADOS

El total de pacientes con cribado de aneuploidías de primer trimestre fue de 9111. El número total de controles fue de 1479 gestantes. Los casos fueron 757. El flujo de pacientes se muestra en la Figura 1 y las características demográficas en la Tabla 1.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre casos y controles para edad, talla, raza, diabetes pre-gestacional y embarazos obtenidos por técnicas de reproducción. La distribución ponderal de la muestra, según clasificación de la OMS fue 2,2% de gestante con bajo peso (IMC<18,5), 48,5% con normopeso (IMC entre 18,5 y 24,9), 28,4% de sobrepeso (IMC entre 25 y 29,9) y 20,7% de obesidad (IMC>30). Los casos y los controles tuvieron una media de IMC de "sobrepeso" (25,6 y 26,88 respectivamente, $p<0,005$). El tabaquismo fue de 18,2% en los casos y 14,1% en los controles ($p<0,005$).

La prevalencia de resultados adversos se muestra en la Tabla 2 y la estratificación de variables demográficas y de malos resultados obstétricos en obesas versus no obesas en la Tabla 3.

En la tabla 4 se muestran las características demográficas que encontraron asociación estadísticamente significativa con malos resultados obstétricos.

Se obtuvieron 382 casos de MoM PAPP-A por debajo del percentil 5 (0,41 MoM). Se compararon los resultados adversos con 1417 controles siendo la diferencia estadísticamente significativa para aborto, preeclampsia, CIR, pequeños para la edad gestacional, parto pretérmino y diabetes gestacional (Tabla 5). Dada la existencia de una relación entre

distintas características demográficas y resultados adversos se decidió realizar regresión logística ajustando por edad materna, IMC, tabaquismo, diabetes pregestacional, paridad, técnicas de reproducción asistida y marcador PAPP-A por debajo del percentil 5. En la Tabla 6 se muestra dicha la relación ajustada, donde se observa que tras eliminar la influencia del peso materno y de otras variables, la PAPP-A sigue siendo predictora de ocho resultados adversos.

Se obtuvieron 325 casos de MoM BhCG por debajo del percentil 5 (en nuestra cohorte, 0,35 MoM). Se compararon los resultados adversos con 1417 controles dando una diferencia estadísticamente significativa para enfermedad hipertensiva gestacional (OR=2,72) y preeclampsia (OR=2,45). Tras realizar regresión logística ajustando por edad materna, IMC, tabaquismo, diabetes pregestacional, paridad, técnicas de reproducción asistida y marcador BhCG por debajo del percentil 5, se mantuvo la asociación con la enfermedad hipertensiva gestacional (OR ajustado de 2,33; $p=0,021$ y AUROC de 0,72).

Se obtuvieron 50 casos en los que tanto la MoM PAPP-A como la MoM BhCG se encontraban por debajo del percentil 5. Se compararon los resultados adversos con 1417 controles dando una diferencia estadísticamente significativa para aborto, preeclampsia precoz y parto pretérmino. Tras realizar regresión logística ajustando por datos demográficos y marcadores serológicos por debajo del percentil 5, se mantuvo la significación estadística: aborto (OR ajustado=14,6; AUROC:0,87), preeclampsia precoz (OR ajustado=6,024; AUROC:0,75) y parto pretérmino (OR ajustado=2,72; AUROC: 0,59).

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se confirma la asociación de malos resultados obstétricos con niveles de MoM PAPP-A y MoM BhCG por debajo del percentil 5 tras ajustar por factores demográficos en una población con alta prevalencia de obesidad. Los resultados que se asocian con mayor frecuencia y mayor odds ratio son: la pérdida gestacional, la preeclampsia precoz y el CIR, reflejando la relación de los marcadores séricos maternos bioquímicos con las anomalías de la placentación.

Nuestras pacientes presentan una prevalencia de obesidad del 20,7%, superior a la media del territorio nacional (18,6% de mujeres obesas mayores de 18 años según la última encuesta nacional de salud

publicada en 2012). En nuestra muestra la clasificación ponderal media según los criterios de la OMS fue de "sobrepeso" (media de IMC 26,16%). Se confirma el alto índice de masa corporal del que parten las mujeres gestantes de nuestra población ya referida por I. Bautista-Castaño y colaboradores , en el que encontraron que un 4,2% de su muestra presentaba bajo peso, el 53,8% normopeso, el 25,0% sobrepeso y el 17,1% obesidad (6). Otros estudios no han tenido en cuenta la relación entre marcadores séricos, obesidad materna y resultados adversos quizá por provenir de áreas geográficas del país con menor prevalencia de obesidad (9).

Encontramos asociación entre IMC y diabetes gestacional, teniendo ésta una prevalencia global del 8%. La prevalencia depende de la población a estudio y los criterios utilizados. En España está descrita según el GEDE (Grupo Español de Diabetes y Embarazo) una prevalencia de diabetes gestacional de hasta un 12%, y según Estadísticas Nacionales entre un 4,5 y el 16,1% (<http://sespas.es/informe2006/p1-2.pdf>).

Consecuentemente, tenemos mayor índice de macrosomía con una prevalencia del 6,2% comparado con algunos estudios como el de Dugoff con 1,21% (4). Además, encontramos una asociación significativa entre IMC y preeclampsia (OR=2,4), y entre diabetes gestacional y EHG (OR=2,43) ya descrito en el estudio HAPO (10). Sin embargo a pesar de tener una alta prevalencia de obesas y diabéticas gestacionales, la prevalencia de los estados hipertensivos gestacionales (sumando enfermedad hipertensiva gestacional y preeclampsia) nos da una incidencia de 4,6%, lo que está dentro de lo descrito por la literatura. Algunos artículos provienen de Norteamérica, con unas tasas de obesidad comparables a Canarias, lo que justificaría la igualdad de resultados.

La causa de la asociación entre bajos niveles de PAPP-A y malos resultados obstétricos parece encontrarse en el aparente origen común placentario en muchos de estos resultados adversos. Rizzo en 2009 encontró que las concentraciones bajas de PAPP-A en suero materno se asociaban con una reducción significativa del volumen placentario y de su vascularización (11). Odibo encontró que las áreas superficiales de las vellosidades intermedias, así como el volumen de las vellosidades terminales placentarias fueron significativamente más pequeñas en placentas de embarazos complicados con CIR y preeclampsia (2). En comparación con el grupo control, la PAPP-A (MoM) fue menor en los

embarazos con morfometría placentaria anormal. Por tanto, no es extraño encontrar que niveles bajos de PAPP-A en suero materno se asocie con una reducción significativa del volumen de la placenta y con patologías asociadas a la disfunción de ésta como son los fetos PEG, CIR, preeclampsia y aborto.

Nuestro estudio también encontró significación para diabetes gestacional y bajos niveles de PAPP-A (OR=1,58). Wells también encontró esta asociación y sin embargo Dugoff en el FASTER trial no llegó a esta conclusión (4, 12). La prevalencia de la diabetes gestacional en la muestra de Dugoff fue mucho menor que en la nuestra (3,05% frente al 8% respectivamente), esta puede ser la causa de los diferentes hallazgos. Otros autores encontraron asociación entre PAPP-A baja y diabetes gestacional, siendo su incidencia también menor a la nuestra y concluyen que las concentraciones de PAPP-A y BhCG libre en el primer trimestre se reducen en los embarazos que posteriormente son diagnosticadas de diabetes gestacional y puede ser útil en otros algoritmos de detección para este trastorno aunque la sensibilidad por sí sola es bastante pobre (13, 14). Estas observaciones sugieren que los niveles de PAPP-A podrían reflejar el grado de control de la glucemia y por lo tanto asociarse al riesgo de desarrollar diabetes durante la gestación. Sin embargo, los estudios sobre los niveles de PAPP-A en pacientes con diabetes gestacional resultan contradictorios, incluso en zonas donde existen gran prevalencia de diabetes gestacional como es la población China (15). Una causa teórica de nuestra asociación pudo ser el mayor índice de prevalencia de diabetes gestacional en nuestro medio y por otra parte el no ajuste de los niveles de PAPP-A por diabetes en aquellos casos de diabetes tipo 2 no diagnosticadas y clasificadas durante la gestación como diabéticas gestacionales.

No se encontró significación entre niveles séricos y partos prematuros pero sí para todos los pretérmino (OR= 1,69). Dugoff encontró una relación similar con los partos pretérmino (OR=1,73), sin embargo, al igual que otros autores, no coinciden en la definición de parto prematuro (4, 5), por lo que los datos no son comparables.

Nuestro estudio no encontró asociación de la PAPP-A baja con éxitus fetales por encima de la semana 24, pero sí con abortos por debajo de dicha semana, posiblemente por el bajo número de eventos en nuestra muestra.

La BhCG por debajo del percentil 5 sólo se relacionó en nuestro estudio con enfermedad

hipertensiva gestacional, no encontrando relación estadísticamente significativa para otros resultados adversos. Existen resultados dispares en cuanto a la BhCG en la bibliografía. Algunos autores la asocian con abortos, CIR y/o éxitus intraútero, sobre todo al considerar el marcador por debajo del percentil 1 (4, 5, 8, 13, 16).

Hay que tener en cuenta que en todos estos estudios existen discrepancias frecuentes entre factores como la definición y / o descripción de la gravedad de la afección, los puntos de corte del marcador utilizado, grado de significación que se ha tomado y las características maternas incorporadas en los algoritmos de riesgo. Además, están realizados en grupos poblacionales con diferentes etnias y prevalencias de resultados adversos, por lo que se pueden llegar a distintas conclusiones.

Encontramos relación entre PAPP-A y BhCG bajas simultáneamente y aborto, preeclampsia precoz y parto pretérmino, pero siendo ambos marcadores indicadores de alteración en la placentación y por tanto de la función placentaria, sería esperable encontrar más patologías asociadas. Posiblemente esto se deba al bajo número de pacientes con estas características en nuestra muestra y por otro lado, puede que estos dos marcadores tengan una intervención fisiopatológica diferente para cada resultado adverso. Sin embargo, la asociación tuvo los OR más altos de todos los encontrados: para aborto se obtuvo un OR ajustado de 14,6 y para preeclampsia precoz un OR ajustado de 6,02. Datos que se deberían tener en cuenta en la práctica clínica en este subgrupo de pacientes.

Las principales fortalezas de este estudio son el número de pacientes y el ajuste de los OR por factores de riesgo para resultados adversos como es la obesidad, principalmente. La asociación de los marcadores serológicos con malos resultados obstétricos está documentada, pero esta asociación de forma independiente para un sólo marcador tiene un VPP bajo para todas ellas. Por ejemplo en nuestra muestra, implicaría que sólo el 4,8% de las pacientes con una MoM PAPP-A por debajo del percentil 5 desarrollarían una preeclampsia, o el 9,4% un CIR. Esto implicaría someter a un gran número de pacientes a pruebas innecesarias por el elevado número de falsos positivos, lo que dificulta su introducción en las guías de práctica clínica habitual. Las líneas futuras de investigación apuntan a la combinación de varios marcadores, y de características maternas con índices Doppler, que

podrían mejorar el VPP en conjunto y permitir la elaboración calculadoras de riesgo para cada población.

Figura 1.- Diagrama de flujo de pacientes.

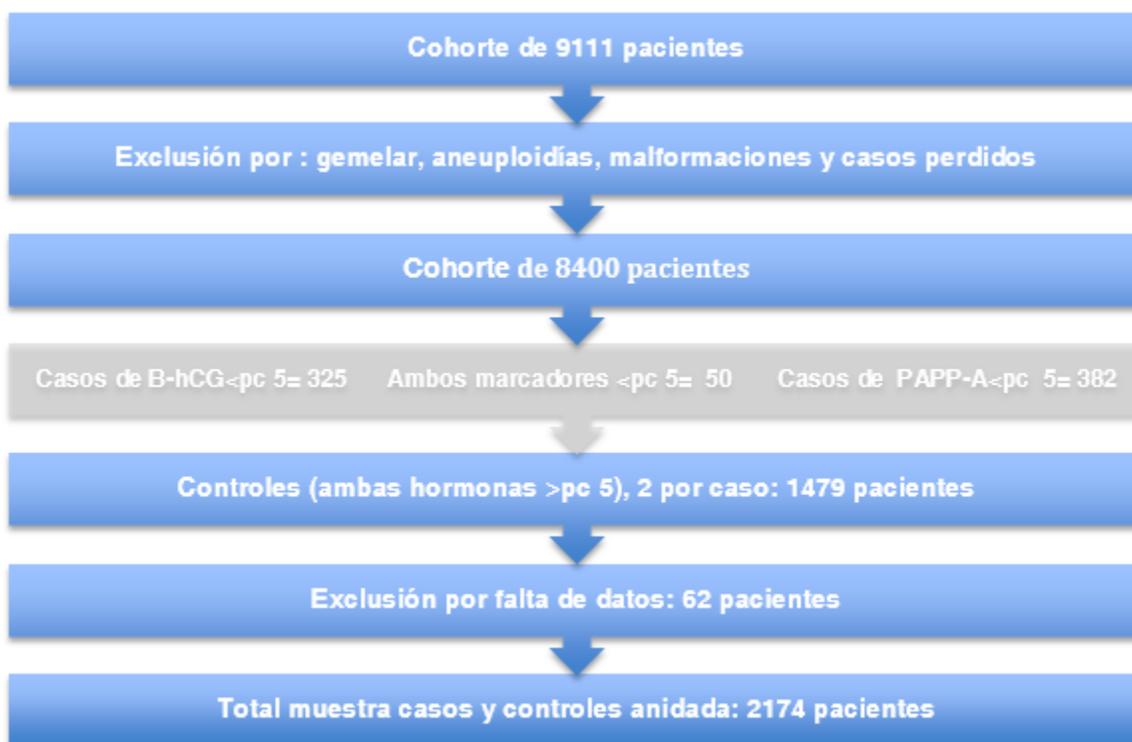


Tabla 1 - Datos demográficos de la muestra.

| CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO n=2174 | | |
|---|-------------|----------------------|
| Edad | Media 31 | (IC 30,8- 31,21) |
| Peso | Media 69,47 | (IC 68,82 - 70,12) |
| Talla | Media 162,8 | (IC 162,61 - 163,15) |
| IMC | Media 26,16 | (IC 25,93- 26,39) |
| Hábito tabáquico | 338 | (15,54%) |
| TRA | 68 | (3,1%) |
| Diabetes pregestacional | 32 | (1,5%) |
| Nulíparas | 1338 | (61,51%) |
| Raza caucásica | 2160 | (99,4%) |
| Otras razas | 14 | (0,7%) |

IMC: Índice de masa corporal; TRA: Técnica de reproducción asistida

Tabla 2 - Prevalencia de resultados adversos en la muestra.

| RESULTADOS ADVERSOS | n | % |
|--------------------------------------|-----|--------|
| Partos Pretérmino (< 37 Semanas) | 205 | 9,43 % |
| Diabetes Gestacional | 170 | 8 % |
| Macrosomía | 133 | 6,2 % |
| Crecimiento Intrauterino Restringido | 103 | 4,80 % |
| Pequeño Para La Edad Gestacional | 96 | 4,5 % |
| Preeclampsia | 51 | 2,4 % |
| Preeclampsia Precoz | 25 | 1,2 % |
| Preeclampsia Tardía | 26 | 1,2 % |
| Enfermedad Hipertensiva Gestacional | 49 | 2,2 % |
| Partos Prematuros (<34 Semanas) | 47 | 2,2 % |
| Abortos (Éxito < Semana 24) | 24 | 1,1 % |
| Éxito > 24 Semanas | 10 | 0,5 % |
| DPNI | 12 | 0,6 % |
| Placenta Previa | 12 | 0,6 % |

DPNI: Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta.

Tabla 3 - Características y resultados de pacientes obesas vs no obesas del total de la muestra (N=2121).

| CARACTERÍSTICAS Y RESULTADO | OBESAS (n=432) | NO OBESAS (n=1689) | p |
|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-------|
| EDAD (media) | 31,04 | 30,86 | 0,4 |
| TABAQUISMO | 72 (16%) | 257 (15,2%) | 0,4 |
| RAZA CAUCÁSICA | 431 (99,7%) | 1676 (99,2%) | 0,39 |
| TRA | 11 (2,5%) | 56 (3,3%) | 0,41 |
| DIABETES PREGESTACIONAL | 12 (2,7%) | 19 (1,1%) | 0,011 |
| NULÍPARAS | 245 (56%) | 1061 (62,8%) | 0,01 |
| PREECLAMPSIA | 19 (4,3%) | 32 (1,89%) | 0,04 |
| CIR | 16 (3,7%) | 84 (4,9%) | 0,17 |
| PARTO PRETÉRMINO | 45 (10,4%) | 153 (9,05%) | 0,2 |
| DPPNI | 1 (0,2%) | 10 (0,5%) | 0,31 |

| | | | |
|----------------------|------------|------------|------|
| MACROSOMÍA | 46 (10,6%) | 84 (4,9%) | 0,00 |
| DIABETES GESTACIONAL | 60 (13,8%) | 109 (6,4%) | 0,00 |

Tabla 4 - Características demográficas asociadas a resultados adversos

| Característica Demográfica | Asociación con: | Odds Ratio (IC 95%) | p* |
|----------------------------|----------------------|---------------------|-------|
| Obesidad (IMC>30) | Diabetes gestacional | 3,13 (2,24 – 4,37) | 0,000 |
| | Preeclampsia | 2,4 (1,35- 4,30) | 0,000 |
| Edad >35 | Diabetes gestacional | 1,87 (1,35 – 2,59) | 0,000 |
| Tabaquismo | CIR | 2,75 (1,79 – 4,24) | 0,000 |
| | Parto Pretérmino | 0,57 (0,35 – 0,91) | 0,018 |
| TRA | Parto Prematuro | 3,85 (1,47– 10,06) | 0,001 |
| | Parto pretérmino | 2,82 (1,56- 5,09) | 0,003 |
| DG | Macrosomía | 2,63 (1,61- 4,29) | 0,000 |
| | EHG | 2,43 (1,12- 5,30) | 0,021 |

p*: Pearson Chi-Square; IMC: Índice de masa corporal; CIR: Crecimiento intrauterino retardado; EHG: Enfermedad hipertensiva gestacional; TRA: Técnica de reproducción asistida; DG: Diabetes gestacional; IC: intervalo de confianza.

Tabla 5 - Análisis estadístico de MoM PAPP-A y resultados adversos.

| RESULTADO PERINATAL ADVERSO | PAPP-A MoM < Pc5 n: 382 | PAPP-A MoM > Pc5 n: 1417 | Odds ratio (IC 95%) | P* | VPP % (IC 95%) | VPN % (IC 95%) |
|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|---------------------|-------|--------------------|--------------------|
| ABORTO | 9 | 9 | 5,66 (2 - 16,01) | 0,003 | 2,4 (1,2 - 4,4) | 99,6 (99,1 - 99,8) |
| PREECLAMPSIA | 18 | 20 | 3,53 (1,85 - 6,74) | 0,000 | 4,8 (3,1 - 7,5) | 98,6 (97,8 - 99,1) |
| Preeclampsia precoz | 10 | 9 | 4,29 (1,73 - 10,55) | 0,001 | 2,7 (1,5 - 4,9) | 99,4 (98,8 - 99,7) |
| Preeclampsia tardía | 8 | 11 | 2,79 (1,11 - 6,99) | 0,022 | 2,2 (1,1 - 4,2) | 99,2 (98,6 - 99,6) |
| CIR | 35 | 48 | 2,93 (1,86 - 4,62) | 0,000 | 9,4 (6,8 - 12,6) | 96,6 (95,4 - 97,4) |
| PEG | 28 | 49 | 2,24 (1,39 - 3,62) | 0,001 | 7,5 (5,2 - 10,6) | 96,5 (95,4 - 97,3) |
| PARTO PRETÉRMINO | 51 | 117 | 1,75 (1,23 - 2,49) | 0,002 | 13,7 (10,6 - 17,6) | 91,7 (90,1 - 93) |
| DIABETES GESTACIONAL | 41 | 101 | 1,57 (1,07 - 2,31) | 0,019 | 11,0 (8,2 - 14,5) | 92,7 (91,3 - 94,0) |
| EHG | 11 | 23 | 1,81 (0,88 - 3,76) | 0,192 | 2,9 (1,6 - 5,2) | 98,4 (97,6 - 98,9) |
| PARTO PREMATURO | 12 | 27 | 1,70 (0,86 - 3,4) | 0,125 | 3,2 (1,9 - 5,6) | 98,1 (97,2 - 98,7) |
| ÉXITUS INTRAÚTERO | 2 | 6 | 1,26 (0,25 - 6,27) | 0,777 | 0,5 (0,1 - 1,9) | 99,6 (99,1 - 99,8) |
| DPNI | 2 | 7 | 1,07 (0,22 - 5,15) | 0,937 | 0,5 (0,1 - 1,9) | 99,5 (99 - 99,8) |
| MACROSOMÍA | 16 | 93 | 0,63 (0,37 - 1,09) | 0,095 | 4,3 (2,7 - 6,9) | 93,4 (92 - 94,6) |
| PLACENTA PREVIA | 2 | 10 | 0,74 (0,16 - 3,41) | 0,703 | 0,5 (0,1 - 1,9) | 92,7 (91,3 - 94) |

*P: Pearson Chi-Square; Pc: Percentil; VPP: Valor predictivo positivo; VPN: Valor predictivo negativo; IC: Intervalo de confianza; CIR: Crecimiento intrauterino retardado; PEG: Pequeño para la edad gestacional; EHG: Enfermedad hipertensiva gestacional; DPNI: Desprendimiento de placenta normalmente inserta.

Tabla 6 - Resultados de MoM PAPP-A y resultados adversos tras regresión logística ajustando por edad materna, IMC, tabaquismo, diabetes pregestacional y técnicas de reproducción asistida

| RESULTADO PERINATAL ADVERSO | Odds ratio ajustado | P* | AUROC |
|-----------------------------|---------------------|-------|-------|
| ABORTO | 4,48 | 0,014 | 0,76 |
| PREECLAMPSIA | 3,342 | 0,000 | 0,72 |
| Preeclampsia precoz | 4,049 | 0,003 | 0,73 |
| Preeclampsia tardía | 2,581 | 0,045 | 0,76 |
| CIR | 3,09 | 0,000 | 0,68 |
| PEG | 2,296 | 0,001 | 0,59 |
| PARTO PRETÉRMINO | 1,698 | 0,004 | 0,60 |
| DIABETES GESTACIONAL | 1,58 | 0,023 | 0,716 |

*P: Pearson Chi-Square; CIR: crecimiento intrauterino retardado; PEG: pequeño para la edad gestacional; AUROC: área bajo la curva

REFERENCIAS

- Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GJ, Hays LG, et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(6):3149-53.
- Odibo AO, Zhong Y, Goetzinger KR, Odibo L, Bick JL, Bower CR, et al. First-trimester placental protein 13, PAPP-A, uterine artery Doppler and maternal characteristics in the prediction of pre-eclampsia. *Placenta*. 2011;32(8):598-602.
- Bahado-Singh RO, Oz AU, Kingston JM, Shahabi S, Hsu CD, Cole L. The role of hyperglycosylated hCG in trophoblast invasion and the prediction of subsequent pre-eclampsia. *Prenat Diagn*. 2002;22(6):478-81.
- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(4):1446-51.
- Smith GC, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy-associated plasma protein a and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(4):1762-7.
- Bautista-Castano I, Aleman-Perez N, Garcia-Salvador JJ, Gonzalez-Quesada A, Garcia-Hernandez JA, Serra-Majem L. [Prevalence of obesity in pregnant women of Canary Islands, Spain]. *Med Clin (Barc)*. 2011;136(11):478-80.
- Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev*. 2015;16(8):621-38.
- Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Blight C, Brock JA, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(10):918-49.

9. Lopez Soto A, Jódar Pérez MA, García Izquierdo O, Lorente Fernández M, López Pérez R, Martínez Uriarte J. Asociación de nivel bajo de PAPP-A en primer trimestre con resultados obstétricos adversos. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2016;81(4):6.
 10. Yogev, Chen, Hod, Coustan, Oats, McIntyre, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) study: preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;202(3):255 e1-7.
 11. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Capece A, Arduini D. First-trimester placental volume and vascularization measured by 3-dimensional power Doppler sonography in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein A levels. *J Ultrasound Med.* 2009;28(12):1615-22.
 12. Wells G, Bleicher K, Han X, McShane M, Chan YF, Bartlett A, et al. Maternal Diabetes, Large-for-Gestational-Age Births, and First Trimester Pregnancy-Associated Plasma Protein-A. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(6):2372-9.
 13. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otigbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2005;25(10):949-53.
 14. Syngelaki A, Kotecha R, Pastides A, Wright A, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of placentation in screening for gestational diabetes mellitus. *Metabolism.* 2015;64(11):1485-9.
 15. Cheuk QK, Lo TK, Wong SF, Lee CP. Association between pregnancy-associated plasma protein-A levels in the first trimester and gestational diabetes mellitus in Chinese women. *Hong Kong Med J.* 2015.
 16. Krantz D, Hallahan T, Janik D, Carmichael J. Maternal Serum Screening Markers and Adverse Outcome: A New Perspective. *J Clin Med.* 2014;3(3):693-712.
-

Trabajos Originales

Propiedades psicométricas de una escala de Percepción Materna del Vínculo Prenatal Paterno.

Gonzalo Guzmán-Salas.^{1,2,3 a}

Yolanda Contreras-García.^{1,2b}

Cristhian Pérez-Villalobos.^{1,4,c}

Camilo Manríquez -Vidal.^{1,2,d}

1 Universidad de Concepción. Facultad de Medicina

2 Dpto. de Obstetricia y Puericultura

3 Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital de Santa Cruz

4 Dpto. de Educación Médica

a Matrona, Magister en Salud Sexual y Reproductiva

b Matrona. PhD©, Mg, Especialista en Perinatología, Prof. Asociada

c Psicólogo. PhD©, Mg, Prof. Asociado

d Ingeniero en Estadística. Colaborador Docente

RESUMEN

Antecedentes: La incorporación del hombre al proceso reproductivo, haciéndose parte de éste, es una posibilidad para mejorar los resultados a largo plazo en las tareas de crianza y en el desarrollo general del niño(a). Crear un instrumento que permita medir la vinculación de manera temprana puede ser una estrategia que optimice recursos y equilibre roles parentales en ambos progenitores. **Objetivo:** Evaluar las propiedades psicométricas de la escala Percepción materna del Vínculo afectivo prenatal paterno (PeMViPP). **Material y método:** Estudio cuantitativo, observacional, de validación de cuestionario. Se diseñó la escala PeMViPP, en base a la evidencia científica, con 13 preguntas y tres factores: "Interacción directa con el hijo", "Apoyo y contención"; y "Auto-análisis y corrección del patrón de conducta" con respuestas tipo likert. Se resguardaron aspectos éticos con la aprobación de comité. La muestra fue de tipo aleatorio simple, correspondió a 240 mujeres puérperas atendidas en una maternidad del sistema público chileno. Se aplicaron pruebas de validación de contenido, de constructo y de criterio, junto a la medición de la confiabilidad.

Resultados y conclusiones: mediante Análisis Factorial Exploratorio se identificaron 10 ítems y un solo factor denominado Percepción de vínculo prenatal paterno. Con una adecuada confiabilidad interna $\alpha=0.90$. Se identificó que una variable materna influye en la percepción de este vínculo, correspondiendo al embarazo planificado con un p valor $< 0,0001$. La escala PeMViPP, posee adecuadas propiedades psicométricas para evaluar esta relación prenatal vincular con el progenitor. Este estudio genera una escala chilena validada para futuras investigaciones en vinculación paterna temprana.

Palabras clave: validación, vínculo afectivo, paternidad.

Abstract

Background: The incorporation of the male parent into the reproductive process, becoming part of it, is a possibility to improve the long-term results in the tasks of parenting and overall development of the child. Creating an instrument to measure early bonding can be a strategy that optimizes resources and balances parental roles

in both parents. Objective: To evaluate the psychometric properties of the scale Maternal Perception of the Prenatal Paternal Bonding (MPePPB). Material and method: Quantitative, observational, questionnaire validation study. The scale MPePPB, based on scientific evidence, is designed with 13 questions and three factors: "Direct interaction with the child", "Support and containment"; and "Self-analysis and correction of behavior pattern" with likert responses. Ethical committee approval. The sample was that of simple random type, corresponding to 240 puerperal women attended in a maternity of the Chilean public system. Validation tests of content, construct and criteria, together with the measurement of reliability were applied

Results and conclusions: 10 Factors and a single factor called Perception of paternal prenatal bonding were identified through Exploratory Factor Analysis. With an adequate internal reliability $\alpha = 0.90$. It was identified that a maternal variable influences the perception of this bonding, corresponding to the planned pregnancy p value < 0.0001 . The MPePPB scale has adequate psychometric properties to evaluate this prenatal relationship with the parent. This study generates a validated Chilean scale for future research in early paternal bonding.

Keywords: validation, bonding, parenting

INTRODUCCIÓN

El sistema público chileno en conjunto con los Ministerios de Salud y Desarrollo Social, a través de la política Chile Crece Contigo, incorpora la figura paterna en forma activa en los controles prenatales, talleres, presencia en el parto y crianza temprana, a partir del año 2008(1). La participación de padres chilenos en el embarazo, representada en la asistencia a la totalidad de los controles prenatales es de 22,2% (percepción femenina) y 29,5% (percepción masculina); y en la asistencia "solo algunos" de los controles prenatales las cifras van entre el 49,8% (percepción femenina) al 56,2 (percepción masculina), lo que arroja que el 72% de los padres asistió a lo menos a un control prenatal(2). A su vez, existen corrientes de investigación que fijan su mirada en la figura paterna en la formación de los hijos a edades tempranas, incluso desde el embarazo, la importancia de su presencia en la educación y las repercusiones que tendrá a futuro esta relación en el hijo (3-7).

La relación padre-feto, se produce principalmente por las expectativas que tienen sobre el bebé y los procesos imaginativos que surgen a raíz del evento embarazo. Una participación activa, desde el comienzo de la gestación, por parte del padre está relacionado con una mejor adaptación al "rol de padre" una vez ocurrido el parto(9-18).

El presente estudio evalúa las propiedades psicométricas de la escala Percepción Materna del Vínculo Prenatal Paterno, en una población de madres chilenas atendidas en el sistema público sanitario durante los años 2015-2016.

Material y método

Estudio cuantitativo, observacional, transversal, de alcance correlacional y de tipo psicométrico. La muestra estuvo conformada por 240 mujeres puerperas atendidas en una maternidad del sistema sanitario público chileno entre los meses de octubre del año 2015 y marzo del año 2016. Los criterios de exclusión fueron: edades maternas extremas, malformación congénita incompatible con la vida y patología psiquiátrica de uno de los progenitores. La investigación constó con la aprobación del comité de ética. Se construyó una escala de Percepción Materna del Vínculo Prenatal Materno, en base a la evidencia científica, que consideró la medición de tres factores: "Interacción directa con el hijo", "Apoyo y contención"; y "Auto-análisis y corrección del patrón de conducta", con 13 preguntas con respuesta tipo Likert que considera 5 posibles respuestas que tienen como opción: "Nunca con puntaje de 1 hasta Siempre con puntaje de 5" (Anexo Escala)(2,8,11,12,13,18,19,22).

Se consideraron variables biosociodemográficas y relacionales de las mujeres con el progenitor de su hijo(a) y antecedentes perinatales.

Los datos fueron digitados a una planilla Excel, y el análisis se realizó en el software SPSS versión 19 y STATA SE versión 11.0. El análisis descriptivo para las variables cuantitativas se presentan en medias, desviación estándar (DE), mínimo y máximo. Mientras que las variables cualitativas se presentan en frecuencias absolutas y porcentuales. En relación al análisis psicométrico de la escala creada, se realizó una validación de contenido mediante el juicio de experto. Para la validez de constructo se aplicó un Análisis Factorial Exploratorio (AFE). Previo al AFE se determinó si los ítems estaban suficientemente interrelacionados con las pruebas de Esfericidad de

Bartlett, y Kaiser Mayer Olkin (KMO). Se emplearon tres métodos para definir número de factores: Regla de Kaiser, Gráfico de Sedimentación, y Análisis Paralelo de Horn, de acuerdo al tipo de instrumento en estudio. Para la extracción de factores se empleó el método de Ejes Principales con rotación oblicua Oblimin directo. Posteriormente, se evaluó la consistencia interna de los factores identificados, con el coeficiente de confiabilidad alfa de Cronbach y la capacidad discriminativa de los ítems mediante la correlación de Pearson entre cada ítem y el total corregido, además del cálculo del coeficiente de Spearman Brown en el test de división en mitades. Finalmente para la validez de criterio se aplicó correlación de Spearman y prueba de Mann Whitney para cinco variables que pudieran estar influenciando dicha percepción materna, que correspondieron a: edad, escolaridad, tiempo de relación de pareja, paridad y embarazo planificado.

Resultados

Antecedentes generales: Se trata de madres púrpas recientes con una edad promedio de 28,08 años. Su nivel educacional se concentró en la enseñanza media en un 60% (n=144). El número de hijos en un 43,75% de la muestra fue de 2 (contabilizando el RN actual) y para un 34,17% éste fue su primer embarazo. La presencia de patologías crónicas está en un 15% de la muestra, siendo el hipertiroidismo la patología más frecuente con un 6,25% (n=15).

Los padres presentan en promedio una edad de 31,39 años. Su nivel de estudio se concentró en la enseñanza media con un 59,58% (n=143). La presencia de patologías crónicas en ellos fue de un 8,75%, siendo la hipertensión arterial (HTA) la patología más frecuente con un 2,92% (n=7)

El tiempo de relación en pareja, sin considerar el nombre de esta relación identifica que el 55,83% de estas mujeres poseían una relación de más de 5 años y solo el 5% tenía una relación de pareja menor a un año. La convivencia bajo el mismo techo estuvo presente en un 81,25%. Para revisar caracterización de la muestra, ver tabla n°1.

Respecto de los antecedentes perinatales se puede observar que un 64,58% (n= 155) son mujeres sin riesgo. En aquellas mujeres que cursaron con una patología propia de la gestación, el 10,83% (n= 26) tuvieron el diagnóstico de Diabetes Gestacional compensada con dieta. Un 61,25% afirmó que el embarazo fue planificado. En cuanto al tipo de parto,

predominó la cesárea con un 52,5%, (n= 126), predominando la cesárea electiva; mientras que el parto vía vaginal, estuvo presente en un 47,08 % (n= 113). Un 82,01% (n= 196) de los recién nacidos no presentaron patología y un 90,84% (n= 217) de ellos no requirieron hospitalización. Ver tabla n°2

Evaluación psicométrica del instrumento: La validez de contenido se realizó mediante la evaluación de juicio de experto, elaborando un documento que permitió evaluar la equivalencia semántica, constructo o dimensión en la cultural chilena, y su validación de contenido propiamente tal. Al evaluar el acuerdo inter jueces, considerando todas las respuestas, se obtuvo un Kappa combinado de 0,114 que sería considerado leve (Landis & Koch, 1977)(23).

Antes de concluir con la recogida de datos totales se realizó una prueba preliminar con 98 encuestas, que permitió reconocer que en el tercer factor "análisis y corrección de conducta" arrojó un alfa de Cronbach de 0,347, en donde la pregunta 8 es la que disminuía directamente este resultado al carecer de relación con la puntuación global. Por lo que se decide eliminarla dentro de la escala propuesta.

A continuación con las 240 encuestas realizadas como primer paso de la validez de constructo se realiza el Análisis Factorial Exploratorio (AFE), se evaluó su pertinencia, considerando los 12 ítems. Para ello se calculó el estadístico de adecuación muestral Kaiser-Meyer-Olkin (KMO), que fue de 0,875 y la prueba de esfericidad de Bartlett, que fue estadísticamente significativa, χ^2 (Chi-square)= 1415,765;p0,0001. Ambos resultados indicaron el AFE como pertinente.

El siguiente paso implicó estimar el número de factores, aplicando el criterio de Kaiser-Guttman indicó la existencia de un factor con valores propios mayores a 5,07 (autovalores) explicando 82.51% de la varianza total de los ítems. El análisis paralelo de Horn, en base a 1000 muestras aleatorias, coincidió con la existencia de un factor con valores propios (4,60, 5,07, 0,47) por sobre los valores propios presentados por 95% de las muestras aleatorias. Ante el acuerdo entre factores, el tercer paso fue calcular la matriz de configuración rotada, mediante rotación oblicua Oblimin, reconociendo en la distribución de los ítems una estructura de 1 factor. En esta etapa, 2 de los 12 ítems (ítems 12 y 13) presentaron coeficiente bajo 0,30, el valor mínimo para considerar una carga factorial como estadísticamente significativa. Una vez configurada la matriz rotada, se aplicó nuevamente el

análisis anterior, eliminando en cada una de la pregunta de cargas más bajas, comenzando con la pregunta 12 y posteriormente eliminando la pregunta 13.

Finalmente al repetir el análisis con 10 ítems, se identificó sólo un factor. Al configurar nuevamente la matriz rotada, el ítem 9 arrojó un valor negativo, como era de esperar, puesto que en la formulación del instrumento esta pregunta debe ser invertida para su análisis. (ver tabla n° 3). Se realiza el estadístico de adecuación muestral Kaiser-Meyer-Olkin (KMO), que fue en esta ocasión de 0,893 y la prueba de esfericidad de Bartlett, que fue estadísticamente significativa, $\chi^2(\text{Chi-square})=1317,7232$; $p=0,0001$. Ambos resultados indicaron el AFE como pertinente. Nuevamente se estimó el número de factores, empleando tres criterios: Kaiser-Guttman o de raíz latente, Análisis Paralelo de Horn y Gráfico de Sedimentación. El primer criterio de Kaiser-Guttman indicó la existencia de un factor con valores propios mayores a 5,05 (autovalores) explicando 92,23% de la varianza total de los ítems. El análisis paralelo de Horn, en base a 1000 muestras aleatorias, coincidió con la existencia de un factor con valores propios (4,78, 5,05, 0,27) por sobre los valores propios presentados por 95% de las muestras aleatorias. (ver Figura 1).

Al evaluar la confiabilidad, el coeficiente de Cronbach resultó un $\alpha=0,901$, para el factor Percepción del Vínculo Prenatal Paterno, con capacidad discriminativa entre los ítems y el total corregido en la escala, entre el $r=0,58$ (ítem 4) y $r=0,76$ (ítem 5): el detalle del comportamiento de por ítem de este indicador se observa en la tabla n° 4

Para evaluar la validez de criterio, se aplicó correlación y la prueba no paramétrica de Mann Whitney entre los puntajes de la Escala de Percepción materna del vínculo prenatal paterno “con cinco variables: Edad, nivel educacional, paridez, tiempo de relación de pareja y embarazo planificado, frente al factor evaluado (vínculo prenatal paterno percibido por la madre).

Para evaluar la relación con la edad de la madre que entregó su percepción de vínculo, se empleó el coeficiente de correlación de Spearman. Observando que no existe relación estadísticamente significativa entre esta variable con el factor evaluado con un p valor de 0,96.

Posteriormente para comparar el puntaje promedio de la escala mencionada con las otras cuatro variables: paridad, escolaridad, tiempo de relación de pareja y la condición de embarazo

planificado, se aplicó el estadístico de Mann Whitney, observando que la variable Embarazo planificado influye en el puntaje promedio del factor con un p valor $<0,0001$. Ver tabla n°5.

DISCUSION

El grupo en el cual se aplicó la escala, se trata de un grupo de mujeres puérperas sanas en general, con una edad promedio de 28 años, una relación de pareja estable en su mayoría ya que sobre el 80% convive con su pareja. Se trata de un embarazo planificado por sobre el 60% y sin patología grave de su recién nacido.

El comportamiento de la población frente a la escala creada, permite deducir que no se percibe el apego paterno en el embarazo bajo los tres factores planteados. “Interacción directa con el hijo”, “Apoyo y contención” y “Auto-análisis y corrección del patrón de conducta”. Siendo este último, el factor que desaparece por completo. Al analizar las razones de esta falta de relación, pudiera deberse a que en las mujeres no logran identificar que el comportamiento del padre del progenitor de su hijo incida en el comportamiento de padre de este último.

Las preguntas número 12 y 13, que evaluaban cambios conductuales en el progenitor (evitar el consumo de alcohol y tabaco), no mostró relación significativa para ser incluidas. Éste era un resultado esperado, puesto que el cese de hábitos no está relacionado con el compromiso del padre con su hijo, si no que con otros factores como el círculo social, el deseo o motivación de dejarlo, que la hace más bien una pregunta muy personal y subjetiva. Por otra parte, apuntarían a factores de riesgo fuera del factor global, pero sin suficiente relación entre ellos para constituir un factor adicional, por lo que quedan fuera del instrumento, y hace, eventualmente necesario generar medidas independientes y adicionales de “factores de riesgo”.

Por su parte, la exclusión del ítem 8 puede deberse a que incluye elementos de la historia vital del padre, lo que genera un factor confundente que lo aleja del constructo medido, el vínculo con la madre.

El resto de las preguntas de instrumento contaron con valores altos para relacionarlos entre sí, exceptuando la pregunta número 9, “Me sentí angustiada y/o estresada durante el embarazo por tener problemas con mi pareja.” Que cuenta con valores negativos, esta direccionalidad en la pregunta señalada estaba previamente consignado, es por esta

razón que al invertir los valores se hace parte de los ítems sin dificultad.

Escala de Percepción Materna del Vínculo Prenatal Paterno (PeMViPP)*

| | |
|---|--|
| Clasificación por dimensiones de variables. 1.- Interacción directa con el hijo : I 2.- Apoyo y contención : A 3.- Análisis y corrección del patrón de conducta : C | Clasificación de la puntuación 1.- Proporcional : P 2.- Inversamente proporcional : I |
|---|--|

| Marque con una "X" solo una de las alternativas que usted considere adecuada | | | | Nunca | Casi nunca | Algunas veces | Casi siempre | Siempre |
|---|---|------|--|-------|------------|---------------|--------------|---------|
| A | P | 1.- | Mi pareja me ayudo en las labores del hogar en el periodo de embarazo | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| A | P | 2.- | Mi pareja me acompaño en los controles de embarazo ² | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| I | P | 3.- | Mi pareja leyó la agenda de la mujer para informarse del crecimiento de nuestro hijo ³ | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| I | P | 4.- | Mi pareja estuvo presente en los exámenes ecográficos en el embarazo ^{1,4} | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| I | P | 5.- | En el embarazo, mi pareja me comentaba como él se imaginaba que sería nuestro hijo/a al nacer. ¹ | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| I | P | 6.- | Mi pareja acarició mi vientre en el embarazo ¹ | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| A | P | 7.- | Sentí que en el embarazo mi pareja se puso en mi lugar cuanto tuve problemas emocionales y me contuvo ⁵ | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| C | P | 8.- | Mi pareja me comento que quería imitar o corregir las actitudes que su padre había tenido con él cuando era niño | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| A | I | 9.- | Me sentí angustiada y/o estresada durante el embarazo por tener problemas con mi pareja ^{6,7} | 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| A | P | 10.- | Mi pareja demostró preocupación en el embarazo por mi asistencia a los controles, uso de medicamentos, cuidados de alimentación, frecuentar lugares saludables y/o libres de humo de tabaco ^{5,8} . | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| I | P | 11.- | Utilizamos en conjunto con mi pareja el material entregado en los controles prenatales (CD de relajación, Guía para padres, Guía del embarazo) ² | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| Responder las siguientes preguntas solo si su pareja presentaba hábitos alcohólico y/o tabáquico previo al embarazo | | | | | | | | |
| C | I | 12.- | Mi pareja presento eventos de abuso de alcohol en el embarazo ²² | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| C | I | 13.- | Mi pareja fumó cerca o junto a mí en el embarazo ²² | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

*Elaboración propia

Tabla N°1. Perfil Biosociodemográfico de la muestra en estudio (n=240)

| Variable | | |
|--|--------------------------|------------------------|
| Antecedentes maternos | | |
| | Media (D.E.) años | Mínimo - Máximo |
| Edad | 28,08 (6,61) | 15-44 |
| | N° | % |
| Escolaridad | | |
| Enseñanza Básica | 35 | 14,58 |
| Enseñanza Media | 144 | 60 |
| Enseñanza Técnica superior | 26 | 10,83 |
| Enseñanza Universitaria | 35 | 14,58 |
| Patología Crónica | | |
| Sin patología | 204 | 85 |
| Diabetes Mellitus | 3 | 1,25 |
| Hipertensión arterial | 6 | 2,5 |
| Hipertiroidismo | 15 | 6,25 |
| Epilepsia | 2 | 0,83 |
| Otro | 10 | 4,17 |
| Antecedentes paternos | | |
| | Media (D.E.) años | Mínimo - Máximo |
| Edad | 31,39(7,73) | 15-60 |
| | N° | % |
| Escolaridad | | |
| Enseñanza Básica | 41 | 17,08 |
| Enseñanza Media | 143 | 59,58 |
| Enseñanza Técnica superior | 28 | 11,67 |
| Enseñanza Universitaria | 26 | 10,83 |
| No responde | 1 | 0,42 |
| Sin estudios | 1 | 0,42 |
| Patología Crónica | | |
| Sin patología | 219 | 91,25 |
| Diabetes Mellitus | 3 | 1,25 |
| Hipertensión arterial | 7 | 2,92 |
| Hipertiroidismo | 3 | 1,25 |
| Otro | 5 | 2,08 |
| No responde | 3 | 1,25 |
| Tiempo de relación de pareja (años) | | |
| Menos de 1 año | 12 | 5 |
| Entre 1 hasta 2 años | 38 | 15,83 |
| Desde 2 años 1 día y 5 años | 56 | 23,33 |
| Mayor a 5 años | 134 | 55,83 |
| Convivencia estable con el progenitor | | |
| Si | 195 | 81,25 |

| | | |
|----|----|-------|
| No | 45 | 18,75 |
|----|----|-------|

Tabla N°2. Descripción de los Antecedentes obstétricos y perinatales (n=240)

| Variable | N° | % |
|---|-----|-------|
| Paridad | | |
| 1 | 82 | 34,17 |
| 2 | 105 | 43,75 |
| 3 | 43 | 17,92 |
| 4 o mas | 10 | 4,17 |
| Planificación del embarazo | | |
| Si | 147 | 61,25 |
| No | 92 | 38,33 |
| No responde | 1 | 0,42 |
| Patología durante la gestación | | |
| Sin patologías | 155 | 64,58 |
| Diabetes Gestacional | 26 | 10,83 |
| Síndrome hipertensivo | 8 | 3,33 |
| Síntomas de parto prematuro | 7 | 2,92 |
| Colestasia Intrahepática | 3 | 1,25 |
| Otro | 41 | 17,08 |
| Tipo de parto | | |
| Vaginal | 113 | 47,08 |
| Vaginal con Fórceps | 1 | 0,42 |
| Cesárea electiva | 83 | 34,58 |
| Cesárea de urgencia | 43 | 17,92 |
| Patología del recién nacido(a) | | |
| Sin patología | 197 | 82,43 |
| Pequeño para la edad gestacional | 4 | 1,67 |
| Grande para la edad gestacional | 12 | 5,02 |
| Pre-termino | 3 | 1,26 |
| Patología Congénita diagnosticada en periodo prenatal | 4 | 1,67 |
| Otro | 19 | 7,95 |
| No consignado | 1 | 0,42 |
| Hospitalización del recién nacido | | |
| Si | 22 | 9,17 |
| No | 218 | 90,84 |

Tabla nº3: Matriz de configuración con Análisis de Ejes principales y rotación Oblicua Oblimin de la Escala de Percepción Materna del Vínculo prenatal Paterno” (10 ítems)

| Dimensión o factor | Preguntas que tributa a cada factor | Factor 1 | Comunalidad |
|---------------------------|---|-----------------|--------------------|
| 1 | P1 Mi pareja me ayudo en las labores del hogar en el periodo de embarazo. | 0.7031 | 0.5057 |
| | P2 Mi pareja me acompaño en los controles de embarazo | 0.6925 | 0.5205 |
| | P3 Mi pareja leyó la agenda de la mujer para informarse del crecimiento de nuestro hijo | 0.6419 | 0.5880 |
| | P4 Mi pareja estuvo presente en los exámenes ecográficos en el embarazo | 0.6195 | 0.6163 |
| | P5 En el embarazo, mi pareja me comentaba como él se imaginaba que sería nuestro hijo/a al nacer | 0.8107 | 0.3428 |
| | P6 Mi pareja acarició mi vientre en el embarazo | 0.8076 | 0.3428 |
| | P7 Sentí que en el embarazo mi pareja se puso en mi lugar cuanto tuve problemas emocionales y me contuvo | 0.7285 | 0.4694 |
| | P9 Mi pareja me comento que quería imitar o corregir las actitudes que su padre había tenido con él cuando era niño. | -0.5885 | 0.6537 |
| | P10 Mi pareja demostró preocupación en el embarazo por mi asistencia a los controles, uso de medicamentos, cuidados de alimentación, frecuentar lugares saludables y/o libres de humo de tabaco | 0.7693 | 0.4082 |
| | P11 Utilizamos en conjunto con mi pareja el material entregado en los controles prenatales (CD de relajación, Guía para padres, Guía del embarazo) | 0.7151 | 0.4887 |

Tabla nº 4: Alfa de Cronbach si se eliminan los elementos y capacidad discriminativa del factor Vínculo Afectivo Prenatal Paterno

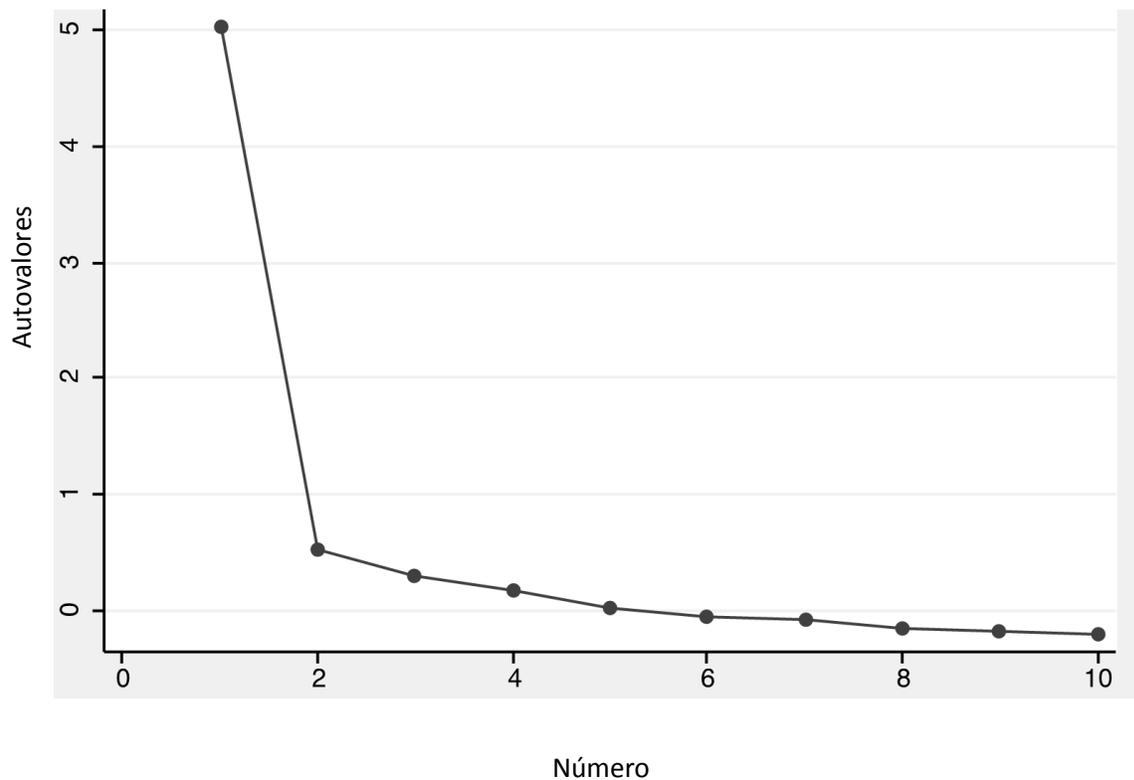
| Ítems | | Correlación ítem total | Alfa si se elimina el |
|-----------------------------------|--|------------------------|-----------------------|
| Dimensión | Preguntas | Corregido | Elemento |
| Vínculo afectivo prenatal paterno | 1 Mi pareja me ayudo en las labores del hogar en el periodo de embarazo. | 0.675 | 0.893 |
| | 2 Mi pareja me acompaño en los controles de embarazo | 0.666 | 0.893 |
| | 3 Mi pareja leyó la agenda de la mujer para informarse del crecimiento de nuestro hijo | 0.621 | 0.899 |
| | 4 Mi pareja estuvo presente en los exámenes ecográficos en el embarazo | 0.585 | 0.899 |
| | 5 En el embarazo, mi pareja me comentaba como él se imaginaba que sería nuestro hijo/a al nacer | 0.758 | 0.888 |
| | 6 Mi pareja acarició mi vientre en el embarazo | 0.740 | 0.891 |
| | 7 Sentí que en el embarazo mi pareja se puso en mi lugar cuanto tuve problemas emocionales y me contuvo | 0.663 | 0.894 |
| | 9 Mi pareja me comento que quería imitar o corregir las actitudes que su padre había tenido con él cuando era niño. | 0.594 | 0.898 |
| | 10 Mi pareja demostró preocupación en el embarazo por mi asistencia a los controles, uso de medicamentos, cuidados de alimentación, frecuentar lugares saludables y/o libres de humo de tabaco | 0.721 | 0.892 |

| | | | |
|--|---|-------|-------|
| | 11 Utilizamos en conjunto con mi pareja el material entregado en los controles prenatales (CD de relajación, Guía para padres, Guía del embarazo) | 0.691 | 0.892 |
|--|---|-------|-------|

Tabla nº5: Distribución de la relación entre variables predictoras y resultados de la Escala de Percepción Materna del Vínculo Prenatal Paterno.

| Variable | Percepción materna del vínculo prenatal paterno | | | | p-valor | Estadístico |
|---------------------------|---|-----|-------|-------|---------|-----------------|
| | Categoría | n | Media | DE | | |
| Paridad | Primípara | 82 | 39,51 | 8,14 | 0,9569 | Mann Whitney |
| | Múltipara | 158 | 39,18 | 8,24 | | |
| Escolaridad | ≤ 12 años | 179 | 39,27 | 8,05 | 0,692 | Mann Whitney |
| | >12 años | 61 | 39,36 | 8,65 | | |
| Tiempo relación de pareja | ≤ 2 años | 50 | 38,38 | 9,86 | 0,7839 | Mann Whitney |
| | >2 años | 190 | 39,53 | 7,7 | | |
| Embarazo Planificado | Si | 147 | 41,85 | 5,12 | <0,0001 | Mann Whitney |
| | No | 92 | 35,12 | 10,26 | | |

Figura 1: Gráfico de Sedimentación para la escala Percepción Materna del Vínculo Prenatal Paterno (10 ítems)



Al estudiar la razón de la unidimensionalidad donde se incluyen las dos dimensiones restantes “Interacción directa con el hijo” y “Apoyo y contención” que se agruparon finalmente en una dimensión renombrada “Vínculo Afectivo Prenatal paterno” se puede suponer que este comportamiento se debe a que en la población estudiada no hace diferencia entre los cuidados destinados a la pareja y los comportamientos enfocados a establecer un vínculo con el hijo in utero. La dimensión “Interacción directa con el hijo” que reúne las actitudes orientadas a la formación del vínculo afectivo del padre con él hijo in utero de manera directa hace relación a las caricias, los procesos imaginativos, exámenes ecográficos, información del desarrollo y material didáctico. La dimensión “Apoyo y contención” que involucra las actitudes del padre orientadas a apoyar y contener a la pareja va dirigida a situaciones como compartir las labores del hogar, asistencia a controles en pareja y evitar situaciones de conflicto con la pareja en el embarazo. Todas estas acciones estarían de algún modo afianzando ambos vínculos a la vez, con la mujer gestante y con el hijo por nacer (8,9,15).

En la validez de criterio, se pudo observar que la condición de embarazo planificado es una variable que influye en la percepción materna del factor estudiado. Situación que resulta relevante, para reconocerlo como un posible indicador de la misma relación de la madre no sólo con el progenitor de su hijo, sino con las posibilidades de una crianza compartida efectiva.

El hecho de identificar una dimensión y no tres como fue la sugerida en el inicio por parte de los autores, y aprobado por el juicio de expertos, se pudo reconocer la importancia de aplicar pruebas psicométricas a las escalas para verificar si cumplen con los niveles de valideces y confiabilidad esperados y es por ello que se propone como un instrumento válido para la población chilena que acude al sistema sanitario público, y que aporta un indicador concreto de la participación del progenitor a este período.

LIMITACIONES

Existen posibilidades de sesgo respecto de la percepción materna de este vínculo prenatal paterno, puesto que no sólo se reconoce el aspecto afectivo

vincular con el progenitor de su hijo, sino que también hay modelos familiares paternos propios de la mujer madre que inconscientemente compara o aspira.

Bibliografía

- 1.- Ministerio de Salud de Chile. Manual de atención personalizada en el proceso reproductivo, Programa Chile Crece Contigo (ChCC), año 2008.
- 2.- Aguayo, F., Kimelman, E. y Correa, P. Estudio sobre la Participación de los Padres en el Sistema Público de Salud de Chile. 2012. Informe Final. Chile: CulturaSalud/Ministerio de Salud.
- 3.- Fuller, N. Identidades masculinas. Varones de clase media en el Perú. Lima: 1997, Fondo Editorial de la Pontificia Universidad Católica del Perú.
- 4.- Cruzat C, Aracena M. Significado de la Paternidad en Adolescentes Varones del Sector Sur-Oriente de Santiago. *Psyche* [online]. 2006, vol.15, n.1, pp. 29-44. ISSN 0718-2228. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-22282006000100003>.
- 5.- López M, Molina R, Martínez R, Frutos M, Molina R. T, Figura del padre en relación a la crianza: pasado, presente y futuro. *Cultura de los Cuidados*, Edición digital 16, 32, 2012; Disponible en <http://dx.doi.org/10.7184/cuid.2012.32.02>
- 6.- Maldonado-Durán M, Lecannelier F. El padre en la etapa perinatal. *Perinatol Reprod Hum* 2008; 22: 145-154
- 7.- Commission on paternal involvement in pregnancy outcomes. Commission outlook: best and promising practices for improving research, policy and practice on paternal involvement in pregnancy outcomes. Washington dc: the joint center for political and economic studies; 2010.
- 8.- Piccinin C, Levandowski D, Gomes A, Lindenmeyer D, Lopes R. Expectativas e sentimentos de pais em relação ao bebê durante a gestação. *Estudos de Psicologia (Campinas)*, 2009 .26 (3), 373-382.
- 9.- Ramchandani PG, Domoney J, Sethna V, Psychogiou L, Vlachos H, Murray L. Do early father-infant interactions predict the onset of externalising behaviours in young children? findings from a longitudinal cohort study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012. ePub 20.7.12.
- 10.- Sarkadi A, Kristiansson R, Oberklaid F, Bremberg S. Fathers' involvement and children's developmental outcomes: a systematic review of longitudinal studies. *Acta Paediatr*. 2008 Feb; 97 (2):153-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-227.2007.00572.x>
- 11.- Mori-Quispe E, Contreras-Pulache H, Hinostroza-Camposano WD, Gil-Guevara E, Vallejos-Matos A, Chacón-Torrico H. Relación con la pareja en madres de neonatos con bajo peso al nacer. *Rev Peru epidemiol* 2013; 17(1) [4 pp.]
- 12.- Nettle D, Coall D, Dickins T. Birthweight and paternal involvement predict early reproduction in British, Women: evidence from the national child development study. *American Journal Of Biology*; 2010; 22(2):172-9.
- 13.- Ghosh J, Wilhelm M, Dunkel-Schetter C, Lombardi C, Ritz B. Paternal support and preterm birth, and the moderation of effects of chronic stress: a study in los angeles county mothers. *Arch Womens Ment Health*. 2010; 13:327-38
- 14.- Allen S, Daly K. The effects of father involvement: an updated research summary of the evidence. Guelph: father involvement research alliance; 2007
- 15.- Alio Ap, Kornosky JI, Mbah Ak, Marty Pj, Salihu Hm. The impact of paternal involvement on fetoinfant morbidity among whites, Blacks and hispanics. *Matern Child Health*. 2010; 14(5)
- 16.- Alio AP, Mbah AK, Grunsten RA, Salihu HM. Teenage Pregnancy and the Influence of Paternal Involvement on Fetal Outcomes. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. Dic; 2011 .24 (6):404-9.
- 17.- Grote N, Bridge J, Gavin A, Melville J, Iyengar S, Katon W. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight and intrauterine growth restriction. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(10):1012-24.
- 18.-Nogueira J; Rui Duarte Farias, Ferreira M.O Envolvimento do pai na gravidez/parto e a ligação emocional com o bebê. *Rev. Enf. Ref.* [periódico na Internet]. 2012; ser (8): 57-66.
- 19.-Brandão, Pereira S. Implicación emocional del padre con el bebé: Impacto de Parto Experience 2011. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10216/16151>
- 20.- Hildingsson I, Cederlof L, Widen S. Fathers' birth experience in relation to midwifery care. *Women Birth*. 2011. 24(3):129-136. doi:10.1016/j.wombi.2010.12.003.
- 21.- Garcés D, Martínez P. "Construcción y Validación de una escala para medir el Compromiso Paterno" [Tesis para optar el título de Licenciada en Psicología con mención en Psicología Clínica] Perú: Pontificia Universidad Católica del Perú,

Facultad de Letras y Ciencias Humanas,
Especialidad de Psicología. Año 2011

- 22.- Dupraz J, Graff V, Barasche J, et al. Tobacco and alcohol during pregnancy: prevalence and determinants in Geneva in 2008. *Swiss Medical Weekly Suiza*. 2013; 143:w13795
 - 23.- Cerda J. y Villarroel L. Evaluación de la concordancia inter-observador en la investigación pediátrica: Coeficiente de Kappa. *Rev. Chil Pediatr* 2008;79(1):54-58
 - 24.- Lafuente M^a Josefa . La escala EVAP (Evaluación de la Vinculación afectiva y la Adaptación Prenatal). Un estudio piloto. Dpto. de Psicología Evolutiva y de la Educación. Universidad de Valencia, Valencia, España. *Índex Enferm* v.17 n.2 Granada abr.-jun. 2008.
-

Trabajos Originales

Características antropométricas maternas y del lactante, correlacionado a la concentración proteica del calostro y leche madura: un estudio longitudinal.

Solange Valdivia L.^{1, a}, Astrid Bruno H.^{1, a}, María Romero S.^{1, b}

¹ Escuela Académico Profesional de Medicina Humana, Universidad Continental. Huancayo, Junín, Perú.

^a Estudiante de Medicina Humana.

^b Doctor en Salud Pública, Licenciada en Obstetricia, Docente de la Facultad de Medicina Humana.

RESUMEN

Objetivo: Determinar las características antropométricas maternas y del lactante correlacionados a la concentración proteica del calostro y la leche madura en el Hospital "El Carmen", Huancayo. **Método:** Estudio analítico, longitudinal, correlacional; **Muestra:** 35 (madres y lactantes), quienes cumplían criterios de selección. **Instrumento:** ficha de recolección de datos consignando las medidas antropométricas maternas, del lactante y resultados de concentración proteica del calostro y leche madura; medición de variables en dos fases (Al parto y cuarto mes post- parto). Se utilizó correlación R de Spearman, Pearson y regresión logística multivariada. **Resultados:** La mediana de edad de las madres fue de 20 años, el IMC promedio pre- gestacional fue 23,55, mediana pre- parto fue de 26,71, y cuarto mes post- parto fue de 24,42; En los lactantes el sexo predominante fue el femenino 54,29%, la mediana del peso al nacer fue 3.030 kg y a los 4 meses tuvieron un peso promedio de 6,580 kg. El análisis bivariado mostró significancia estadística entre la concentración de proteínas del calostro y peso al cuarto mes ($p=0.0119$) y la concentración de proteínas de leche madura con respecto a la talla del lactante al cuarto mes ($p=0.0041$). El análisis multivariado para el peso del recién nacido, tiene relación con el Índice de Masa Corporal Pre- gestacional ($p<0.011$), $R^2 :0.481$. **Conclusión:** Las características antropométricas de la madre y del lactante están correlacionados a la concentración proteica del calostro y leche madura **Palabras clave:** Índice de masa corporal, Recién nacido, Peso al nacer, Leche Materna, Proteínas.

ABSTRACT

Objective: To determine maternal and infant anthropometric characteristics correlated to protein concentration of colostrum and mature milk in the Hospital "El Carmen", Huancayo **Method:** analytical, correlational longitudinal study; **Shows:** 35 (mothers and infants) who met the selection criteria. **Instrument:** data collection sheet consigning maternal anthropometric measurements, infant and results of protein concentration of colostrum and mature milk; measurement variables in two phases (At childbirth and fourth month postpartum). Spearman correlation R, Pearson and multivariate logistic regression was used. **Results:** The median age of the mothers was 20 years, mean BMI was pre- gestational 23.55, median pre- delivery was 26.71, and fourth month postpartum was 24.42; In infants the predominant female sex was 54.29%, the median birth weight was 3,030 kg and at 4 months had an average weight of 6,580 kg. The bivariate analysis showed statistical significance between protein concentration of colostrum and fourth month weight ($p = 0.0119$) and the protein concentration of mature milk with respect to the size of the infant to four months ($p = 0.0041$). **Multivariate for birth weight,**

analysis is related to the gestational Body Mass Index Pre ($p < 0.011$), $R^2: 0.481$. Conclusion: The anthropometric characteristics of the mother and infant are correlated to protein concentration of colostrum and mature milk
Keywords: Body mass index, Newborn, Birth weight, Breast Milk, Proteins.

INTRODUCCIÓN

Los buenos hábitos alimenticios de la futura madre, la llevarán a un estado nutricional óptimo, (1) la lactancia materna exclusiva influiría, directamente en el estado nutricional y la salud del lactante.(2) La repercusión en el estado nutricional del lactante se debería a que las concentraciones de los componentes de leche humana se relacionan al estado nutricional materno. (3) (4)

La leche humana contiene macronutrientes como, carbohidratos con concentración de 7 g/100ml, grasas con 3,8 g/100ml y proteínas con 0,9 g/100 ml.(5); es un fluido dinámico y sus componentes varían en distintas circunstancias; la fracción más estable entre los macronutrientes es la proteica.(6)

El recién nacido crece lentamente en relación a otros mamíferos, debido a que la leche materna humana tiene menor tenor proteico (6), pero no menos importante, pues las proteínas tienen funciones biológicas, inmunológicas, fisiológicas e incluso bactericidas.(7)(8)

Las premisas anteriores conllevan a plantear como objetivo principal del presente, determinar si las características antropométricas maternas influyen en la concentración proteica del calostro y leche madura, y si esto tiene repercusión en el desarrollo nutricional del lactante.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio analítico, observacional, prospectivo y longitudinal. Primera fase: incluyó 55 madres, que cumplían con los criterios de selección, (madres sanas \geq de dieciocho años, primíparas, de parto eutócico) y de exclusión (muestra láctea insuficiente, hijos con asfixia y/o complicaciones neonatales y otros) que acudieron al Servicio de Parto del Hospital "El Carmen" Huancaayo.

Segunda fase: Fue al finalizar la etapa temprana de lactancia materna exclusiva, cuarto mes (9), se excluyeron 20 madres e hijos que no cumplían los criterios de selección para esta fase; se excluyeron tanto madre y lactante, trabajando finalmente con 35 unidades de análisis.

Las unidades de análisis fueron incluidas a través de un muestreo de tipo censal (octubre-diciembre)

teniendo como marco muestral el libro de partos del Hospital "El Carmen"; el cual fue revisado diariamente.

El instrumento de recolección de datos consignaba; De la madre: Edad, antropometría (peso, talla e IMC pre gestacional, pre parto y al cuarto mes post parto); Del lactante: sexo, antropometría (peso, talla al nacimiento y al cuarto mes); Leche materna concentración de proteínas (calostro y leche madura).

Se obtuvo la aprobación del protocolo y consentimiento informado por el Comité de Ética del Hospital Nacional Madre Niño "San Bartolomé". Las madres que participaron del estudio firmaron el consentimiento informado, el cual cumplía con los principios de Helsinki.

Recolección de datos antropométricos

De la madre, se utilizó una balanza con tallímetro calibrada marca Greetmed, para la medición de peso y talla en sala de parto y puerperio. A los cuatro meses post- parto, se hizo una visita domiciliaria, se acudió con los mismos instrumentos utilizados para la primera toma; las mediciones fueron realizadas por personal de salud entrenado según las recomendaciones del Manual del Antropometrista.(10)

Del lactante, se obtuvieron a partir de las tarjetas de crecimiento y desarrollo del niño; cuyos datos son rellenados en el hospital por personal entrenado y siguiendo la norma Técnica de salud para el control de crecimiento y desarrollo de la niña y el niño menor de 5 años. (11)

Recolección de la muestra láctea

La extracción de muestras se realizó en horas de la mañana (6:00-10:00) y con un espacio de 1 hora después de la última mamada, como una forma de unificar la muestra láctea tal como se realizó en estudios similares(12) Se realizó auto-extracción manual de 5 ml de leche materna según la guía de la OMS (13), tanto, para la recolección del calostro como de leche madura, se usaron envases estériles con tapa rosca de 50 ml, transportados en un cooler con cojines de hielo para la preservación de sus propiedades. Diariamente las muestras se llevaron al laboratorio de Bioquímica de la Universidad Continental, para el análisis bioquímico.

Análisis de la concentración proteica en la muestra láctea

Se realizó mediante espectrofotometría, se utilizó el reactivo para proteínas totales (Monlab). La identificación de proteínas se basa en la Reacción de Biuret; la cual consiste en la formación de un compuesto de color violeta, debido a la formación de un complejo de coordinación entre los iones Cu^{2+} y los pares de electrones no compartidos del nitrógeno que forma parte de los enlaces peptídicos presentando un máximo de absorción a 540 nm.

Para el análisis de las muestras lácteas, Se colocó 25 micro-litros de Muestra en el primer tubo de ensayo, en el segundo tubo se colocó 1ml de blanco, 1 ml del reactivo Patrón y 1 ml de Muestra; en el tercero se colocó 25 micro-litros de Patrón; utilizando micro-pipetas de 50 y 100 micro-litros. Seguidamente, se llevó a incubar por 5 minutos a 37°C en una estufa (Memmert). Posteriormente, se procedió a leer la absorbancia del Patrón y la muestra frente al Blanco del reactivo; producto del análisis en el espectrofotómetro en una cubeta a 1cm paso de luz. La absorbancia fue reemplazada en una fórmula establecida por el laboratorio del reactivo obteniendo las proteínas totales, que el rango en el calostro es 1 a 1.2 g/dl y en la leche madura es 0.7 a 0.9 g/dl. Se realizó el mismo procedimiento para ambas muestras lácteas (calostro y leche madura).

Análisis estadístico

Los datos se procesaron en el programa Microsoft Excel para Windows 2010, luego en el programa estadístico Stata versión 11,1 (StataCorp LP, College Station, TX, USA). Previa a la descripción de las variables cuantitativas se ejecutó la prueba de normalidad Shapiro Wilk, siendo descritas con las medidas de tendencia central y dispersión más adecuadas. Las variables categóricas fueron descritas con frecuencias y porcentajes.

Para la estadística analítica se trabajó con una significancia estadística del 95%. Para el análisis bivariado de la concentración proteica de proteínas (cuantitativa) según los parámetros antropométricos

de las madres (cuantitativas), parámetros antropométricos del lactante (cuantitativas); se utilizó la correlación de R de Pearson para variables de distribución normal y Spearman para variables de distribución anormal. Para el análisis multivariado se utilizó la regresión logística multivariada; obteniendo el valor p, los coeficientes y sus intervalos de confianza al 95% (IC95%). Se consideró estadísticamente significativo al valor $p < 0,05$.

RESULTADOS

La edad de las madres tuvo una mediana de 20 años; con respecto a los lactantes el 54,29% fueron de sexo femenino. La media del IMC pre-gestacional fue 22,81 es decir, normal y el peso de los recién nacidos tuvo un promedio de 2.960 kg, las demás características antropométricas son descritas en la Tabla N°1.

En el análisis bivariado, se correlacionaron variables antropométricas maternas con concentración de proteínas; concentración de proteínas y características antropométricas del lactante; por último, edad materna con proteínas lácteas y peso del RN. En la primera correlación no se encontró asociación estadísticamente significativa entre ninguna de las variables, ni tampoco de las correlaciones con la edad materna. Sin embargo, se encontró significancia estadística entre la concentración de proteínas del calostro con el peso del lactante al cuarto mes ($p=0.0119$); y la concentración de proteínas de leche madura con la talla del lactante al cuarto mes, ($p=0.0041$).

Al realizar el análisis multivariado para el peso del recién nacido, encontramos relación estadísticamente significativa con el Índice de Masa Corporal Pre-gestacional (-0.083 , $p < 0.011$), $R^2 : 0.481$; como se muestra en la Tabla N°3.

Tabla N°1: Características de las madres, lactantes y concentración de proteínas en las muestras lácteas

| Variable | Media | DE | Mediana | Rango |
|---|-------|------|---------|-------------|
| De la madre | | | | |
| Edad (años)* | 20,68 | 3,13 | 20,0 | 18-22 |
| Peso Materno pre-gestacional (Kg)* | 54,01 | 6,9 | 52 | 49-60 |
| Peso Materno pre-parto (Kg)* | 63,03 | 5,89 | 63 | 57,5-67,5 |
| Peso Materno 4to mes post-parto (Kg) | 57,76 | 6,4 | 58,6 | 52,3-61,9 |
| Talla antes del embarazo (mts) | 1,52 | 0,05 | 1,52 | 1,49-1,56 |
| Talla antes del parto (mts) | 1,52 | 0,05 | 1,52 | 1,49-1,55 |
| IMC pre-gestacional (kg/mt ²) * | 23,55 | 3,24 | 22,81 | 20,68-25,64 |
| IMC pre-parto (kg/mt ²) | 27,19 | 2,82 | 26,71 | 24,86-29 |
| IMC 4to mes post-parto (kg/mt ²) | 24,97 | 2,86 | 24,42 | 22,93-26,84 |
| Del lactante | | | | |
| Peso RN al nacer (Kg) | 2,96 | 0,39 | 3,03 | 2,73-3,2 |
| Peso Lactante al 4to mes (Kg)* | 6,58 | 0,58 | 6,69 | 6,23-7,01 |
| Talla RN al nacer (cm) | 48,56 | 2,27 | 49 | 48-50 |
| Talla lactante al 4to mes (cm) | 58,6 | 9,9 | 60 | 58,9-61,8 |
| De la concentración de Proteínas Totales | | | | |
| Calostro (g/dl) | 1,67 | 0,48 | 1,7 | 1,31-2 |
| Leche Madura (g/dl) | 0,73 | 0,37 | 0,72 | 0,38-0,95 |

*Variables de distribución anormal

La Tabla N°2 presenta el análisis bivariado de forma detallada.

| Variable | Concentración de proteínas en Calostro | | | | Concentración de proteínas en Leche Madura | | | |
|----------------------------------|--|-------------------|-----------|--|--|------------------|----------|---|
| | <2.5 g/dl | VN: 2.5 - 3.2g/dl | >3.2 g/dl | | <0.85 mg/dl | VN:0.85 - 1mg/dl | >1 mg/dl | |
| Edad materna | | | | p: 0.1789 Rho Spearman : - 0.2325 | | | | p: 0.9103 Rho Spearman: - 0.0198 |
| IMC pre-gestacional | | | | p: 0.5207 Rho Spearman : 0.1123 | | | | p: 0.0971 Rho Spearman: 0.2849 |
| Normal | 66.67 % | 100% | - | | 68.18% | 100% | 42.86 % | |
| Sobrepeso | 30.30 % | - | - | | 31.82% | - | 42.86 % | |
| Obeso | 3.03% | - | - | - | - | 14.29 % | | |
| IMC pre-parto* | | | | p: 0.9281 | | | | p: 0.4139 |
| Normal | 24.24 % | 50% | - | | 31.82% | 33.33% | - | |
| Sobrepeso | 63.64 % | 50% | - | | 68.18% | 66.67% | 42.86 % | |
| Obeso | 12.12 % | - | - | - | - | 57.14 % | | |
| IMC al 4to mes post-parto | | | | p: 0.4716 | | | | p: 0.2419 |

| | | | | | | | | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|---------|--------------|--|------------------------------------|-------------------------------------|---------|---|--|
| Normal | 54.55 % | 50% | - | Rho Spearman : -0.1258 | 63.64% | 66.67 % | 14.29 % | Rho Spearman: 0.2031 | |
| Sobrepeso | 39.39 % | 50% | - | | 36.36% | 33.33% | 57.14 % | | |
| Obeso | 6.06 % | - | - | | - | - | 28.57 % | | |
| Peso del lactante al 4to mes | | | | p: 0.0119 Rho Spearman : -0.4204 | | | | p: 0.9398 Rho Spearman: 0.0133 | |
| Normal | 100% | 100% | - | | 100% | 100% | 100% | | |
| Talla del lactante al 4to mes | | | | p: 0.0659 Rho Spearman : -0.3143 | | | | p: 0.0041 Rho Spearman: -0.4736 | |
| Variable | Peso del recién nacido | | | | | Peso del lactante al 4to mes | | | |
| | <1500g | <2500g | 2500 - 2999g | 3000 - 4000g | | Normal | | | |
| Edad materna | | | | | p: 0.4463 Rho Spearman : 0.1330 | | | p: 0.0012 Rho Spearman: 0.5262 | |
| IMC pre-gestacional | | | | | p: 0.448 Rho Spearman : -0.1326 | | | p: 0.9014 Rho Spearman: -0.0217 | |
| Normal | 100% | 66.67 % | 54.55% | 75% | | 68.57% | | | |
| Sobrepeso | - | 33.33 % | 36.36% | 25% | | 28.57% | | | |
| Obeso | - | - | 9.09% | - | | 2.86% | | | |
| IMC pre-parto* | | | | | p: 0.0679 | | | p: 0.1988 | |
| Normal | 100% | 66.67 % | 27.27% | 15% | | 25.71% | | | |
| Sobrepeso | - | 33.33 % | 63.64% | 75% | | 62.86% | | | |
| Obeso | - | - | 9.09% | 17% | | 11.43% | | | |
| IMC al 4to mes post-parto | | | | | p: 0.1252 Rho Spearman : 0.2642 | | | p: 0.4906 Rho Spearman: 0.1205 | |
| Normal | 100% | 100% | 54.55% | 45% | | 54.29% | | | |
| Sobrepeso | - | - | 36.36% | 50% | | 40% | | | |
| Obeso | - | - | 9.09% | 5% | | 5.71% | | | |

*Correlación de Pearson por ser variables de distribución normal.

VN: Valor normal

Tabla N°3: Regresión logística multivariada para el peso del recién nacido

| Peso del recién nacido | Coefficiente | p | IC 95% |
|-----------------------------------|--------------|--------------|-----------------|
| Edad materna | 0.003 | 0.864 | -0.043 - 0.514 |
| Peso de la madre pre parto | -0.042 | 0.449 | -0.155 – 0.07 |
| Peso de la madre post parto | 0.022 | 0.236 | -0.015 – 0.059 |
| Talla de la madre pre gestacional | -10.868 | 0.146 | -25,799 – 4.061 |
| Talla de la madre pre parto | 15.050 | 0.096 | -0.145 - -0.021 |
| IMC Pre gestacional | -0.083 | 0.011 | -0.145 - -0.021 |
| IMC Pre parto | 0.188 | 0.785 | -0.045 – 0.421 |
| Peso del padre | 0.043 | 0.577 | -0.027 – 0.036 |
| Talla del padre | -0.941 | 0.557 | -4.368 – 2.485 |

DISCUSIÓN

En la mitad de los países de la Región de las Américas, el 20% de los partos correspondieron a mujeres menores de 20 años; en el Perú hubo 59 embarazos anuales por cada 1000 mujeres de 15 a 19 años en el periodo de 2000-2005.(14) En nuestro estudio, las madres menores de 20 años representan el 48,57%, más del doble mencionado en la bibliografía, posiblemente por los criterios de selección, (primigesta), Sin embargo, la edad no es motivo de preocupación debido a que la composición de macronutrientes de la leche humana es uniforme entre etnias y edades(15); resultado que coincide con nuestros hallazgos.

El IMC pre-gestacional de las participantes, se encontraba dentro de los rangos normales en más de la mitad, una descripción similar se hizo en un estudio donde encontraron que 61% de las madres Iraníes se encontraba en rangos normales ($18,5 \leq \text{IMC} \leq 24,9$) antes del embarazo.(16)

Las madres antes del parto presentaron un IMC promedio de 27,19. La categoría más resaltante es el de las madres con sobrepeso (60,78%), podríamos atribuir las al crecimiento intrauterino del bebé y a los cambios fisiológicos propios del embarazo.

Respecto a los recién nacidos, el peso promedio fue 2.960 kg; en el Perú existen curvas estándares para el peso de los recién nacidos, considerando como normal el peso de 2.5 a 4.0 kg.(11) En este estudio más de la mitad de los recién nacidos, tuvieron un peso dentro de los rangos de normalidad, resaltando que se encuentran muy cercanos al percentil inferior; podría atribuirse al lugar de estudio;

ya que los recién nacidos a gran altitud, nacen con peso más bajo que los nacidos a nivel del mar.(17)

Los requerimientos de proteínas en el recién nacido representan la suma de las necesidades para el mantenimiento y el crecimiento que permiten el desarrollo de peso y talla del mismo, sin comprometer el equilibrio del medio interno ni sobrepasar la capacidad hepática y renal de excreción de metabolitos.(18) El calostro contiene 2 g de proteína por cada 100ml, este contiene mayor cantidad de proteínas en comparación a la leche madura ya que el recién nacido necesita estar más protegido por ser más vulnerable y por el tiempo de adaptabilidad.(19)(20) (21). La alimentación inadecuada del recién nacido por la mala calidad nutritiva del calostro, en el primer mes de vida, puede resultar en el crecimiento reducido, mayor riesgo de enfermedad y de muerte (22). En este estudio el promedio de concentración de proteínas en calostro fue 1.69 gr/dl, ligeramente disminuido en comparación a los rangos normales, pero influyente en el crecimiento y desarrollo de los niños del estudio. El Instituto Nacional de Nutrición de la República Bolivariana de Venezuela elaboró una tabla de composición de alimentos para la población, y describe el contenido de macronutrientes de la leche de mujeres sanas y con estado nutricional normal, con una concentración de proteínas de 1,1 g/dl.(23); muy por debajo de lo hallado en la población de estudio. Esto nos podría llevar a la inferencia de que la concentración proteica de la leche materna es independiente del estado nutricional de la madre, hipótesis con la que coincide este estudio, pero si, es modificada por otros factores que deberían ser tema de investigación.

En la leche materna la concentración de proteínas disminuye con el progreso de la lactancia, independientemente de las proteínas que consuma la madre; llegando a 0.9 g /100 ml de proteínas en leche madura.(24) El promedio de concentración de proteínas en este estudio fue de 0.73 g /100 ml, ligeramente disminuido; sin embargo estos valores mantienen en rangos normales los parámetros de crecimiento y desarrollo de los niños en estudio pero cercanos al percentil inferior. Un hallazgo encontrado en este estudio es la relación entre el peso del lactante al cuarto mes con las proteínas del calostro, un niño sano de cuatro meses de edad, de peso promedio y que crece normalmente, si se alimenta al pecho exclusivamente, recibirá de 700 a 850 ml de leche materna en un período de 24 horas (25); esta es la clara indicación que la madre produce suficiente leche, en cantidad y calidad, lo que nos permitiría deducir, que sucede lo mismo con el calostro. Es nuestra percepción que el peso ganado por el lactante a los cuatro meses está íntimamente ligado a la concentración de proteínas que se encuentran en el calostro, hipótesis motivo de posteriores investigaciones.

Encontramos una relación estrecha entre IMC materno pre- gestacional y peso del recién nacido, por lo que un adecuado estado nutricional de la madre antes de la concepción brindará al feto, los requerimientos adecuados para su crecimiento intraútero e influirá en el peso del recién nacido. Estos resultados son congruentes con otros estudios en los que también se evidencia la influencia del IMC pre-gestacional en el peso del recién nacido.(16)(26)

La relación entre proteínas de leche madura y talla del lactante al cuarto mes, es un hallazgo del presente estudio, del cual no se ha encontrado antecedentes. Siendo el primero que describe que las proteínas de la leche materna determinarían la talla del lactante. En Perú, la talla promedio es inferior a la de los habitantes de otros países latinoamericanos; en gran parte debido a factores genéticos y ambientales; en Huancayo y otras zonas de altura, este promedio es aún menor; y si nos remontamos a los primeros 6 meses de vida en el que la lactancia exclusiva constituye un componente fundamental para el desarrollo físico-mental para el futuro y analizamos los componentes que determinan el desarrollo físico, las proteínas tienen un rol protagonista; ya que intrínsecamente tienen una función estructural, a partir de lo cual podemos inferir y atribuir que si estás se encuentran en promedio por debajo de lo

establecido, la talla baja sería una manifestación de este nivel disminuido de proteínas en leche materna. Sin embargo, este ha sido solo un hallazgo que requiere de futuras investigaciones, en especial en zonas de altura; para aumentar la casuística y ver qué tanto influye este factor, ambiental, en las proteínas y en los otros macronutrientes de la leche materna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Unicef, Programa mundial de alimentos, Organización Panamericana de la Salud. Alimentación y nutrición del niño pequeño. Memoria de la reunión subregional de los países de mesoamérica. Únete Por La Niñez [Internet]. 2010;1-152. Available from: http://www.unicef.org/lac/Reunion_Nutricion_1_21_2011.pdf
2. Herrera H M, Machado L, Villalobos D. Nutrición en recién nacidos a término y en niños de 1 a 6 meses. Arch Venez Pueric Pediatr [Internet]. 2013;76(1):117-25. Available from: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_artext&pid=S0004-06492013000300007&lang=pt
3. De Acosta TÁ, Rossell-Pineda M, De Rodríguez IC, Valbuena E, Fuenmayor E. Macronutrientes en leche de madres desnutridas. Arch Latinoam Nutr. 2009;59(2):159-65.
4. Bruno-huamán A, Valdivia-lívano S, Mejía CR. Trabajos Originales Asociación de la densidad calórica de la leche materna según parámetros antropométricos de las madres y sus hijos. 2016;81(1):15-21.
5. Álvarez de Acosta T, Cluet de Rodríguez I, Rossell Pineda M, Valbuena E, Ugueto E, Acosta L. Macronutrientes en la leche madura de madres adolescentes y adultas. Arch Latinoam Nutr. 2013;63(1):46-52.
6. Díaz-Argüelles Ramírez-Corría V. Lactancia materna: Evaluación nutricional en el recién nacido. Rev Cubana Pediatr. 2005;77(2):0-0.
7. Sara Macías DM, Rodríguez S, Ronayne de Ferrer PA, Sara Macías DM. Leche materna: composición y factores condicionantes de la lactancia. Arch Argent Pediatr. 2006;104(5):423-30.
8. Morton J. Breastfeeding: A Guide for the Medical Profession. J Hum Lact [Internet]. 1990 Sep 1 [cited 2016 Jul 23];6(3):137-8. Available from: <http://jhl.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/08903344900600331>

9. Oribe M, Lertxundi A, Basterrechea M, Begiristain H, Santa Marina L, Villar M, et al. Prevalencia y factores asociados con la duración de la lactancia materna exclusiva durante los 6 primeros meses en la cohorte INMA de Guipúzcoa. *Gac Sanit* [Internet]. 2015 Jan [cited 2016 Jul 25];29(1):4–9. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213911114002143>
10. ENDES. Manual de la Antropometrista [Internet]. Lima; 2012 [cited 2016 Jul 25]. Available from: http://www.minsa.gob.pe/portalweb/02estadistica/encuestas_INEI/Bddatos/Documentos Metodologicos/Manuales/MANUAL DE LA ANTOPOMETRISTA 2012.pdf
11. MINSA. Norma Técnica de salud para el control de crecimiento y desarrollo de la niña y el niño menor de 5 años [Internet]. Lima; 2011 [cited 2016 Jul 25]. Available from: http://www.midis.gob.pe/dgsye/data1/files/enic/eje2/estudio-investigacion/NT_CRED_MINSA2011.pdf
12. Quinn EA, Diki Bista K, Childs G. Milk at altitude: Human milk macronutrient composition in a high-altitude adapted population of Tibetans. *Am J Phys Anthropol* [Internet]. 2016 Feb [cited 2016 Jul 24];159(2):233–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26397954>
13. Guía de Lactancia Materna. Extracción de la leche materna [Internet]. 2012 [cited 2016 Jul 25]. Available from: <https://guiadelactanciamaterna.wordpress.com/lactancia-materna/extraccion-de-la-leche-materna/>
14. OPS. Embarazo. In: Adolescent and Youth Regional Strategy and Plan of Action [Internet]. Washington D.C.; 2010 [cited 2016 Jul 23]. p. 14. Available from: www.paho.org
15. Ramos L. Embarazo y lactancia durante la adolescencia Embarazo y lactancia durante la adolescencia. *Rev Hosp Gral Dr M Gea González*. 5:55–8.
16. Nourbakhsh S, Ashrafzadeh S, Hafizi A, Naseh A. Associations between maternal anthropometric characteristics and infant birth weight in Iranian population. *SAGE Open Med* [Internet]. 2016;4(0). Available from: <http://smo.sagepub.com/lookup/doi/10.1177/2050312116646691>
17. Adolfo Guevara Velazco N, Villamonte-Calanche W, Estela Jerí-Palomino María. Valores Normales de peso al nacer a 3400 M de altura. *Rev Per Ginecol Obs*. 2011;57:139–43.
18. Fernández P. Alimentación Artificial del recién nacido. Chile; 2001.
19. UNICEF. La Leche Humana, Composición, Beneficios Y Comparación Con La Leche De Vaca. Chile; 1995.
20. Lu J, Wang X, Zhang W, Liu L, Pang X, Zhang S, et al. Comparative proteomics of milk fat globule membrane in different species reveals variations in lactation and nutrition. *Food Chem* [Internet]. 2016;196:665–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2016.04.020>
21. Sánchez López C. L., Hernández A., Rodríguez A. B., Rivero M., Barriga C., Cubero J.. Análisis del contenido en nitrógeno y proteínas de leche materna, día vs noche. *Nutr. Hosp*. [Internet]. 2011 Jun [cited 2017 Abr 03]; 26(3): 511-514. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112011000300012&lng=es.
22. Cabral RG, Chapman CE, Aragona KM, Clark E, Lunak M, Erickson PS. Predicting colostrum quality from performance in the previous lactation and environmental changes. *J Dairy Sci*. 2016;1–8.
23. INN. Tabla de composición de alimentos para uso práctico. Vol. 54. Caracas; 1999.
24. García R. Composición e inmunología de la leche humana. *Acta Pediátrica México*. 2011;32(4):223–30.
25. FAO. Nutrición Humana en el mundo en desarrollo. 2014.
26. Masud JL, Zárraga Y, Reyes AB, Reyes RÁ, Ortuño AD. Efecto del estado nutricional de la madre sobre el neonato. *Pediatría de México*. 2011;13(3):103–8.

Trabajos Originales

¿Mejora el estudio genético pre-implantacional la probabilidad de embarazo clínico en parejas sometidas a IVF/ICSI?; Revisión sistemática y meta análisis

Pamela Javiera Sanhueza G.¹, Juan Enrique Schwarze M.^{1,2}, Begoña Arguello², Sebastián Salinas², Ricardo Pommer²

¹ Departamento Clínico de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Santiago, Chile

² Unidad Medicina Reproductiva Clínica Monteblanco, Santiago, Chile

RESUMEN

Una de las principales causas de la falla de los ciclos de fecundación in vitro es la aneuploidía embrionaria.

OBJETIVO: determinar si las pruebas de tamizaje genético pre-implantacional favorece la posibilidad de embarazos.

MÉTODOS: Se realizó un revisión sistemática y meta-análisis. Buscamos en las bases PUBMED y EMBAS, estudios publicados entre 2006-2016, que compararan el número de embarazos en fecundación in vitro con y sin tamizaje genético preimplantacional. **RESULTADOS:** De los 115 artículos analizados, 4 cumplieron los criterios de selección. Evaluamos un total de 221 ciclos con tamizaje y 592 sin. No encontramos diferencias en la posibilidad de embarazo (RR 0.88; IC95% 0.71-1.10; p=0.28). Al hacer análisis por subgrupo de técnica de tamizaje, encontramos que el uso de hibridación fluorescente in situ se asoció a una disminución en la posibilidad de embarazo (3 estudios, RR 0.53; IC95% 0.36-0.77; p=0.0009); mientras que el uso de hibridación genómica comparativa se asoció a un aumento (1 estudio, RR 1.58; IC 95% 1.24-2.00; p<0.001). **CONCLUSION:** La eficacia de las pruebas de tamizaje genéticos son dependientes de la técnica, por lo que se debería favorecer el uso de hibridación genómica comparativa.

ABSTRACT

Probably, the main cause in IVF failure is the transfer of aneuploid embryos. **OBJECT:** To determine if the use of preimplantational genetic screening improves the pregnancy rate in IVF cycles, compared to regular IVF.

METHODS: We performed a systematic review and meta-analysis, searching in PUBMED and EMBASE databases studies published between 2006-2016, comparing the pregnancy rates in women undergoing IVF with PGS with that of women undergoing IVF only. **RESULTS:** Of the 115 articles found, 4 met the selection criteria, with a total of 734 women between 33 and 41 years: 221 with PGS and 592 controls. We found no association between the use of PGS and pregnancy (RR 0.88, 95% CI 0.71-1.10, p = 0.28). However, we performed a subgroup analysis by technique of PGS, and found that fluorescent in situ hybridization was associated with a diminished risk of pregnancy (3 studies; (RR 0.53; 95% CI 0.36-0.77; p = 0.0009), whereas comparative genomic hybridization was associated with an increase (1 study, RR 1.58, CI95% 1,24-2.00, p<0.001). **CONCLUSION:** The effectivity of PGS is determined by the technique for PGS; therefore, only comparative genomic hybridization should be offered.

INTRODUCCIÓN

En 1978 nació el primer recién nacido producto de fecundación in vitro (FIV) (1). Treintaiocho años han pasado de ese evento, y a pesar de todos los avances que se han conseguido, en la mayor parte de los ciclos de FIV no logran obtener un embarazo clínico. Probablemente, una de las principales causas es la alteración cromosómicas en los embriones transferidos (2) (3).

La frecuencia de las alteraciones cromosómicas en los embriones aumenta según progresa la edad de la mujer, por lo que para una mujer a los 40 años no es inusual que la proporción de embriones con alteraciones genéticas exceda el 50% (4). Algo similar ocurre en mujeres con abortos a repetición (5), y mujeres con falla recurrente de implantación (6).

Es por esto, que como una forma de prevenir la transferencia de embriones anormales, se propone que los embriones antes de ser transferidos sean sometidos a pruebas de tamizaje genético (PGS) para identificar así cuál transferir (7).

El objetivo de esta revisión sistemática y meta-análisis es determinar si el PGS aumenta la probabilidad de embarazo clínico en mujeres sometidas a IVF/ICSI.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda amplia en las bases de datos PUBMED/MEDLINE y EMBASE. Los criterios de búsqueda empleados fueron las palabras “PGS AND PREGNANCY” y “PGS AND PREGNANCY RATES” para las secciones Title /Abstract.

Los criterios de selección son los que siguen. Se incluyeron artículos publicados entre los años 2006-2016, en inglés y español, que compararan el número de embarazos clínicos –definidos como presencia de actividad cardíaca- en pacientes sometidas a IVF/ICSI con PGS con pacientes sometidas a IVF/ICSI sin PGS. Los criterios de exclusión fueron: uso de diagnósticos genético para una enfermedad genética en particular; estudios secundarios (revisiones sistemáticas o meta-análisis); estudios que no informaran datos relevantes, antecedente de genopatía; reporte de casos; ovodonación.

Dos autores (JES, PJS) examinaron independientemente los resultados de la búsqueda de artículos posiblemente pertinentes y recuperaron aquellos que cumplían los criterios de selección. En caso de disenso, un tercer autor actuó como árbitro.

Luego, se extrajeron los datos en un formulario previamente diseñado. La información considerada

fue: referencia bibliográfica, año de publicación, total de pacientes sometidas a PGS y no sometidas a PGS, número de ciclos iniciados y número de embarazos clínicos de acuerdo a la definición previamente expresada en cada grupo, técnica de tamizaje cromosómico.

El meta-análisis fue realizado con Review Manager v.5.3 (Cochrane Community, EEUU). La heterogeneidad entre estudios fue evaluada mediante prueba de Chi cuadrado y determinación de I². Un modelo de efecto fijo fue usado para el meta-análisis y, utilizando la prueba de Mantel-Haensze se obtuvo un riesgo relativo (RR), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Los resultados se expresaron gráficamente como figura de bosque.

RESULTADOS

De un total de 115 artículos obtenidos en la búsqueda inicial, 85 fueron excluidos en la primera revisión de modo que analizamos treinta artículos en extenso. De los 30 artículos analizados en extenso, 26 fueron excluidos. La figura 1 muestra el flujograma de la selección de artículos.

Analizamos un total de cuatro estudios que compararon el número de embarazo clínico tras un ciclo con IVF/ICSI con y sin PGS. En total, 221 ciclos iniciados en el grupo sometido a PGS y 592 ciclos iniciados en el grupo control. En total se consideraron 734 mujeres con edades comprendidas entre los 33 y 41 años aproximadamente. De estos estudios, 2 fueron realizados en Europa (8) (9), 1 en América del Norte (10) y 1 en Asia (11) Las características y tipos de estudio se resumen en la Tabla I.

En general, encontramos que había bastante heterogeneidad entre los estudios ($p < 0.001$, $I^2 = 84.3\%$, $p < 0.001$). Sin embargo, al considerar la técnica utilizada para el estudio genético preimplantacional, encontramos que los estudios en los que se usó hibridación genética fluorescente no presentaban heterogeneidad importante entre ellos ($p = 0.920$, $I^2 = 0.0\%$).

Al realizar el meta-análisis, como se muestra en la figura 2, encontramos que no había diferencia significativa en la posibilidad de embarazo con y sin PGS, RR 0.88 (IC95% 0.71-1.10; $p = 0.28$).

Al analizar la técnica de tamizaje cromosómico, encontramos que en un estudio se utilizó hibridación genómica comparativa, mientras que en los otros tres estudios se utilizó hibridación in situ fluorescente. El nuevo meta-análisis, excluyendo el estudio con hibridación genómica comparativa, demostró una

disminución en la posibilidad de embarazo al usar PGS, RR 0.53 (IC95% 0.36-0.77; $p=0.0009$) (fig3). En cambio; el estudio que utilizó hibridación genómica comparativa (10), encontró un incremento en la posibilidad de embarazo clínico al utilizar PGS (RR 1.58; IC 1.24-2.00; $p=0.0002$).

DISCUSIÓN

En esta revisión encontramos que el tipo de técnica influye en posibilidad que el PGS mejore las posibilidades de embarazo: en pacientes sometidas a IVF/ICSI el uso de FISH se asoció a una disminución en la posibilidad de embarazo, mientras que el tamizaje cromosómico se asoció a una mejoría en la posibilidad de embarazo.

Esto se puede explicar porque FISH analiza un grupo de cromosomas debido a la limitación de sondas fluorescentes disponibles, en contraste con el análisis completo del genoma al utilizar hibridación genómica comparativa, por lo que el poder predictivo de FISH se ve limitado. Esto coincide con un meta-análisis publicado en 2011, que encontró que el uso de PGD no mejoraba las posibilidades de embarazo. Los autores incluso encontraron que en mujeres de mayor edad, el uso de PGD —en esa época solamente con de hibridación in situ fluorescente— disminuía la posibilidad de embarazo (12).

El estudio que mostró que el uso de hibridación genómica comparativa se asociaba una mejoría en la posibilidad de embarazo, era más reciente que los otros artículos. Lo que podría introducir el sesgo de mejoría global en los resultados. Sin embargo, dado que la comparación era dentro del mismo centro, creemos que eso no tiene mayor impacto en el análisis de nuestros datos.

La principal debilidad del presente análisis, es la poca cantidad de trabajos que efectivamente cumplieron con los criterios de selección, debido en parte a la reciente incorporación de la técnica de hibridación genómica comparativa a la práctica clínica. Por lo mismo, se necesitan más estudios que analicen el impacto de la hibridación genómica comparativa en las tasas de embarazo.

En conclusión, el uso de tamizaje cromosómico preimplantacional se asocia a un aumento en la posibilidad de embarazo solamente al usar hibridación genómica comparativa, por lo que el uso de hibridación in situ fluorescente debería ser abandonado ya que no solo no mejora las posibilidades de embarazo, sino que las empeora.

Bibliografía

1. Steptoe PC, Edwards RG. Birth after the preimplantation of a human embryo. *Lancet*. 1978 Dec; 2(8085): p. 336.
2. Bettio D, Venci A, Levi Setti PE. Chromosomal abnormalities in miscarriages after different assisted reproduction procedures. *Placenta*. 2008; 29 Suppl: p. 126-128.
3. Fragouli E, Wells D, Delhanty JD. Chromosome abnormalities in the human oocyte. *Cytogenetic and genome research*. 2011; 133(2-4): p. 107-108.
4. Gianaroli L, Magli MC, Ferraretti AP. The in vivo and in vitro efficiency and efficacy of PGD for aneuploidy. *Molecular and Cellular endocrinology*. 2001; 183(Suppl 1): p. S13-S18.
5. Kiss A, Rosa RF, Dibi RP, Zen PR, Pfeil JN, Graziadio C. Chromosomal abnormalities in couples with history of recurrent abortion. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia: Revista de la Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia*. 2009; 31(2): p. 68-74.
6. Voullarie L, Wilton L, McBain J, Williamson R. Chromosome abnormalities identified by comparative genomic hybridization in embryos from women with repeated implantation failure. *Molecular human reproduction*. 2001; 8(11): p. e0140779.
7. Chen M, Wei S, Hu J, Quan S. Can Comprehensive Chromosome Screening Technology Improve IVF/ICSI Outcomes? A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015 Oct 15; 10(10): p. e0140779.
8. Hanson C, Hardarson T, Lundin K, Bergh C, Hillensjö T, Stevic J, et al. Re-analysis of 166 embryos not transferred after PGS with advanced reproductive maternal age as indication. *Human Reproduction*. 2009; 24(11): p. 2960-2964.
9. Blockeel C, Schutyser V, Des Vos A, Verpoest V, De Vos M, Staessen C, et al. Prospectively randomized controlled trial of PGS in IVF/ICSI patients with poor implantation. *Reproductive BioMedicine Online*. 2008; 17(6): p. 848-854.
10. Keltz MD, Vega M, Sirota I, Lederman M, Moshier EL, Gonzales E, et al. Preimplantation Genetic Screening (PGS) with Comparative Genomic Hybridization (CGH) following day 3 single cell blastomere biopsy markedly improves IVF outcomes while lowering multiple pregnancies and miscarriages. *ASSISTED REPRODUCTION TECHNOLOGIES*. 2013 Agosto; 30: p. 1333-1339.
11. Yakin K, Baris A, Nesrin E, Basak B, Bulent U. The effect of preimplantation genetic screening on the probability of live birth in young women with recurrent

implantation failure; a nonrandomized parallel group trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2008; 140: p. 224-229.

12.Mastenbroek S., Twisk M., van der Veen F., Repping S. *Hum Reprod Update* (2011) 17 (4): 454-466.

Figura 1: Flujograma de selección de artículo

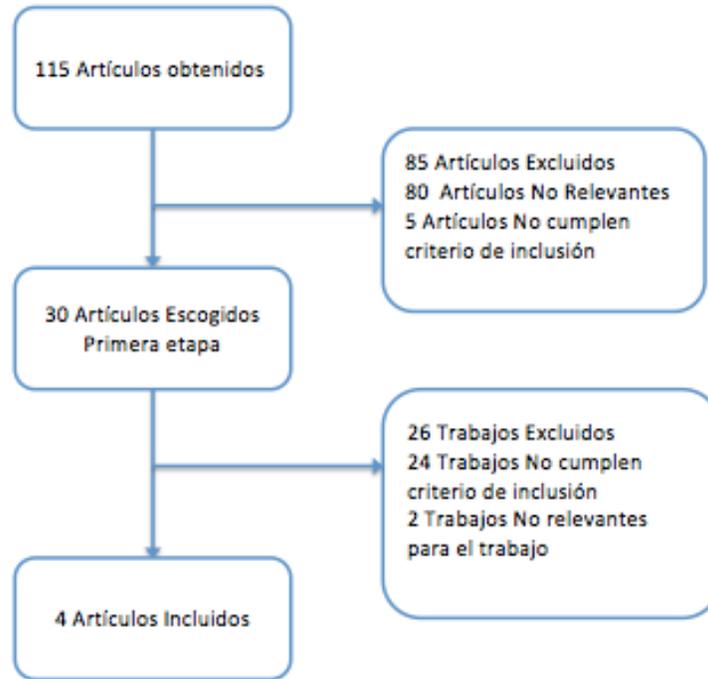


Tabla 1: Resumen de las Investigaciones Seleccionadas

| Artículos | Año | Metodología | Total | | IVF con PGS | | IVF sin PGS (Control) | |
|-----------------------|------|----------------------------|-------|--------|-----------------|------------------|-----------------------|------------------|
| | | | PGS | No PGS | Ciclos Inicados | Embarazo Clínico | Ciclos Inicados | Embarazo Clínico |
| Yakin et al | 2008 | Prospectivo no Randomizado | 54 | 86 | 54 | 8 | 78 | 23 |
| T. Hardarson et al | 2008 | Ensayo Clínico Randomizado | 56 | 53 | 45 | 5 | 53 | 13 |
| Christophe Blockeel | 2008 | Ensayo Clínico Randomizado | 72 | 67 | 72 | 18 | 67 | 27 |
| Martin D. Keltz et al | 2013 | Casos y Controles | 35 | 311 | 39 | 27 | 394 | 173 |

Figura 1- Análisis de bosque

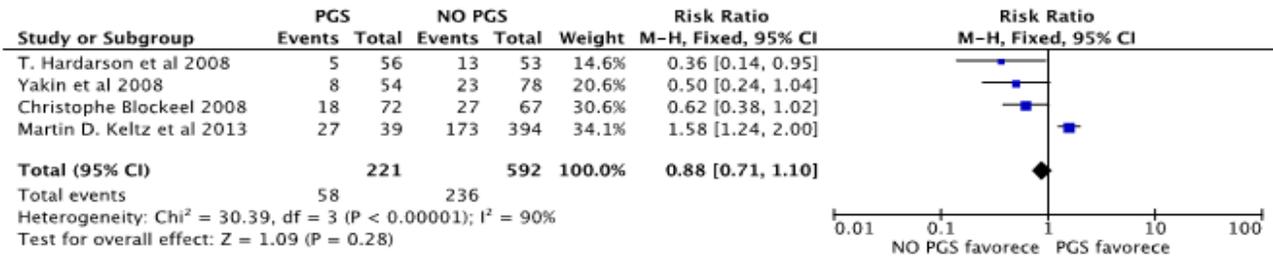
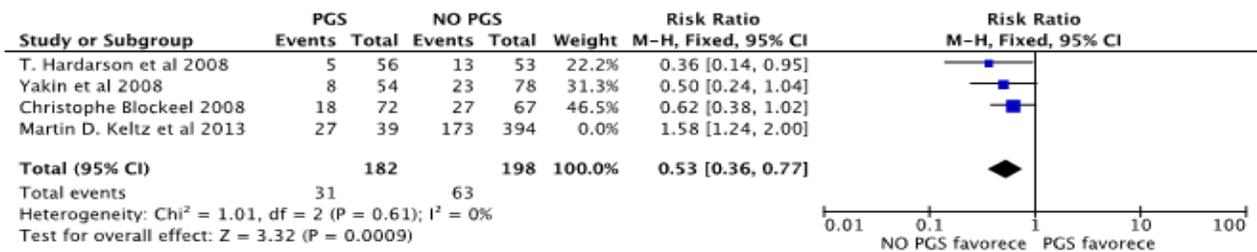


Figura 2- Análisis de bosque restringido a uso de FISH



Trabajos Originales

Sintomatología depresiva en el post parto y factores psicosociales asociados

Daniela Romero R^{1 a}, Luz Adriana Orozco R^{1 b}, José Luis Ybarra S^{1 c} y Blanca Irene Gracia R^{1 d}

¹ Unidad Académica de Trabajo Social y Ciencias para el Desarrollo Humano de la Universidad Autónoma de Tamaulipas.

^a Maestra en psicología clínica y de la salud.

^b Doctor en psicología

^c Doctor en psicología.

^d Mtra. en psicología.

RESUMEN

Introducción: La sintomatología depresiva en el postparto impacta negativamente en el sistema familiar. En México existe poca investigación al respecto por ello es primordial su estudio.

Objetivo: Conocer la frecuencia de sintomatología depresiva postparto y los factores psicosociales que se le asocian.

Material y métodos. Se entrevistaron 154 mujeres con 0 a 12 meses de postparto que acudieron a dos hospitales públicos de un estado del noreste México. Se aplicó el Cuestionario de Depresión Postparto de Edimburgo (EPDS) para medir la sintomatología depresiva y un Cuestionario de Factores Psicosociales diseñado por los investigadores. **Resultados.** El 16% de la muestra presentó sintomatología depresiva. Los factores que se le asociaron fueron estado civil de unión libre, familiar con depresión, tristeza en embarazo, acontecimiento vital estresante en embarazo, consumo de alcohol en embarazo, ansiedad, consumo de alcohol actual, insatisfacción con los cambios corporales, percibir mayor atención de la familia al bebé y haber experimentado tristeza en embarazos anteriores.

Conclusiones. Existen factores psicosociales que se asocian a sintomatología depresiva en el postparto que es de relevancia conocer en la atención primaria con el fin de crear estrategias preventivas en las instituciones de salud.

Palabras clave: Síntomas depresivos, depresión postparto, factores psicosociales.

SUMMARY

Background. Postpartum depressive symptomatology has a negative impact on the nuclear family. Research on this topic is scarce in Mexico, therefore conducting more studies in this field is of utmost importance.

Objective. Finding out the frequency of postpartum depressive symptomatology and its associated psychosocial factors.

Material and methods. 154 women at 0-12 months postpartum that attended two public hospitals in a northeast state of the Mexico were interviewed. They answered the Edinburgh Postpartum Depression Scale (EPDS), measuring depressive symptomatology, and a Psychosocial Factors questionnaire designed by the researchers.

Results. 16% of women in the cohort presented depressive symptomatology. The factors associated were out-of-wedlock cohabitation, having relatives that suffer from depression, feelings of sadness during pregnancy, stressful life event during pregnancy, alcohol consumption during pregnancy, anxiety, current alcohol consumption, dissatisfaction regarding body changes caused by pregnancy, feeling that family attention is focused on the baby and having feelings of sadness during previous pregnancies.

Conclusions. There are psychosocial factors that are associated to postpartum depressive symptomatology, which should be taken into consideration to create preventive strategies in health institutes.

Key words: Depressive Symptoms, postpartum depression, psychosocial factors.

INTRODUCCIÓN

La depresión postparto es una enfermedad que impacta negativamente al entorno familiar. Para su diagnóstico a los episodios de depresión mayor iniciados en el proceso de gestación o postparto se les denomina con el especificador “con inicio en el periparto” (1). La OMS afirma que 20 a 40% de mujeres padecen depresión durante el embarazo o postparto en países en desarrollo (2).

En diferentes regiones de México se han reportado cifras de esta patología, en un estudio realizado en este país se encontró una prevalencia de 21.7% de sintomatología depresiva en el último trimestre de gestación (3). En 2004, Espíndola y su equipo encontraron 18.5% de probable depresión perinatal en 264 pacientes del Instituto Nacional de Perinatología (4). En 2009, Alvarado y colaboradores indicaron una prevalencia de depresión postparto de 32.6% (5). En 2011, Almanza y colaboradores encontraron 18% de incidencia de depresión postparto (6). En Latinoamérica se han realizado diversos estudios y se han encontrado datos de 22% de depresión postparto en Chile (7) y hasta un 57% de sintomatología depresiva reportada en Colombia (8).

Se han investigado factores que pudieran predecir la enfermedad encontrándose asociación entre tristeza materna y antecedentes de hijos muertos, episodios de depresión y alteraciones en el sueño (9). Trastornos médicos durante el embarazo, enfermedad del neonato, no contar con apoyo de su pareja, antecedentes de depresión y nivel educativo primario o inferior se asociaron al desarrollo de depresión postparto; nacimiento mediante cesárea y no tener apoyo familiar se asociaron al riesgo de depresión postparto (7). La actividad de ama de casa y patología neonatal indicaron mayor tristeza después del parto (10). Urdaneta y colaboradores (7) refieren que la existencia de factores de riesgo para la depresión postparto cambia a lo largo del tiempo y en cada comunidad, por lo que sugiere se lleve a cabo

una evaluación periódica de los factores de riesgo en cada instituto de salud para poder crear y desarrollar intervenciones adecuadas al tratamiento de esta enfermedad, en este sentido resulta enriquecedor conocer el comportamiento y las pautas de posible intervención que dicha patología representa en otras latitudes de Latinoamérica.

El objetivo de este estudio fue conocer la frecuencia de sintomatología depresiva en mujeres que dan a luz en dos hospitales públicos del noreste de México y los factores psicosociales que se le asocian.

MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio: ex post facto de tipo retrospectivo, con un solo grupo y medidas múltiples. Muestra por conveniencia conformada por 154 mujeres; los criterios de inclusión fueron participación voluntaria, edad comprendida de 19 a 35 años, tener un recién nacido sano, encontrarse en periodo postparto de 0 a 12 meses; los criterios de exclusión fueron: madres de bebé con enfermedad congénita o bebé fallecido, haber sido diagnosticada previamente con un trastorno mental o depresión.

Se aplicó el Cuestionario de Factores Psicosociales para Mujeres en Periodo Postparto, elaborado por los investigadores. Consta de 67 ítems distribuidos en 6 dimensiones: factores sociodemográficos, antecedentes familiares, antecedentes obstétricos, situación actual de salud, condiciones familiares y antecedentes personales, se validó por jueceo de expertos, tres ginecólogos y tres psicólogos, obtuvo 76% de concordancia entre los jueces, realizándose las correcciones señaladas. Posteriormente se efectuó un pilotaje con 50 participantes (no incluidas en la muestra), quedando finalmente una versión de 67 reactivos. En la literatura especializada existen antecedentes de cuestionarios diseñados ad hoc para indagar sobre factores psicosociales presentes en el postparto (7, 11),

siguiendo esta línea se elaboró un instrumento que permitiera ampliar la información que las mujeres brindaban sobre su contexto de vida. El Cuestionario resultante tiene como fortaleza abordar una amplia gama de factores psicosociales que pudieran estar asociados a sintomatología depresiva, si bien tiene como inconveniente la extensión de la misma.

Además se utilizó la Escala de Depresión Postparto de Edimburgo (EPDS) diseñado por Cox, Holden y Sagovsky (12) en los centros de Salud de Livingston y Edimburgo para asistir a los profesionales de la atención primaria de salud en la detección de madres que padecen depresión postparto, la escala ha sido validada en México (13). En estudios mexicanos ha mostrado buena confiabilidad (3, 6). Consta de 10 declaraciones cortas donde la madre escoge dentro de cuatro respuestas la que más se asemeja a la manera en que se sintió la semana pasada. Las respuestas a la escala se puntúan del 0 al 3 siendo el rango total del 0 al 30. Cuenta con 5 sub-escalas: disforia (ítems 1, 2, 7, 8, 9), ansiedad (ítems 4, 5) sentimientos de culpa (ítem 3), dificultades de concentración (ítem 6) e ideación suicida (ítem 10). Existen otros instrumentos que pueden ayudar a medir la sintomatología depresiva en el postparto como la Escala de Depresión de Beck (BDI-II) (14) o la utilización de entrevistas estructuradas como la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI) (15), sin embargo se decidió usar el EPDS por ser un instrumento con validez de constructo y confiabilidad (3, 13) en la medición de sintomatología depresiva en mujeres en etapa perinatal.

El estudio contó con la aprobación del comité de ética de los hospitales públicos donde se realizó la investigación, avalado por la Secretaría de Salud del Estado. Las participantes fueron abordadas en dos hospitales públicos, se les invitó a colaborar en la investigación, se les dirigió a un área privada, se les dio a leer y firmar un consentimiento informado. A quienes se encontraban en alto riesgo de padecer trastorno depresivo postparto se les canalizó al área de psicología y psiquiatría para su tratamiento.

RESULTADOS

El 57.8% (n=89) de las mujeres se encontraba en periodo postparto de 0 a 3 meses, el 54.5% (n=84) estuvieron casadas, el 36.4% (n=56) tuvo estudios de hasta secundaria. El 64.3% (n=99) de las participantes fueron primíparas y el 68.8% (n=106) era ama de casa.

El 99.4% (n=153) de la muestra contó con servicio médico. En cuanto a factores laborales el 81.2% (n=125) de las parejas laboraban. En la tabla I pueden apreciarse las características sociodemográficas de la muestra.

El 18.2% (n=28) de las mujeres de este estudio reportaron haber tenido un familiar con depresión. El 42.2% (n=65) reportaron haber experimentado tristeza durante el embarazo, el 30.5% (n=47) sufrió un evento vital estresante durante la gestación, siendo el más frecuente las dificultades económicas (7.8%, n=12). Durante la gestación 95.5% (n=151) de las mujeres refirieron no haber fumado ni bebido con 95.5% (n=147). El 44.2% (n= 68) reportó no haber planeado el embarazo, el 70.1% (108) refirió haber asistido a más de tres consultas prenatales y el 27.3% (n=42) de las participantes tuvieron el alumbramiento a término en las semanas 39 y 40. El 40.3% (n=62) de los nacimientos fue por cesárea.

El 39% (n=60) de las mujeres reportaron no haber tenido problemas con la lactancia, el 53% (n=82) alimentó al bebé con lactancia mixta y el 21.4% (n=33) con lactancia exclusiva. El 19.5% (n=30) de las mujeres indicaron no haber recibido información sobre los cuidados del recién nacido. El 14.9% (n=23) aumentó de peso entre 11 y 15 kilos durante la gestación, el 20.1% (n=31) no está satisfecha con los cambios que el embarazo dejó en su cuerpo.

Las edades de las parejas oscilaron entre los 20 y 30 años, el 51.3% (n=79) llevaba una relación de pareja de entre 0 a 5 años. El 46.8% (n=72) reinició la vida sexual dentro de los primeros 3 meses tras el parto, 31.1% (n=48) de las parejas no les acompañaron a consultas prenatales. El 16.9% (n=26) refirieron no tener pareja, las mujeres reportaron que entre las causas de la separación la más frecuente (7.8%, n=12) fue que el padre no asumió la responsabilidad de tener un hijo. Un 42.2% (n=65) de las mujeres múltiparas indicó haber sentido tristeza en embarazos anteriores.

La EPDS permitió hacer un tamizaje de mujeres con sintomatología depresiva sugestiva de depresión postparto. El 16% de la muestra presentó sintomatología depresiva. (Tabla II) La dimensión de sentimientos de culpa mostró las medias más altas ($\bar{X}=4.04$; DT=0.87) (Tabla III).

De acuerdo a la ocupación, las amas de casa (56%, n=14) presentaron más síntomas depresivos que las mujeres empleadas (32%, n=8) y estudiantes (12%, n=3), sin embargo esta diferencia no fue significativa. Las mujeres múltiparas presentaron

mayores síntomas depresivos que las primíparas ($U=2163$; $p=.032$). Respecto al tiempo transcurrido después del parto, las mujeres que se encontraban en un rango postparto de 9 a 12 meses presentaron mayores síntomas depresivos, sin embargo los resultados no fueron significativos.

Los factores psicosociales asociados a la presencia de sintomatología depresiva en el postparto fueron estado civil ($X^2=18.485$; $gl=4$; $p=.001$), familiar con depresión ($X^2=9.55$; $gl=1$; $p=.002$), haber sentido tristeza en el embarazo ($X^2=25.656$; $gl=1$; $p=0.000$), haber vivido un acontecimiento vital estresante durante el embarazo ($X^2=6.494$; $gl=1$; $p=0.011$), consumir alcohol durante el embarazo ($X^2=9.025$; $gl=1$; $p=0.003$), presentar problema de salud mental ($X^2=10.456$, $gl=1$; $p=0.001$), ansiedad ($X^2=41.518$, $gl=1$, $p=0.000$), consumo de alcohol actual ($X^2=10.429$; $gl=1$, $p=0.001$) insatisfacción corporal después del parto ($X^2=7.329$, $gl=1$, $p=0.007$), percibir mayor atención de la familia hacia el bebé ($X^2=10.912$, $gl=1$; $p=0.001$) y haber experimentado tristeza en embarazos anteriores ($X^2=16.132$; $gl=1$, $p=0.000$) (Tabla IV).

DISCUSIÓN

Los síntomas depresivos se presentaron en 16% de la muestra, porcentaje menor al 32.6% también encontrado en México, quizá porque el periodo postparto de dicho estudio fue de 1 a 13 semanas (5) lo que puede influir en una mayor percepción de la sintomatología depresiva; los resultados de este estudio se asemejan al 18% de prevalencia de depresión postparto encontrado en el centro de México (6) y al 20% reportado al sur del país (10). En relación a otros estudios realizados en Latinoamérica, los resultados difieren del 57% de sintomatología depresiva encontrado en Colombia (8) y se acerca más al 22% encontrado en Chile (7).

En este estudio la mayoría de las mujeres indicaron que su lugar de residencia era urbano (79.9%), sólo 20.1% de ellas indicó provenir del área rural, muestra más similar a la estudiada por Ortega y su equipo (3) en la ciudad de México que a la investigada en Durango por Alvarado y colaboradores (5) que incluyó un mayor número de mujeres rurales. La mayoría de las mujeres estudiadas eran madres por primera vez, sin embargo las múltiparas presentaron mayores síntomas depresivos resultado similar a lo reportado por Póo y colaboradores (11). Aunque la muestra de esta investigación fue en su mayoría compuesta por amas de casa, sería

necesario detectar si la ansiedad y los síntomas depresivos aumentan ante la potencial separación de la madre y el bebé en proximidad al reintegro laboral, puesto que la ansiedad es un factor que no tratado en la gestación puede prevalecer en el postparto y a su vez tener efectos negativos en la madre y el bebé (14).

Las mujeres que se encontraron en un rango postparto de 9 a 12 meses presentaron mayores síntomas depresivos, sin embargo estos resultados no fueron estadísticamente significativos quizá porque la mayor parte de la muestra se encontraba en un rango postparto de 0 a 3 meses.

Se encontró una relación significativa entre el estado civil y sintomatología depresiva en el postparto. Un mayor porcentaje de mujeres con síntomas depresivos indicaron tener una relación de unión libre con sus parejas lo que se relaciona con lo encontrado por Canaval y colaboradores quienes señalan que la unión libre puede situar a la mujer en desventaja respecto a su familia política contribuyendo a la presencia de síntomas depresivos (8).

Se encontró asociación entre sintomatología depresiva y tener un familiar con depresión, similar a lo constatado por Rojas y colaboradores (15). Póo y compañía identificaron que tener antecedentes de trastornos del estado del ánimo en familiares de primer grado aumentaba la probabilidad de desarrollar depresión postnatal (11), por lo cual sería importante atender a una limitación encontrada en el Cuestionario de Factores Psicosociales, incluyendo un ítem que indague sobre qué familiar de la paciente ha padecido depresión.

En este estudio fue significativa la relación entre síntomas depresivos y haber experimentado tristeza en el embarazo, similar a lo encontrado por Romero y colaboradores para quienes episodios depresivos previos al parto se asociaron a tristeza materna (9). Rojas y su equipo también mencionaron que las mujeres con depresión postparto cuentan con antecedentes de episodios depresivos, los cuales pueden ocurrir antes o durante la gestación (15). En diversos estudios el estrés se ha asociado a depresión postparto (5, 16), en esta investigación haber vivido un acontecimiento vital estresante durante la gestación se asoció a sintomatología depresiva en el postparto. También hubo asociación entre consumo alcohol durante el embarazo y sintomatología depresiva, acorde a lo reportado por otros autores (11, 17).

La sintomatología depresiva asociada a ansiedad coincide con Navarrete y colaboradores para quienes la ansiedad no tratada en el embarazo genera

Tabla I. Características individuales de la muestra con porcentajes

| Características | Mujeres | | |
|--------------------------|-----------|-----------------------------|------|
| | (n = 154) | | |
| Hospital | | Ocupación actual | |
| Hospital Civil | 50.6 | Ama de Casa | 68.8 |
| Hospital General | 49.4 | Empleada | 22.1 |
| Meses de postparto | | | |
| 0 a 3 | 57.8 | Residencia | |
| 3 a 6 | 24.7 | Urbana | 79.9 |
| 6 a 9 | 10.4 | Rural | 20.1 |
| 9 a 12 | 7.1 | Religión | |
| Edad | | Católica | 74 |
| Media | 25.08 | Cristiana | 20.1 |
| Desviación típica | 5.3 | | |
| Estado civil | | Servicio médico | |
| Casada | 54.5 | IPSET | 13.6 |
| Unión libre | 27.9 | Seguro Popular | 79.9 |
| Soltera | 16.2 | | |
| Último grado de estudios | | Situación laboral de pareja | |
| Secundaria | 36.4 | Trabaja | 81.2 |
| Bachillerato | 33.8 | No trabaja | 2.6 |
| Licenciatura | 16.9 | Sin pareja | 16.2 |
| | | Ingreso mensual | |
| Número de hijos vivos | | Sin ingresos | 5.2 |
| 1 | 64.3 | Hasta 2499 | 11 |
| 2 | 22.1 | 2500 - 5000 | 59.1 |
| ≥ 3 | 12.3 | 5000 - 7499 | 9.7 |

Tabla II. Sintomatología depresiva

| | Porcentaje | Frecuencia |
|---|------------|------------|
| Escala de Depresión Postparto de Edimburgo | | |
| Sin síntomas depresivos | 84 | 129 |
| Sintomatología depresiva | 16 | 25 |
| | n= 154 | |

Tabla III. Puntuaciones de la escala de Depresión Postparto de Edimburgo

| | Media | Desviación | Mínimo | Máximo |
|---|--------|------------|--------|--------|
| | | Típica | | |
| Total escala de Depresión Postparto de Edimburgo | 5.58 | 4.75 | 0 | 21 |
| Disforia | 1.68 | 2.204 | 0 | 11 |
| Ansiedad | 1.76 | 1.64 | 0 | 6 |
| Sentimientos de culpa | 4.04 | 0.87 | 2 | 5 |
| Dificultades de concentración | 1.03 | 0.87 | 0 | 3 |
| Ideación suicida | 0.04 | 0.253 | 0 | 2 |
| | n= 154 | | | |

Tabla IV. Sintomatología depresiva y factores psicosociales

| | Valor | gl. | Sig. (bilateral) |
|--|--------|-----|---------------------|
| EPDS*Estado civil | 18.485 | 4 | 0.001 |
| EPDS* Familiar con depresión | 9.55 | 1 | 0.002 |
| EPDS*Sentirse triste en embarazo | 25.656 | 1 | 0.000 |
| EPDS*Acontecimiento vital estresante | 6.494 | 1 | 0.011 |
| EPDS*Consumo de alcohol en embarazo | 9.025 | 1 | 0.003 |
| EPDS*Problema de salud mental | 10.456 | 1 | 0.001 |
| EPDS*Ansiedad | 41.518 | 1 | 0.000 |
| EPDS*Consumo de alcohol | 10.429 | 1 | 0.001 |
| EPDS*Satisfacción corporal | 7.329 | 1 | 0.007 |
| EPDS* Mayor atención de la familia al bebé | 10.912 | 1 | 0.001 |
| EPDS*Tristeza en embarazos anteriores | 16.132 | 1 | 0.000 |

síntomas depresivos y ansiosos en el postparto (14). El consumo de alcohol actual se asoció a sintomatología depresiva, resultado que difiere de lo encontrado por Alvarado y colaboradores donde dicha característica no mostró asociación con la depresión postnatal (5). Respecto a la satisfacción con la imagen corporal es similar a la aseveración de que la depresión postparto se relaciona a la ansiedad generada a partir de la insatisfacción con la imagen corporal después del parto (11).

La asociación entre síntomas depresivos y mayor atención de la familia hacia el bebé, puede sugerir una percepción insuficiente de apoyo social lo que constituye un factor de riesgo frente a la depresión (5, 7), respecto al rol del padre, en este trabajo no se encontró una relación entre síntomas depresivos y la ocupación de la pareja, tiempo de relación con la pareja y satisfacción o no con la relación de pareja, por lo que se sugiere indagar sobre la presencia de otras redes de apoyo y la percepción de ayuda que la

mujer tiene sobre éstas que pudieran influir en su estado del ánimo.

La asociación entre sintomatología depresiva y tristeza en embarazos anteriores concuerda con estudios que sostienen que haber tenido depresión postparto predispone a padecerla posteriormente (5, 16). En esta investigación la cantidad de muestra fue limitada, se sugiere ampliar el estudio.

Resulta primordial concientizar a los especialistas en la posibilidad de padecer esta enfermedad (18) y reconocer que la utilización de cuestionarios sobre factores psicosociales que se le asocian ayudará a dar seguimiento a los casos de riesgo durante y después del embarazo.

Se recomienda a los especialistas aplicar el EPDS desde el seguimiento prenatal de la madre pues la presencia de síntomas depresivos en la gestación puede favorecer la presencia de síntomas depresivos en el postparto (9, 15). La utilización del Cuestionario de Factores Psicosociales de Mujeres en Periodo Postparto se recomienda dentro de los primeros meses después del nacimiento del bebé para complementar lo encontrado con el EPDS contextualizando la problemática de la paciente, tomando en cuenta que en este estudio existió un aumento de síntomas depresivos en el periodo de 9 a 12 meses tras el parto, se recomienda la utilización de ambos instrumentos en este rango con el objetivo de intervenir oportunamente en la paciente.

REFERENCIAS

1. @nbh bñm @ dqb` m` cd Orpt h stñ - Ft h cd bnmr lè cd knr bqdqr ch f mñr stñr cdkCRL ,4- @knf smr U@ @nbh bñm @ dqb` m` cd Orpt h stñ; 2013.
2. Linn L, Eberwine-Villagran D, Oliei S. Día Mundial de la Salud Mental: la depresión es el trastorno mental más frecuente. Organización Mundial de la Salud (OMS) 2012 octubre 9 (Actualizado 2012; consultado 2016 julio 10). Disponible en http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7305%3A2012
3. Ortega L, Lartigue T, Figueroa E. Prevalencia de depresión a través de la escala de depresión perinatal de Edinburgh (EPDS) en una muestra de mujeres mexicanas embarazadas. *Perinatol Reprod Hum*. 2001; 15: 11-20.
4. Espíndola JG, Morales F, Mota C, Díaz E, Meza P, Rodríguez L. Calibración del punto de corte para la escala de depresión perinatal de Edinburgh en pacientes obstétricas del Instituto Nacional de Perinatología. *Perinatol Reprod Hum* 2004;3:179-86.
5. Alvarado C, Cifuentes A, Estrada S, Salas C, Hernández AB, Ortiz SG, et al. Prevalencia de depresión posnatal en mujeres atendidas en hospitales públicos de Durango, México. *Gac Méd Méx* 2010;146(1):1-9.
6. Almanza Muñoz JJ, Salas Cruz CL, Olivares Morales AS. Prevalencia de depresión posparto y factores asociados en pacientes puérperas de la Clínica de Especialidades de la Mujer. *Rev Sanid Milit Mex*. 2011; 65(3): 78-86.
7. Urdaneta J, Rivera A, García J, Guerra M, Baabel N, Contreras A. Factores de riesgo de depresión posparto en puérperas venezolanas valoradas por medio de la escala de Edimburgo. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2011; 76: 102-12.
8. Canaval GE, González MC, Martínez L, Tovar MC, Valencia C. Depresión postparto, apoyo social y calidad de vida en mujeres de Cali, Colombia. *Colombia Médica* 2000; 31 (1):4-10.
9. Romero Gutiérrez G, Dueñas de la Rosa EM, Regalado Cedillo CA, Ponce Ponce de León AL. Prevalencia de tristeza materna y sus factores asociados. *Ginecol Obstet Mex*. 2010; 78 (01)
10. González Navarrete R, García López L. Depresión posparto y factores asociados en población derechohabiente del ISSSTE en Yucatán. *Revista de la Universidad Autónoma de Yucatán*. 2013; 262: 33-45
11. Póo A M, Espejo C, Godoy C, Gualda MC, Hernández T, Pérez C. Prevalencia y factores de riesgo asociados a la depresión postparto en puérperas de un Centro de Atención Primaria en el Sur de Chile. *Rev Med Chile*. 2008; 136: 44-52.
12. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *Br J Psychiatry*. 1987; 150:782-6.
13. Alvarado Esquivel C, Sifuentes Álvarez A, Salas Martínez C, Martínez García S. Validation of the Edinburgh Postpartum Depression Scale in a population of puerperal women in Mexico. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2006; 2:33.
14. Navarrete L, Lara MA, Navarro C, Gómez M, Morales F. Factores psicosociales que predicen síntomas de ansiedad posnatal y su relación con los síntomas depresivos en el posparto. *Revista de Investigación Clínica*. 2012; 64(6), 625-633.
15. Rojas G, Fritsch R, Guajardo V, Rojas F, Barroilhet S, Jadresic E. Caracterización de

- madres deprimidas en el posparto. *Rev méd Chile*. 2010; 138(5):536-42.
16. Aramburú P, Arellano R, Jáuregui S, Pari L, Salazar P, Sierra O. Prevalencia y factores asociados a depresión posparto en mujeres atendidas en establecimientos de salud del primer nivel de atención en Lima Metropolitana, junio 2004. *Rev Peru Epidemiol* 2008; 12 (3):1-5.
17. Ramírez Vélez R, Rincon Pabon D. Determinantes sociales, cuidado prenatal y depresión posparto. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2010: estudio transversal. *Prog Obstet Ginecol*. 2013; 56:508-14.
18. Arranz LLC, Aguirre RW, Ruiz OJ, Gaviño AS et al. Enfoque multidisciplinario en la depresión posparto. *Ginecol Obstet Mex* 2008;76(6):341-8.
-

Cuestionario de factores psicosociales para mujeres en periodo postparto

| Ficha: | Fecha: |
|---|---|
| <p align="center">I. FACTORES SOCIODEMOGRÁFICOS</p> <p>1. Hospital dónde se atiende _____</p> <p>2. Fecha de nacimiento del bebé _____</p> <p>3. Edad _____</p> <p>4. Estado civil _____</p> <p>5. Último grado de estudios _____</p> <p>6. Número de hijos vivos _____</p> <p>7. Número de embarazo _____</p> <p>8. Ocupación actual _____</p> <p>9. Lugar de residencia: a) Urbana b) Rural.</p> <p>10. Religión: a) Católica b) Cristiana c) Testigo de Jehová d) Mormón</p> <p>11. ¿Cuenta con servicio médico? Sí ___ No ___</p> <p>12. ¿De qué tipo? a) UPYSSET b) IMSS c) ISSSTE d) Seguro Popular e) Seguro privado f) Ninguna</p> <p>13. ¿Actualmente trabaja? Sí ___ No ___</p> <p>14. ¿Su trabajo tiene alguno de los siguientes riesgos para su salud? a) Cargar cosas pesadas b) Utilización de químicos</p> <p>15. ¿Su esposo o pareja actualmente trabaja? Sí ___ No ___</p> <p>16. ¿Cuál es su ingreso mensual aproximadamente? _____</p> <p align="center">II. ANTECEDENTES FAMILIARES</p> <p>17. ¿Algún miembro de su familia se encuentra mal de los "nervios" o tiene una enfermedad mental?</p> <p>18. ¿Sabe de qué tipo? (si es así, mencione) _____</p> <p>19 Si es así mencione tipo de enfermedad mental _____</p> <p>20 Si es así mencione parentesco _____</p> <p>21 ¿Tiene algún familiar que haya sufrido depresión? Sí ___ No ___</p> | <p align="center">III. ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS</p> <p>22 Durante el embarazo, ¿se sintió usted triste? Sí ___ No ___</p> <p>23 ¿Tuvo algún acontecimiento que fuera estresante o crítico para usted? Sí ___ No ___</p> <p>24 ¿De qué tipo? a) Muerte de algún familiar ___ b) enfermedad de un familiar ___ c) dificultades económica ___ d) problemas relacionados con la inseguridad ___ e) otro _____</p> <p>25 ¿Cuál? _____</p> <p>26 ¿Fumó usted durante el embarazo? Sí ___ No ___</p> <p>27 ¿Cuántos cigarros fumaba por día? a) Más de 10 b) Menos de 10 c) 3 o menos.</p> <p>28 ¿Consumió alcohol durante el embarazo? Sí ___ No ___</p> <p>29 ¿Cuánto alcohol consumía por semana? a) 1 copa o menos b) 5 copas c) más de 10 copas.</p> <p>30 ¿Fue un embarazo planeado? Sí ___ No ___</p> <p>31 Su bebé ¿fue producto de tratamiento de fertilidad? Sí ___ No ___</p> <p>32 ¿Qué tan complicado fue su embarazo? a) Muy complicado b) Poco complicado c) Nada complicado</p> <p>33 ¿Presentó vómitos intensos después de los primeros tres meses de embarazo? Sí ___ No ___</p> <p>34. ¿A cuántas consultas prenatales asistió?</p> <p>35. ¿En qué semana de gestación se encontraba cuando nació su bebé? _____</p> <p>36 ¿El bebé fue dado de alta con usted? Sí ___ No ___</p> <p>37 Su bebé nació por: a) parto b) cesárea</p> <p>38 ¿Cuál fue el sexo del recién nacido? a) Femenino b) Masculino</p> <p>39 ¿Está satisfecha con el sexo del bebé? Sí ___ No ___</p> <p>40 ¿Su esposo está satisfecho con el sexo del bebé? Sí ___ No ___</p> <p>41 Si no es así, ¿Se siente usted mal por este motivo? Sí ___ No ___</p> <p>42 ¿Presentó usted problemas con la lactancia? Sí ___ No ___</p> |

| | |
|--|---|
| <p>43 ¿Qué tipo de alimentación tiene actualmente su bebé? a) Lactancia materna exclusiva b) Lactancia mixta c) Fórmula</p> <p>44 ¿Tuvo usted información sobre el cuidado del recién nacido? Sí ___ No ___</p> <p>45 ¿Quién cuida del bebé? a) Yo misma b) Pareja c) Abuela materna d) Abuela paterna e) Otros.</p> <p style="text-align: center;">IV. SITUACIÓN ACTUAL DE SALUD</p> <p>46 ¿Padece usted algún problema mental? Sí ___ No ___</p> <p>47 ¿Se siente usted nerviosa frecuentemente? Sí ___ No ___</p> <p>48 Actualmente ¿fuma? Sí ___ No ___</p> <p>49 Si contestó que sí, ¿Cuántos cigarrillos fuma al día? a) Más de 10 b) Menos de 10 c) 3 o menos</p> <p>50 Actualmente, ¿usa medicamentos para sentirse mejor? Sí ___ No ___</p> <p>51 Actualmente, ¿consume alcohol? Sí ___ No ___</p> <p>52 Si contestó que sí, ¿cuánto bebe por semana? a) 1 copa o menos b) 5 copas c) más de 10 copas.</p> <p>53 ¿Cuánto peso ganó con el embarazo? _____</p> <p>54 ¿Se siente bien con los cambios que el embarazo dejó en su cuerpo? Sí ___ No ___</p> <p style="text-align: center;">V. CONDICIONES FAMILIARES ACTUALES</p> <p>55 ¿Cuál es la edad de su pareja? _____</p> <p>56 ¿Cuál es la ocupación de su pareja? _____</p> <p>57 ¿Cuánto tiempo de relación lleva con su pareja? _____</p> | <p>58 ¿Cuándo fue el reinicio de su vida sexual después del nacimiento de su bebé? a) Antes del mes de nacido b) Entre un mes a tres meses c) De tres a seis meses d) De seis a 12 meses e) Después del año de nacido f) Aún no</p> <p>59 Su pareja. ¿Acudió con usted a consultas prenatales? Sí ___ No ___</p> <p>60 ¿Cómo describiría actualmente su relación de pareja? a) Estable b) Satisfactoria c) Insatisfactoria d) Destructiva</p> <p>61 ¿Su pareja le ayuda en el cuidado de su hijo? Sí ___ No ___</p> <p>62 El nacimiento de su hijo, ¿significa competencia para usted? Sí ___ No ___</p> <p>63 ¿Siente que la atención de su familia sigue siendo igual hacia usted o es más para el bebé? a) Es igual b) Es más para el bebé</p> <p>64 Si tiene hijos dígame ¿cuántos son? _____</p> <p>65 ¿Cómo es la relación con sus hijos? a) Excelente b) Buena c) Regular d) Mala</p> <p>66 Si está divorciada o separada ¿cuál fue la razón de la ruptura? _____</p> <p style="text-align: center;">VI. ANTECEDENTES PERSONALES</p> <p>67 ¿Se ha sentido triste en embarazos anteriores? Sí ___ No ___</p> |
|--|---|

¡GRACIAS POR SU PARTICIPACIÓN!

EPDS versión mexicana

Su fecha de Nacimiento: _____ Fecha de Nacimiento del Bebé _____

Como usted hace poco tuvo un bebe, nos gustaría saber cómo se ha estado sintiendo. Por favor **subraye** la respuesta que más se acerca a como se ha sentido **en los últimos 7 días**.

- | | |
|--|--|
| <p>1. He podido reír y ver el lado bueno de las cosas: Tanto como siempre No tanto ahora Mucho menos No, no he podido</p> | <p>6. Las cosas me han estado agobiando Sí, casi siempre Sí, a veces No, casi nunca No, nada</p> |
| <p>2. He mirado el futuro con placer Tanto como siempre Algo menos que antes Definitivamente menos que antes No, nada</p> | <p>7. Me he sentido tan infeliz, que he tenido dificultad para dormir: Sí, casi siempre Sí, a veces No muy frecuentemente No, nada</p> |
| <p>3. Me he culpado innecesariamente cuando las cosas marchaban mal: Sí, la mayoría de las veces Sí, algunas veces No muy frecuentemente No, nunca</p> | <p>8. Me he sentido triste y desgraciada Sí, casi siempre Sí, muy frecuentemente No muy frecuentemente No, nada</p> |
| <p>4. He estado ansiosa y preocupada sin motivo: No, nada Rara vez Sí, a veces Sí, muy frecuentemente</p> | <p>9. He estado tan infeliz que he estado llorando Sí, casi siempre Sí, muy frecuentemente Sólo ocasionalmente No, nunca</p> |
| <p>5. He sentido miedo y pánico sin motivo alguno: Sí, muy frecuentemente Sí, a veces No, no mucho No, nada</p> | <p>10. He pensado en hacerme daño a mí misma Sí, bastante a menudo A veces Rara vez Nunca</p> |

Trabajos Originales

Descripción de la Cronología del Dolor de las Contracciones Uterinas para Analgesia del Trabajo de Parto, una tarea pendiente.

Waldo Merino U.¹ Milca Villagrán S.² Romina Novoa R.³ Juan Orellana C.⁴

¹ Departamento de Anestesiología y Reanimación, Hospital Hernán Henríquez Aravena, Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

² Residente de Anestesiología y Reanimación, Universidad de La Frontera

³ Interno de Medicina, Universidad de La Frontera

⁴ Departamento de Salud Pública, Universidad de La Frontera

El estudio fue financiado por la dirección de investigación de la Universidad de La Frontera proyecto DI13-0043.

RESUMEN

Propósito: Describir la periodicidad del momento de máxima intensidad del dolor de las contracciones uterinas (CUs) durante el trabajo de parto (TDP) para eventualmente permitir el desarrollo de nuevos modelos de administración de analgesia endovenosa. **Material y método:** Embarazadas de término en TDP, reclutadas desde marzo 2014 por 18 meses, de manera no probabilística consecutiva. Se obtuvo el momento de máximo dolor por autoreporte de las pacientes con cronómetros, previa capacitación. **Análisis:** Regresión para medidas repetidas de efectos mixtos a los 3-5, 6-7 y 8-10cm de dilatación. La variable respuesta es el intervalo de tiempo desde el momento de máximo dolor de la CU basal al de la contracción siguiente. **Resultados:** En 64 pacientes, se obtuvo 5 intervalos de tiempo. Para la dilatación de 3-5cm una mediana=140.92 segundos y los coeficientes de regresión (CR) en 4 intervalos de tiempo con respecto al basal de 4.2, 15.9, -2.7 y -5.8 segundos. Para 6-7cm una mediana=131.16 seg y CR 13.4, 11.3, 2 y -10 seg. Para 8-10cm una mediana=129.3 seg y CR -6.7, 0.49, -2.5 y -7.7 seg. No hubo diferencias significativas entre los coeficientes de regresión. **Conclusiones:** Con los datos obtenidos podemos señalar que no hubo diferencias estadísticas significativas entre los intervalos de tiempo de los momentos de máximo dolor durante el TDP en fase activa. Esta información es relevante para apoyar el desarrollo de un modelo predictivo del dolor.

Palabras clave: Parto, dolor del parto, analgesia del parto, analgesia controlada por el paciente, remifentanilo, modelo predictivo.

ABSTRACT

Aim: To describe the timing of the moment of maximum intensity of uterine contraction (UC) pain in labor to possibly enable the development of new models for administering endovenous analgesia. **Materials and Methods:** Full-term pregnant women in labor, recruited from March 2014 for 18 months, using consecutive non-probability sampling. The moment of maximum pain was ascertained as self-reported by patients previously trained with chronometers. **Analysis:** Regression for repeated measurements from mixed results at 3-5, 6-7 and 8-10cm of dilation. The response variable was the time interval from the moment of maximum pain of the baseline UC to the following contraction. **Results:** In 64 patients, 5 time intervals were obtained. For the dilation of 3-5cm, a median=140.92 seconds and regression coefficients (RC) in 4 time intervals relative to the baseline of 4.2, 15.9, -2.7 and -5.8 seconds. For 6-7cm, a median =131.16 sec and RC 13.4, 11.3, 2 and -10 sec. For 8-10cm, a median =129.3 sec and RC -6.7, 0.49, -2.5 and -7.7 sec. There were no significant differences among the

regression coefficients. Conclusions: With the data collected we can report that there were no statistically significant differences between the time intervals of the moments of maximum pain during active labor. This information is relevant to support the development of a predictive model for this pain.

Keywords: Labor, labor pain, labor analgesia, analgesia, patient-controlled intravenous analgesia (PCIA), remifentanil, forecasting model.

INTRODUCCIÓN

El gold standard en la analgesia del parto (AP) es la analgesia neuroaxial, pues se asocia con los mejores resultados materno-fetales y eficacia en el alivio del dolor (1). En Chile, la AP es Garantía Explícita en Salud (GES), desde el 2007 (2). Muchas mujeres no optan por este tipo de analgesia por motivos de preferencia y es rechazada por su carácter invasivo no exento de complicaciones, contraindicaciones, o falta de profesional calificado para su administración. Una alternativa analgésica es la administración de opioides parenterales, entre ellos el remifentanilo es el fármaco que reúne las características más apropiadas para AP. Su farmacocinética única de acción ultracorta y rápida eliminación órgano-independiente, ofrece ventajas como el "opioide ideal". Su administración en PCA (patient-controlled analgesia) se ha incrementado y es la mejor alternativa disponible a la analgesia neuroaxial, aunque es menos efectiva (3). Es probable que su desempeño pudiera verse afectado porque cuando es auto-administrado por la paciente durante el dolor en las contracciones uterinas (CUs), el máximo efecto analgésico se alcanzó posterior a ellas (4). (Figura 1). No hemos encontrado en la literatura la descripción de modelos de administración del remifentanilo durante el TDP diferentes de la PCA, que de alguna forma permitan hacer coincidir el máximo efecto analgésico del fármaco con el momento de máximo dolor durante la CU, posiblemente debido a falta de conocimiento de la cronología del dolor durante el TDP especialmente en fase activa (5,6).

En nuestro modo de ver, es importante establecer la predicción del momento de máximo dolor de la siguiente CU para crear modelos de administración de analgesia parenteral, que permitan mejorar la efectividad del remifentanilo. De esta manera, nuestro propósito es describir la periodicidad del momento de máxima intensidad del dolor entre las CUs durante el TDP para obtener información que facilite el desarrollo de nuevos modelos de administración analgésica endovenosa.

Material y Método

Estudio cuantitativo, observacional y longitudinal, aprobado por el comité de ética del Servicio de Salud Araucanía Sur. Se incluyeron embarazadas de término, en fase activa del TDP, en posición cefálica, sin AP por motivos de elección personal, contraindicación o falta de profesionales calificados para administrar analgesia peridural, que ingresaron a la sala de parto del Hospital Hernán Henríquez Aravena. Estas pacientes habitualmente reciben acompañamiento y se les insta a caminar como técnica de apoyo no farmacológico para el manejo del dolor. Fueron reclutadas por dos matronas de manera no probabilística consecutiva según sus turnos, previa aceptación a participar en el estudio a través de un consentimiento informado, desde marzo del 2014 por 18 meses.

Fueron excluidas pacientes con patología obstétrica y no obstétrica, con estimación de peso fetales pequeños y grandes para la edad gestacional, embarazadas menores de edad (menores de 18 años), embarazo gemelar, cesárea anterior, uso de misoprostol, interrupción del trabajo de parto debido a cualquier causa e incapacidad de la paciente para comunicarse.

Durante todo el estudio las pacientes fueron monitorizadas con un tocodinamómetro para registro de las CUs y frecuencia cardiaca fetal. Además se obtuvo el registro del momento de máximo dolor con un cronómetro Casio-stopwatchHS-3 usado por la paciente, previa capacitación, la que consistía en marcar en el cronómetro el momento en que ellas percibían el máximo dolor. Hecha esta capacitación se inicia el registro de los antecedentes de la paciente y del TDP. El registro del dolor se obtuvo en tres periodos de la progresión del TDP, según los grados de dilatación cervical, el primero a los 3-5 cm, el segundo a los 6-7 cm y el tercero entre los 8-10 cm, y en cada uno de ellos se registraron seis CUs para obtener cinco intervalos de tiempo del momento de máximo dolor entre cada una de ellas (Figura 2).

Para el análisis de los datos se utilizó el software Stata-13, se realizó una regresión para medidas repetidas de efectos mixtos a los 3-5, 6-7 y 8-10 cm

de dilatación. La variable de respuesta fue el intervalo de tiempo desde el momento de máximo dolor de la CU basal al de la contracción siguiente, obteniéndose cinco intervalos de tiempo para cada uno de los tres periodos según los grados de dilatación cervical.

Resultados

De las 64 embarazadas ingresadas al estudio, fueron reclutadas 25 y 39 por cada matrona respectivamente, su promedio de edad era 26,75 años (18-41) con una DS de 5,7. Catorce de ellas nulíparas. Se obtuvo 5 intervalos de tiempo desde el momento de máximo dolor de la CU basal al de la contracción siguiente para cada uno de los tres periodos de dilatación cervical, donde llama la atención la cercanía de medias y medianas en los intervalos de tiempo de máximo dolor entre las CUs, pero con una amplia dispersión de los datos observados en las DS obtenidas y en los valores de tiempo extremos (tabla 1).

En el análisis de regresión para medidas repetidas de efectos mixtos en los periodos de dilatación uterina de 3-5, 6-7 y 8-10 cm no hubo diferencias significativas en los coeficientes de regresión. En el periodo de dilatación de 3-5 cm. los coeficientes de correlación se distancian por más de 20 segundos con IC muy dispersos, observándose valores entre las pacientes mayores a 30 segundos en los cuatro intervalos de tiempo con respecto al basal (tabla 2, gráfico 1). Similares características se observan a los 5-7 cm. Donde también los coeficientes de regresión presentan intervalos de confianza amplios de más de 35 segundos (tabla 3, gráfico 2) y a los 8-10 cm aun cuando se observan coeficientes de regresión más cercanos hay similar dispersión de datos (tabla 4, gráfico3). Llama la atención que no hubo diferencias significativas entre los coeficientes de regresión de las primíparas y múltiparas con respecto a las nulíparas. Es decir, no hubo diferencias en cuanto a la cronología del dolor entre ellas.

Discusión

Obtuvimos información en los tres periodos de progresión del TDP según los grados de dilatación cervical, el primero a los 3-5 cm, el segundo a los 6-7 cm y el tercero entre los 8-10 cm, y en cada uno de ellos se registraron seis CUs para obtener cinco intervalos de tiempo de los momentos de máximo dolor entre cada una de ellas (Figura 2). Con estos datos podemos señalar que no hubo diferencias estadísticas significativas entre los intervalos de

tiempo de los momentos de máximo dolor, en ninguno de los tres periodos de dilatación cervical. Es decir, encontramos regularidad cronológica entre los momentos de máximo dolor entre las CUs en el TDP durante la fase activa. Esta información es relevante ya que apoya fuertemente la posibilidad de desarrollar modelos predictivos del dolor para mejorar la actual analgesia endovenosa del TDP.

Sin embargo, dentro de nuestras limitaciones, los intervalos de tiempo presentaron una variabilidad clínica importante entre las pacientes. En los intervalos de dolor obtenidos se observó una gran dispersión de los valores, dificultando la precisión. Probablemente estos resultados se vieron afectados por el uso de cronómetros y por el auto reporte de las pacientes pues, a pesar de la capacitación recibida por ellas, no fue siempre fácil determinar el momento de máximo dolor durante las CUs y porque, pese a su diseño, el cronómetro resultaba incómodo para marcar el tiempo y generar un registro en momentos de dolor intenso. Es importante recordar que estas pacientes no recibieron analgesia para el TDP por diferentes causas.

Wickboldt y cols. (7), han descrito el uso de "Handgrip" conectado a un dinamómetro para la estimación permanente del dolor durante el TDP. Estos autores obtuvieron información de pacientes en estado inicial del TDP, cuando aún no requerían analgesia, no estaban en fase activa y solo por un periodo de 20 minutos. Sus registros evidencian una irregularidad en la fuerza aplicada por las pacientes en los momentos de dolor pues, a nuestro modo de ver, debían ejercer presión continua contra una resistencia del dispositivo y generar un registro en momentos de dolor agudo e intenso, de hecho los autores describen solo una correlación moderada entre la fuerza de puño y la intensidad del dolor, de acuerdo a estimaciones previas que correlacionaron un dolor imaginario (moderado e intenso) con a la fuerza aplicada. (ref1). Wickboldt y cols. publicaron su trabajo en el momento en que se recolectaban datos para el presente estudio en el HHA.

Nos parece importante adaptar la dosis y el momento de administración del bolo de remifentanilo a las necesidades de la paciente, esto podría lograrse por un método que pueda predecir el momento de máximo dolor en futuras CUs. Se aprovecharía el potencial del fármaco como un potente agonista μ mejorando la eficacia y la seguridad. Esto permitiría ofrecer una alternativa analgésica a mujeres que hoy, por diferentes motivos, no acceden a analgesia epidural y

en las cuales el adecuado manejo del dolor durante el TDP plantea un enorme desafío. Finalmente consideramos que este trabajo apoya, con información relevante, el desarrollo de un modelo

predictivo del dolor en las CUs para la generación de nuevas modalidades de administración de analgesia endovenosa.

| Periodo de dilatación | Media | DS | Mín/Máx | Mediana |
|-----------------------|--------|------|--------------|---------|
| 3-5 cm. | 152,7 | 65,7 | 22,18-438,92 | 140,92. |
| 6-7 cm. | 145,56 | 69,7 | 10,67-445,46 | 131,16. |
| 8-10 cm. | 132,85 | 43,8 | 32,5-326,1 | 129.3 |

Tabla 1. Descripción de los intervalos de tiempo desde el momento de máximo dolor de la CU basal al de la contracción siguiente para cada uno de los tres periodos de dilatación cervical.

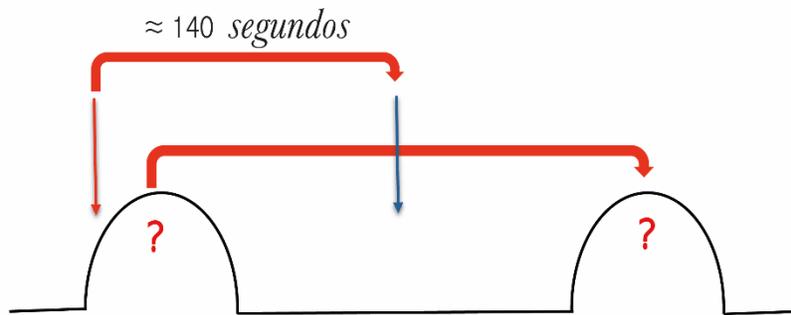


Figura 1. Intervalo de tiempo entre contracciones e intervalos de dolor.

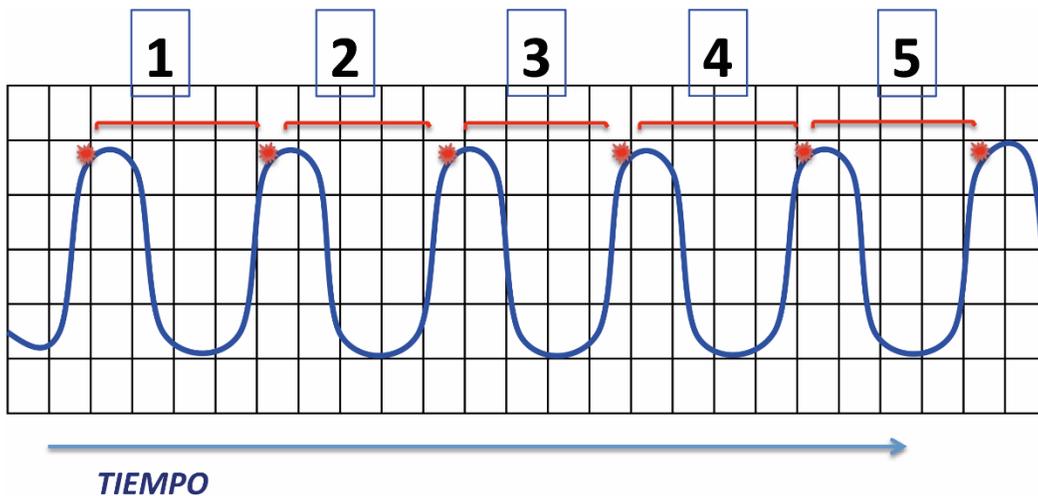


Figura 2. Intervalo de tiempo desde el momento de máximo dolor de la CU basal al de la contracción siguiente.

Momento de máxima intensidad del dolor durante la CU

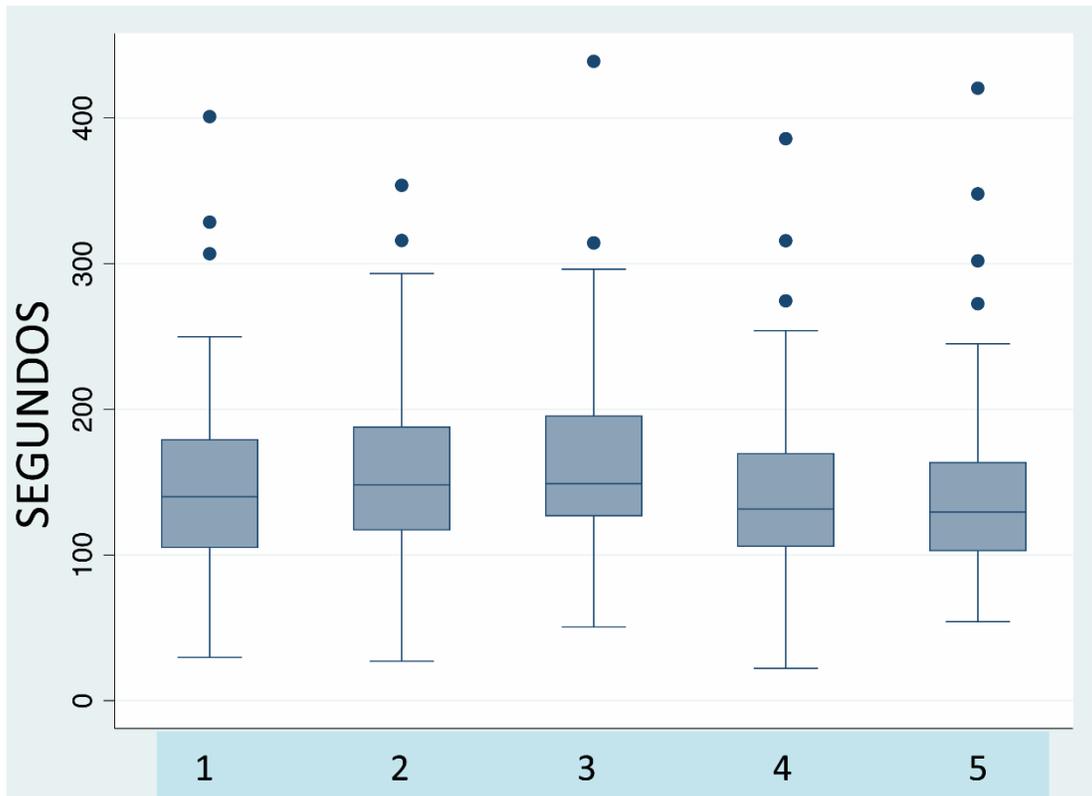


Gráfico 1. Intervalos de tiempo en el periodo de 3-5 cm.

| Intervalos | CR | p | IC95% |
|------------|------|-------|--------------|
| 2 | 4,2 | 0,63 | -12,9 - 21,4 |
| 3 | 15,9 | 0,069 | -1,2 - 33,2 |
| 4 | -2,7 | 0,76 | -20 - 14,6 |
| 5 | -5,8 | 0,51 | -23,7 - 11,9 |

Tabla 2. Coeficiente de regresión de los intervalos de tiempo 2, 3, 4 y 5 con respecto al basal en el periodo de dilatación de 3-5 cm.

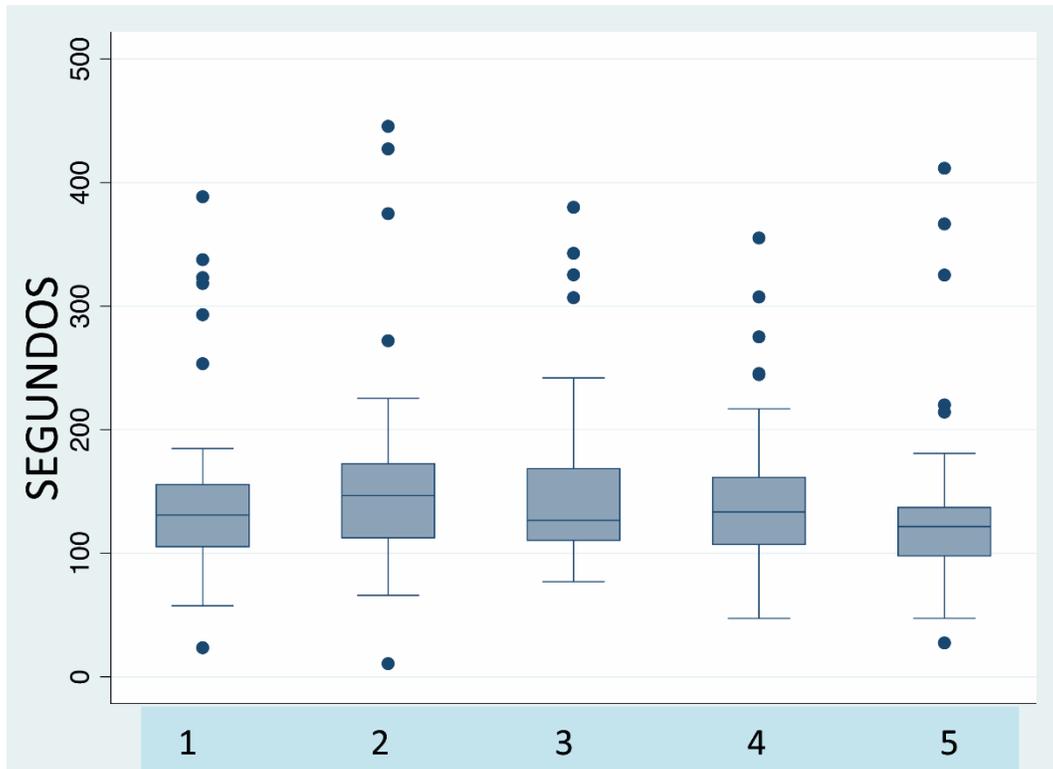


Gráfico 2. Intervalos de tiempo en el periodo de 6-7 cm.

| Intervalos | CR | p | IC95% |
|------------|------|------|--------------|
| 2 | 13,4 | 0,14 | -4,6 - 31,5 |
| 3 | 11,3 | 0,22 | -6,9 -29,6 |
| 4 | 2 | 0,82 | -16,2 - 20,3 |
| 5 | -10 | 0,27 | -28,4 - 8,1 |

Tabla 3. Coeficiente de regresión de los intervalos de tiempo 2, 3, 4 y 5 con respecto al basal en el periodo de dilatación de 6-7 cm.

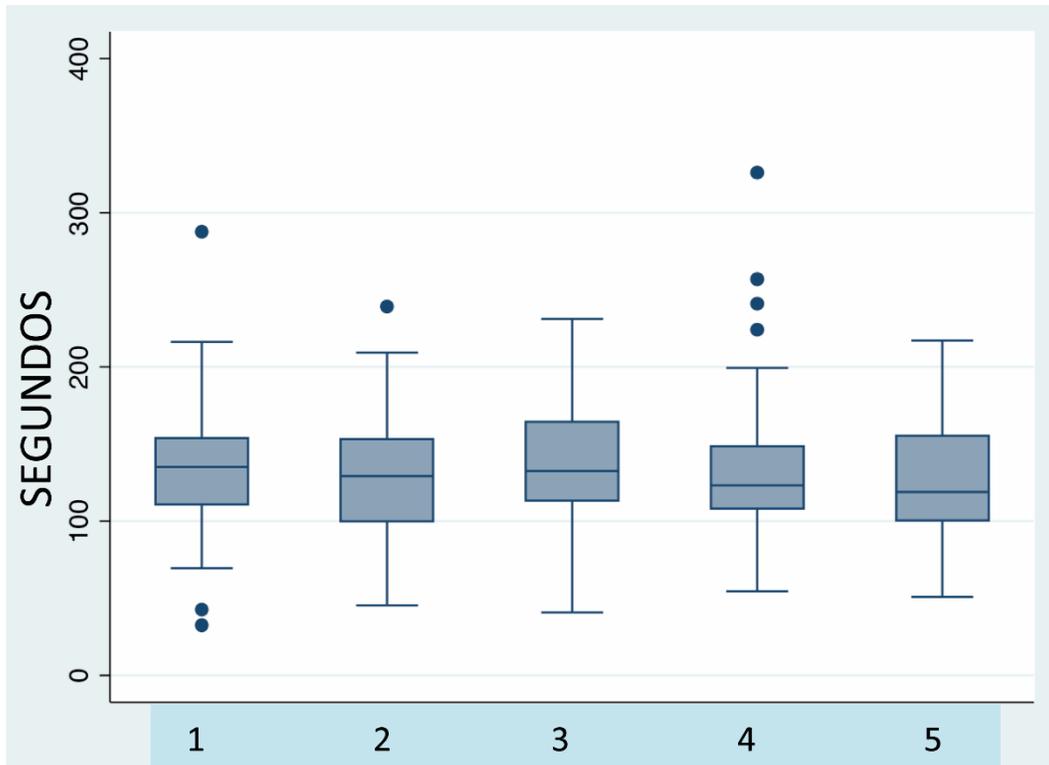


Gráfico 3. Intervalos de tiempo en el periodo de 8-10 cm.

| Intervalos | CR | p | IC95% |
|------------|------|------|--------------|
| 2 | -6,7 | 0,39 | -22,4 - 8,9 |
| 3 | 0,49 | 0,95 | -15,2 - 16,2 |
| 4 | -2,5 | 0,75 | -18,2 - 13,1 |
| 5 | -7,7 | 0,33 | -23,5 - 8,0 |

Tabla 4. Coeficiente de regresión de los intervalos de tiempo 2, 3, 4 y 5 Con respecto al basal en el periodo de dilatación de 8-10 cm.

Referencias

1. Hawkins J. L. Epidural Analgesia for Labor and Delivery. *N Engl J Med* 2010; 362:1503-10.
2. Ministerio De Salud. Guía Clínica Analgesia del Parto. Santiago: Minsal, 2013.
3. Van de Velde M, Carvalho B. Remifentanil for labor analgesia: an evidence-based narrative review. *Int J Obstet Anesth.* 2016 Feb;25: 66-74.
4. Volmanen P, Akural E, Raudaskoski T, Ranta P, Tekay A, Ohtonen P and Alahuhta S. Timing of intravenous patient-controlled remifentanil bolus during early labour. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55: 486–494.
5. Rehberg B, Wickboldt N, Juillet C, Savoldelli G. Can remifentanil use in obstetric be improved by optimal patient-controlled analgesia bolus timing?. *Br J of Anaesthesia.* 2015 Feb;114(2): 281-9.
6. Jost A, Blagus R, Ban B, Kamenik M. Effect-site concentration of remifentanil during patient-controlled analgesia in labour. *Int J Obstet Anesth.* 2015 Aug;24(3):230-6.
7. Wickboldt N, Savoldelli G, Rehberg-Klug B. Continuous assesmente of labor pain using handgrip force. *Pain Res Manag* 2015 May/June;20(3):159-163.

Guía Clínica

Síndrome de TORCH: Enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal.

Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016.

TORCH Syndrome: Rational approach of pre and post natal diagnosis.

Recommendations of the Advisory Committee on Neonatal Infections. Sociedad Chilena de Infectología, 2016

Fernanda Cofré, Luis Delpiano, Yenis Labraña, Alejandra Reyes, Alejandra Sandoval y Giannina Izquierdo

Santiago, Chile
Hospital Roberto del Río (FC),
Hospital San Borja Arriarán (LD)
Hospital San Juan de Dios (YL)
Hospital Félix Bulnes (AR)
Hospital Sótero del Río (AS)
Hospital Exequiel González Cortés (GI)

RESUMEN

Existen numerosas infecciones bacterianas, virales y parasitarias que pueden transmitirse desde la madre al feto o recién nacido (RN) y que significan un riesgo para él. El acrónimo TORCH se utiliza en forma universal para caracterizar a aquel feto o RN que presenta un cuadro clínico compatible con una infección congénita y que permite un enfrentamiento racional, tanto diagnóstico como terapéutico. El concepto tradicional de realizar un "test de TORCH" sin consideraciones específicas a cada paciente, hoy en día se considera no adecuado y ha sido reemplazado por exámenes específicos para patógenos específicos bajo circunstancias bien definidas. El presente documento revisa las características generales, epidemiológicas, patogénicas, diagnósticas y terapéuticas de los patógenos más frecuentemente involucrados en el estudio de pacientes con sospecha de TORCH.

Palabras clave: TORCH, infección congénita, toxoplasmosis, tripanosomiasis americana, enfermedad de Chagas, síndrome de rubéola congénita, citomegalovirus, herpes simplex

Abstract

There is a lot of bacterial, viral or parasite infections who are able to be transmitted vertically from the mother to the fetus or newborn which implicates an enormous risk for it. The TORCH acronym is used universally to refer to a fetus or newborn which presents clinical features compatible with a vertically acquired infection and allows a rational diagnostic and therapeutic approach. The traditional "TORCH test" is nowadays considered not appropriate and it has been replaced for specific test for specific pathogens under well defined circumstances. The present document reviews the general characteristics, epidemiology, pathogenesis, diagnostic and therapeutic options for the most frequently involved pathogens in the fetus or newborn with TORCH suspicion.

Key words: TORCH, congenital infection, toxoplasmosis, American trypanosomiasis, Chagas disease, congenital rubella syndrome, cytomegalovirus, herpes simplex.

INTRODUCCIÓN

Existen numerosas infecciones bacterianas, virales y parasitarias que pueden transmitirse desde la madre al feto o recién nacido (RN) y que representan un riesgo para él. La infección puede ser adquirida en diferentes periodos durante la vida intrauterina y neonatal: in utero, al momento del parto o en periodo post natal (1,2). El resultado final de este proceso infeccioso se puede traducir en reabsorción del embrión, aborto, mortinato, malformaciones congénitas, RN prematuros, retardo del crecimiento intrauterino (RCIU), enfermedad aguda in utero en el RN o post parto, infección asintomática pero persistente en el periodo neonatal con secuelas neurológicas crónicas o un niño sano sin secuelas (1,3).

El acrónimo TORCH se utiliza en forma universal para caracterizar aquel feto o RN que presenta un cuadro clínico compatible con una infección congénita y permite un enfrentamiento racional, tanto diagnóstico como terapéutico (4,5). Los microorganismos clásicamente incluidos son *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, citomegalovirus (CMV), virus herpes simplex (VHS) y otros agentes (en orden alfabético: enterovirus, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, parvovirus B-19, *Treponema pallidum*, *Trypanozoma cruzi*, virus de hepatitis B, virus de inmunodeficiencia humana, virus varicela-zoster).

Las manifestaciones clínicas de las infecciones congénitas están influenciadas por múltiples factores independientes entre sí, como el efecto del patógeno sobre la organogénesis, el momento en que ocurre la infección respecto a la edad gestacional, la presencia o ausencia de inmunidad materna y el modo de adquisición de la infección (1,5). Los abortos o mortinatos generalmente se dan cuando la madre se infecta tempranamente en el embarazo o cuando la

enfermedad sistémica de la madre es grave. La razón por la cual se producen partos prematuros no es bien comprendida pero está descrito que aquellos niños con infecciones virales congénitas y pequeño para la edad gestacional (PEG), son el resultado de un RCIU producto de la disminución del número de células de los órganos en desarrollo.

Las infecciones fetales virales pueden sospecharse si la madre se ve expuesta o experimenta una infección por un virus conocido que se puede transmitir en forma vertical o frente a anomalías detectadas en los controles ecográficos de rutina. (Tabla 1). El diagnóstico serológico definitivo de infección aguda en la mujer embarazada requiere la demostración de seroconversión. (1).

En el RN, los hallazgos clínicos habituales que sugieren una infección congénita aguda son: ictericia, petequias o hepato/esplenomegalia al momento de nacer o inmediatamente posterior al parto, en un neonato habitualmente PEG. Por otro lado, frente a un RN con sospecha de sepsis neonatal en que los cultivos son sistemáticamente negativos para bacterias y hongos, también debe plantearse la posibilidad de una infección congénita aguda. (Tabla 2).

Frente a la sospecha de una infección congénita debe evaluarse a la madre en búsqueda de antecedentes que apoyen esta posibilidad. Sin embargo, la ausencia de historia de infección no descarta la posibilidad de infección en el RN dado que la mayoría de ellas son asintomáticas.

La larga lista de patógenos capaces de producir infecciones congénitas debe ser considerada a la luz de los síntomas clínicos del RN, epidemiología en torno a la gestación, el estado materno de vacunación, el tamizaje serológico efectuado durante el embarazo

y factores de riesgo como viajes a zonas endémicas o conductas sexuales. Para que el apoyo con pruebas de laboratorio tenga un buen rendimiento, debe solicitarse muestras adecuadas en el momento correcto y utilizarse exámenes precisos con buena sensibilidad y especificidad (4). El concepto tradicional de realizar un "test de TORCH" sin consideraciones específicas a cada paciente, hoy en día se considera no adecuado y ha sido reemplazado por exámenes específicos para ciertos patógenos bajo circunstancias bien definidas.

El ser un RN PEG -presente en 3 a 7% de los RN- no corresponde a una entidad específica en sí, sino que es una manifestación de múltiples patologías maternas, fetales o placentarias. Dado que una de las posibles causas es tener una infección congénita, algunos autores sugieren realizar un "test de TORCH" como parte de la evaluación rutinaria en estos RN; sin embargo, esta asociación está basada en datos limitados. Datos actuales sugieren de poca utilidad un tamizaje TORCH completo a aquellos RN cuya única manifestación clínica es ser PEG, ya que, la incidencia de CMV estudiada mediante prueba de cultivo acelerado (shell vial) en orina en este grupo específico es tan sólo de 2%. (6,7).

A continuación revisaremos las características generales, epidemiológicas, patogénicas y principalmente del diagnóstico de los patógenos más frecuentes involucrados en el estudio de pacientes con sospecha del síndrome TORCH.

Toxoplasmosis

Toxoplasma gondii es un protozoo tisular de distribución cosmopolita, intracelular obligado, del Phylum Apicomplexa.

Epidemiología

La toxoplasmosis es la zoonosis más frecuente en el mundo, con prevalencia de infección que alcanza hasta 80-90% en algunos países. Es universal y afecta a todos los animales de sangre caliente incluyendo al hombre. El hombre se infecta al ingerir carne cruda o insuficientemente cocida que tenga quistes del parásito o por el consumo de frutas y hortalizas que estén contaminadas con ooquistes de *T. gondii* eliminados por las heces de gatos jóvenes infectados. En Chile, la infección adquirida comienza al año o año y medio de vida y va aumentando con la edad, de modo tal que 40% de la población mayor de 21 años presenta la parasitosis. (8). La toxoplasmosis congénita (TC) es una enfermedad poco frecuente.

Sin embargo, sus graves consecuencias en algunos niños hacen que sea motivo de interés y preocupación por parte de obstetras y pediatras. De acuerdo a la experiencia mundial se produce un caso congénito por cada 1.000 partos (8).

Enfermedad congénita. El riesgo de la transmisión al hijo

La transmisión del parásito de la madre al hijo puede ocurrir únicamente cuando la infección se adquiere por primera vez durante el embarazo y aumenta gradualmente con el progreso de la gestación. En términos generales, un tercio de las madres con infección aguda darán a luz un hijo con toxoplasmosis, en su mayoría con un desarrollo normal; sin embargo, el 4% tiene posibilidades de morir, tener un daño neurológico permanente o compromiso visual desde los primeros años de vida. (9)

La infección materna es sub-clínica en la mayoría de los casos; por lo tanto, el diagnóstico se basa en pruebas serológicas. La mujer gestante debe conocer su estado inmunológico con respecto a la enfermedad y las mujeres susceptibles deben tomar las precauciones específicas.

Luego de la primo-infección ocurrida durante el embarazo, puede sobrevenir la transmisión vertical del parásito al producto de la concepción y causar una amplia gama de secuelas que van desde el aborto espontáneo hasta el nacimiento de un niño con diferentes manifestaciones clínicas o asintomático. Sin embargo, la mayoría de los RN infectados es aparentemente sano y puede presentar las manifestaciones de la infección años después del nacimiento. La transmisión placentaria ocurre en relación lineal con el tiempo de gestación: es baja la frecuencia en el primer trimestre y aumenta hacia el final del embarazo. (Tabla 3).

La enfermedad en el hijo se manifiesta en la vida intrauterina o después del nacimiento. El compromiso de quienes presentan la infección varía de acuerdo al grado de lesión: corio-retinitis, ceguera, hidrocefalia, calcificaciones intracerebrales, epilepsia, retraso mental (RM) o retraso del desarrollo psicomotor (RDSM). El riesgo de generar lesiones es mayor en las primeras semanas y poco frecuente después de la semana 26. (9)

El riesgo global de transmisión vertical del parásito en la infección materna es alrededor de 40%, pero se reduce significativamente con la administración de espiramicina. En las dos a tres últimas semanas de

gestación, el riesgo alcanza a 90% y no debiera dejar de tratarse.

Manifestaciones clínicas. Existen cuatro formas de presentación (10):

- Enfermedad neonatal: RN gravemente afectado con expresión clínica de una enfermedad generalizada, compromiso del sistema nervioso central (SNC) y con secuelas que no siempre serán modificables con el tratamiento.
- Enfermedad que se manifiesta en los primeros meses de vida: Se incluyen los niños nacidos con enfermedad, aquellos con reconocimiento tardío de la enfermedad independientemente de la gravedad de los síntomas y niños que nacieron asintomáticos y se manifestaron tardíamente. El diagnóstico del niño se efectúa meses después del nacimiento. Los signos y síntomas pueden desaparecer con el tratamiento.
- Enfermedad que se manifiesta tarde en la vida: Se diagnostica por la presencia de una secuela o la reactivación de una infección no diagnosticada durante la infancia. Se presenta con frecuencia como corio-retinitis y es menos frecuente con síntomas neurológicos como convulsiones o hidrocefalia por estenosis de un acueducto.
- Infección asintomática: El 90% de los niños infectados son clínicamente sanos y muestran IgG persistentes o crecientes como única expresión de su infección. Pueden padecer secuelas o desarrollar corio-retinitis, sordera, hidrocefalia, RM o RDSM años más tarde, por lo que requieren tratamiento.

Sintomatología en el recién nacido

Los signos y síntomas de la TC son muchos y muy variados, pero no específicos. (Tabla 4). También hay que considerar que la TC mantiene una clínica semejante con otras infecciones congénitas, especialmente con la infección causada por CMV.

Por su frecuencia y sus características clínicas, las lesiones corio-retinianas y las encefálicas son las más típicas y también, las más graves y deben buscarse en forma dirigida.

Diagnóstico etiológico (Tablas 5 y 6).

El diagnóstico de la infección por *T. gondii* esta basada primariamente en el estudio serológico.

IgM es lo primero en aparecer, generalmente 1 semana después de la infección, siendo los niveles

crecientes hasta 1-3 meses y luego decrecientes a partir de los 9 meses, llegando a la negativización. Un 9-27% de la población puede tener títulos persistentes de IgM por 2 o mas años (Villard).

IgG aparece a partir de las 2 semanas de la infección llegando a un peak a los 3 meses, mantiene un plateau por 6 meses y luego de 1 año inicia un lento descenso hasta llegar a su nivel mas bajo que se mantiene de por vida debido a la persistencia de los quistes latentes en el individuo infectado. La avidéz de estos anticuerpos IgG aumenta progresivamente durante los primeros 4 meses post infección (Villard).

IgA tiene una cinética de producción similar a IgM, con un peak mas tardío y persistencia de los anticuerpos por 3-4 meses post infección (Villard).

Lo ideal sería realizar el tamizaje sistemático de IgG anti-Toxoplasma en toda mujer embarazada en el primer trimestre de gestación. Ante un resultado negativo la mujer embarazada se considera en riesgo de contraer la infección aconsejándose realizar medidas preventivas primarias.

Un resultado positivo puede tener dos interpretaciones:

- considerar que la IgG específica (+) es debida a una infección previa al embarazo y no realizar otros exámenes o
- buscar infección reciente mediante detección de IgM; un resultado de IgM negativo indica que la infección fue antes del embarazo y, por tanto, sin riesgo para el feto.

Diagnóstico prenatal

La detección de IgM materna en la mujer embarazada no significa necesariamente infección aguda, ya que la IgM puede persistir más de un año. Ante esta situación se puede realizar exámenes adicionales como determinación del test de avidéz y detección de IgA u obtener una segunda muestra de IgG, una vez transcurridas tres semanas, con objeto de ver si se producen diferencias significativas en el título de anticuerpos. (Figura 2). La demostración de seroconversión entre dos muestras separadas por dos a cuatro semanas y obtenidas durante el embarazo confirma una infección aguda durante la gestación.

Los anticuerpos IgG de alta avidéz tardan en aparecer 12 a 16 semanas desde la infección y, por tanto, un

resultado de alta avidéz en el primer trimestre del embarazo indica que la infección se produjo antes de 16 semanas, por lo que no hay riesgo para el feto. Por el contrario, una baja avidéz (o un resultado indeterminado) puede persistir por meses a años después de la infección primaria y, por tanto, no debe ser utilizada como única prueba para confirmar una infección reciente.

Los anticuerpos de clase IgA aparecen poco después de los de clase IgM y persisten 6 a 7 meses desde la primo-infección. Sin embargo, se han detectado en algunos casos durante más de un año y su ausencia en un pequeño porcentaje de infecciones agudas, por lo que han de interpretarse junto con los resultados de avidéz. Los ensayos de avidéz y de IgA son útiles cuando sólo se dispone de una muestra de suero.

Cuando el diagnóstico se plantea en el segundo o tercer trimestre de gestación y no se dispone de una muestra del inicio del embarazo, la serología no nos permite descartar que se haya producido una infección al inicio del embarazo.

El diagnóstico prenatal de infección fetal es necesario cuando los resultados serológicos en la mujer embarazada son indicativos de infección durante la gestación o poco antes de ésta o cuando existe evidencia ecográfica de daño fetal. El diagnóstico de infección fetal se basa en la detección del parásito y/o en la respuesta inmune específica en el feto. La detección del parásito por reacción de polimerasa en cadena (RPC) en muestras de líquido amniótico por amniocentesis es más rápida, sensible y segura que los métodos tradicionales (serología, cultivo e inoculación en ratón) siendo el método de elección. La RPC en líquido amniótico obtenido por amniocentesis a partir de la semana 18 de gestación, tiene una buena sensibilidad y una especificidad de 100%, con un valor predictor positivo de 100%; sin embargo, un resultado negativo no descarta totalmente la infección. La amniocentesis debe realizarse cuando haya transcurrido cuatro semanas desde la infección aguda en la mujer gestante.

La detección del parásito por cultivo en líneas celulares o inoculación en ratón, a partir de muestras de líquido amniótico, también permite establecer el diagnóstico, aunque la menor sensibilidad respecto a la RPC y la mayor complejidad de la técnica hacen que no sea de empleo rutinario.

Diagnóstico en el RN

En el RN la detección de IgM y/o IgA en sangre se considera diagnóstico de infección fetal. La IgM o IgA pueden no ser detectadas hasta en 70% de los niños infectados en el primer trimestre de gestación, por lo que en estos casos se debe hacer el seguimiento serológico durante el primer año de vida. La desaparición de la IgG en el primer año de vida descarta la infección.

En el momento del parto se puede realizar estudio con RPC de la placenta lo que traduce la infección de la placenta pero no necesariamente del RN, examen que tiene una especificidad de 97%. El estudio anatómo-patológico de la placenta es de baja sensibilidad y se desaconseja (11).

La RPC en sangre, orina y LCR en el RN se puede realizar como complemento diagnóstico al estudio serológico cuando no se detecta IgA o IgM específicas. Esto último tiene una buena especificidad pero baja sensibilidad por lo que un resultado positivo confirma la infección pero un resultado negativo no la descarta y requiere de seguimiento serológico (11).

Estudio complementario del RN

Al RN con TC confirmada o probable deben realizarse estudios analíticos, de imagen y de microbiología.

- Hemograma y evaluación bioquímica completa con función hepática. Carecen de especificidad y sólo son necesarias para determinar el grado y la extensión de la enfermedad.
- Fondoscopia realizada idealmente por un oftalmólogo pediátrico.
- Neuroimágenes: ecografía cerebral o resonancia magnética (RM) cerebral. Una ecografía cerebral realizada por una persona experta puede obviar la RM. Los hallazgos más característicos son las calcificaciones y la hidrocefalia.
- Estudio citoquímico del LCR.
- Estudio microbiológico.
- Obligado: IgM e IgG en la primera semana de vida. Si está disponible, realizar también IgA.
- Recomendado: RPC en sangre, LCR y orina.
- Opcional: estudio de RPC en placenta. (11)

Tratamiento

Todos los pacientes con TC, independientemente de su condición clínica al nacimiento, deben recibir tratamiento. (9) (Tabla 7).

El seguimiento de cualquier niño con TC debe hacerse hasta pasada la pubertad. Una vez finalizado un año de tratamiento se debe realizar una fundoscopia, una serología completa y una ecografía cerebral o tomografía computarizada según la historia al nacimiento.

Si existen signos de curación se hace una fundoscopia cada uno a dos años hasta la pubertad, momento en que el estudio oftalmológico se realiza cada seis meses por el mayor riesgo de recaída a pesar de un tratamiento correcto. Si en ese momento se produce una elevación significativa de IgG, lo que no es habitual, o signos de reactivación de coriorretinitis, se aconseja nuevo tratamiento con pirimetamina más ácido fólico más sulfadiazina durante dos a tres meses. (14).

Prevención primaria; en la mujer embarazada no inmune

Se deben indicar consejos profilácticos a toda mujer embarazada que presente una serología IgG negativa en la primera visita del embarazo:

- Lavado de manos antes de ingerir alimentos.
- Ingestión de carnes rojas bien cocidas, no consumir carnes ahumadas o en salmuera.
- Lavado minucioso de las manos luego de manipular carne cruda o vegetales frescos.
- Limpieza de las superficies y utensilios de cocina que tuvieron contacto con carne cruda.
- No ingerir vegetales crudos cuando no se pueda asegurar que fueron bien lavados.
- Si realiza trabajos de jardinería, debe usar guantes y luego lavarse las manos.
- Evitar contacto con excretas de gato. En el caso de poseer mascota felina se recomienda remover las excretas diariamente, con guantes y lavado de manos posterior, ya que los oocistos son infectantes a partir de las 36 horas de su eliminación y sobreviven a temperaturas entre 4° y 37°C. (9).

Sífilis

La sífilis congénita corresponde a la infección transplacentaria producida por *Treponema pallidum*, desde una madre con sífilis no tratada o inadecuadamente tratada, al producto de la gestación. Esta infección puede afectar al feto en cualquier etapa del embarazo y el riesgo de infección varía según la etapa evolutiva de la enfermedad en la gestante. El daño producido en el feto se relaciona con su capacidad de montar una respuesta inmune, lo que ocurre especialmente después de las 16-20 semanas de gestación.

La infección produce un compromiso multisistémico y es así como, las manifestaciones clínicas en el RN infectado son variadas y pueden estar presentes al nacer o desarrollarse en los primeros dos años de vida. Por lo tanto, el diagnóstico de esta patología es complejo y se basa en el análisis de los antecedentes epidemiológicos, serológicos y la clínica del binomio madre-hijo.

Agente causal

Treponema pallidum es el agente causal, pertenece a la familia Spirochaetaceae, está compuesto por ocho a veinte espiras enrolladas, lo que le permite un movimiento rotatorio. Es una bacteria filiforme que no tiñe con los métodos convencionales (Gram, naranja de acridina, otros). Cuenta con proteínas en su membrana externa que le facilitan la adherencia, atraviesa las membranas y la piel intacta. Es muy lábil a las condiciones ambientales, no se trasmite por la contaminación de objetos, sólo por contacto directo y su reservorio es exclusivamente humano. Es muy sensible a penicilina con una concentración inhibitoria mínima (CIM) de 0,018 µg/ml y se multiplica cada 30 a 33 horas.

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que anualmente hay 12 millones de personas infectadas con sífilis en el mundo, de las cuales 2 millones corresponden a mujeres embarazadas y 270.000 a RN con sífilis congénita.

En Chile (15), la tasa de incidencia de sífilis en la población general fue de 22,3 por 100.000 habitantes en el año 2014; 23% de los casos notificados de sífilis correspondieron a mujeres embarazadas, de las cuales 35 y 34% cursaron con una sífilis latente precoz y latente tardía, respectivamente, 9% con sífilis primaria y 5% sífilis secundaria. La tasa de sífilis

congénita confirmada, de acuerdo a criterios epidemiológicos, fue de 0,24-0,25 por 1.000 RN vivos.

Los factores de riesgo materno (16) relacionados con la infección durante el embarazo son:

- falta de control del embarazo
- abuso de sustancias
- antecedentes de otras infecciones de transmisión sexual
- comercio sexual
- haber recibido tratamiento para la sífilis con antimicrobianos distintos a penicilina benzatina o haberse efectuado este tratamiento antimicrobiano menos de un mes antes del parto
- sospecha de re-infección
- historia de tratamiento no documentado o verificable
- gestantes portadoras de VIH
- adolescentes
- parejas no tratadas y
- sífilis diagnosticada en etapa secundaria durante el embarazo.

La principal vía de transmisión es trans-placentaria, si bien se describen casos que la han adquirido por contacto directo con secreciones o lesiones activas ricas en *T. pallidum*, presentes al momento del paso del RN por el canal del parto. No se transmite por leche materna.

El riesgo de transmisión al producto de la gestación varía según la etapa de la enfermedad en la mujer embarazada; es de 75-95% en sífilis con menos de un año de evolución (sífilis primaria, secundaria y latente precoz) y de 35-10% en sífilis con más de un año de evolución (sífilis latente tardía y sífilis terciaria); la situación de mayor riesgo para el feto se produce cuando la mujer embarazada cursa una sífilis secundaria.

La infección no tratada en la mujer embarazada da origen a 25% de abortos, 25% de mortinatos y del 50% restante, 40% de los RN nacen con sífilis congénita sintomática y 60% nacen asintomáticos, pero desarrollaran la enfermedad en los primeros dos años de vida.

Si la mujer gestante recibe un tratamiento adecuado, antes de las 16-20 semanas de gestación, 100% de los RN nacen sanos. Si el tratamiento fue posterior a ello se han observado secuelas en 1 a 3%.

La gravedad de la infección se relaciona con el momento en que la mujer embarazada adquiere la infección, la edad gestacional, la carga infectante que afecta al feto y la oportunidad con que la madre establece una respuesta inmune.

Sífilis y embarazo

La detección de la sífilis a través del tamizaje con serología no treponémica en la mujer embarazada ha demostrado ser una buena estrategia (17,18), tanto en prevención de la sífilis congénita, como disminuyendo la incidencia de parto prematuro y de muerte fetal y perinatal, por esta causa.

El tamizaje durante el embarazo debe realizarse siempre con técnicas no treponémicas cuantitativas; entre las recomendadas están el RPR y el VDRL. Es recomendable utilizar la misma técnica durante toda la gestación, dado que esto permite evaluar la evolución de la curva serológica, su respuesta al tratamiento y detectar posibles re-infecciones. La confirmación del diagnóstico de la primo-infección en la mujer embarazada se realiza con pruebas serológicas treponémicas (MHATp-microhemaglutinación de *T. pallidum* y FTA Abs-fluorescent *T. pallidum* antibodies). Estas pruebas no son útiles para realizar seguimiento, dado que en la gran mayoría de los casos permanecen reactivas durante toda la vida, con posterioridad a la infección. (Nota: Actualmente el Laboratorio de Referencia Nacional del Instituto de Salud Pública-ISP- trabaja con MHAp). Tanto las pruebas serológicas no treponémicas como las treponémicas detectan IgG, esto es, se produce paso de anticuerpos al feto, a través de la barrera placentaria.

En nuestro país, la normativa del MINSAL establece el tamizaje en la mujer embarazada con pruebas no treponémicas (VDRL o RPR cuantitativo) al momento de la primera consulta, a las 24 semanas, entre las 32-34 semanas de gestación y al parto.

Se ha observado que entre 65 y 85% de las madres de RN con sífilis congénitas probables y confirmadas, adquieren la infección en el tercer trimestre del embarazo, detectada por seroconversión durante este periodo o en el parto, o bien, por aumento en la dilución al compararla con las anteriores. Por lo anterior, la situación serológica de la madre siempre

debe ser conocida antes de darla de alta desde la maternidad porque esto define en gran medida la conducta a seguir con el RN.

La evolución de la curva serológica de pruebas no treponémicas posteriormente a un tratamiento bien llevado en la mujer embarazada, debe evaluarse cuidadosamente, en especial en las mujeres gestantes que han presentado sífilis primaria y secundaria. En un estudio donde se evaluaron 166 mujeres gestantes con sífilis (19), con un promedio de edad gestacional de 29 + 5 semanas, de las cuales 56% presentó sífilis precoz, se observó que sólo en 38% de ellas disminuyó en dos diluciones la serología no treponémica al parto, y esto se relacionó especialmente con aquellas mujeres que presentaron cuadros de sífilis primaria o secundaria. Si se considera los cuadros de sífilis latente en etapa precoz y tardía, en general, 16 a 28% de las mujeres embarazadas adecuadamente tratadas no muestran un descenso en dos diluciones de la serología no treponémica, al parto.

Entre los antecedentes epidemiológicos se recomienda verificar la situación serológica y el antecedente de tratamiento de la pareja de la mujer gestante, especialmente cuando hay sospechas de re-infección.

Se han comunicado fracasos de tratamiento en la mujer gestante con sífilis secundaria, a pesar de haber recibido tratamiento adecuado con penicilina benzatina, lo cual guardaría relación con una alta carga infectante; se recomienda en estos casos la evaluación de la unidad feto-placentaria y la búsqueda de indicios de infección fetal.

Se considera tratamiento adecuado de la mujer embarazada, el haber recibido dos dosis de penicilina benzatina de 2.400.000 UI c/u, con un intervalo de una semana, un mes antes del parto, y al parto contar con seguimiento serológico de pruebas no treponémicas que evidencien una disminución de la dilución, en comparación a la dilución al momento del diagnóstico.

Al comparar el uso de una versus dos dosis de penicilina benzatina, en el tratamiento de la mujer gestante (20), hay estudios que han mostrado una menor eficacia del esquema de una dosis en sífilis secundarias, en sífilis con diluciones de RPR por sobre 1:16 o VDRL de 1:32 o más. Por otra parte, debido a las alteraciones en el volumen de distribución que se producen en la gestación, especialmente en el tercer trimestre, se ha observado que una dosis de penicilina benzatina de 2.400.000 UI no alcanza

concentraciones en el suero materno que aseguren la erradicación de *T. pallidum* a la semana de su administración (21).

Ceftriaxona se encuentra entre las opciones de tratamiento de la sífilis en la población general y en la mujer embarazada pero no hay estudios que avalen su eficacia en prevenir la sífilis congénita. En cuanto a los macrólidos/azálidas como eritromicina y azitromicina, la transferencia placentaria estos los fármacos es baja y las concentraciones alcanzadas en el suero fetal también lo son (22). Por lo tanto, cualquier tratamiento antimicrobiano recibido por la mujer gestante, diferente a penicilina benzatina, se considera inadecuado y obliga a tratar y estudiar al RN.

Cuadro clínico

Se describen dos formas de presentación de la sífilis congénita, la forma precoz, que se manifiesta en los dos primeros años de vida y la forma tardía que se presenta después de esa edad (23,24).

Las manifestaciones clínicas de la sífilis congénita precoz, va desde la forma multisistémica, oligosintomática a la asintomática, siendo esta última la forma más frecuente.

Forma multisistémica: generalmente corresponde a un RN gravemente enfermo, de aspecto séptico, con RCIU, hepato-esplenomegalia, anemia, trombocitopenia, compromiso del SNC, hepatitis, pancreatitis, neumonía alba, glomerulonefritis, osteocondritis, corio-retinitis en "sal y pimienta", uveítis, lesiones en la piel, e incluso, puede cursar con un shock séptico. En esta forma clínica, la manifestación más frecuente es la hepato-esplenomegalia, asociada a la presencia de anemia, trombocitopenia, con leucocitosis o leucopenia. La anemia hemolítica se presenta con test de Coombs negativo, se resuelve en forma lenta y puede persistir por semanas; se asocia a formación de complejos inmunes, a crioglobulinemia y macroglobulinemia. La hepatitis puede ser de tipo colestásica y se resuelven lentamente (25), al igual que la anemia hemolítica, luego de una terapia adecuada; inicialmente puede apreciarse una exacerbación del cuadro posterior a la administración de penicilina G sódica. Del punto de vista gastrointestinal también se describen manifestaciones como ileitis y enterocolitis necrosante.

Diez por ciento de los RN que presentan neumonía alba quedan con daño pulmonar crónico,

especialmente prematuros y RN que requieren ventilación mecánica invasora. Además se asocia a fibrosis obliterante focal.

El diagnóstico se confirma con relativa facilidad ya que, habitualmente cursan con elevadas diluciones de serología no treponémica en el suero.

Forma oligosintomática: se presenta generalmente en los primeros seis meses de vida y las manifestaciones clínicas más frecuentes son las lesiones de piel, mucosas y las alteraciones óseas. También pueden presentar, poliadenopatías, síndrome nefrótico, hepatitis y hemoglobinuria paroxística nocturna, entre otras manifestaciones.

Las lesiones cutáneas y mucosas se manifiestan con mayor frecuencia desde la segunda a la décima semana de vida, y pueden ser: exantema máculo-papular simétrico, lesiones descamativas y lesiones ampollares palmo-plantares que corresponden al pénfigo sifilítico. Las manifestaciones de mucosas se presentan con mayor frecuencia entre los 7-10 días de vida y pueden corresponder a: rinitis mucosas, mucopurulenta o sanguinolenta, parches mucosos o placas blanquecinas en la lengua y faringe e incluso laríngeas; estas lesiones son ricas en espiroquetas y, por tanto, infectantes.

Dentro de las manifestaciones óseas se describe la osteocondritis, que origina la pseudoparálisis de Parrot, epifisitis, periostitis, que generalmente se manifiestan después del mes de vida.

Forma asintomática: es la más frecuente. Los RN no presentan síntomas ni signos clínicos al nacer, la serología no treponémica es reactiva en similar o menor dilución a la observada en la madre, e incluso puede ser no reactiva, si la infección materna ocurrió muy cercana al parto; por lo tanto, en esta situación el diagnóstico de sospecha se debe establecer con los antecedentes epidemiológicos y serológicos de la madre. El 60% de los RN infectados nace asintomático y, de no ser tratados, desarrollará la enfermedad en las siguientes tres a ocho semanas de vida.

Neurólúes. La neurosífilis puede estar presente en cualquiera de estas formas, habitualmente es asintomática, y en pocos casos se pueden observar alteraciones del citoquímico del líquido cefalorraquídeo. En la era pre-tratamiento con penicilina, 15% de los RN con sífilis congénita desarrollaban formas meningo-vasculares, con manifestaciones como: meningitis, compromiso de

pares craneales, hidrocefalia, infarto cerebral y diabetes insípida. Si bien, las alteraciones en el citoquímico del LCR son infrecuentes, en el RN la presencia de más de 25 leucocitos por ml y/o proteínas sobre 150 mg/dl (> a 170 mg/dl en prematuros) son sugerentes de una neurosífilis (17). Cabe señalar que 40-50% de los RN con sífilis sintomática presentan neurosífilis.

El VDRL reactivo en LCR se considera muy específico de neurosífilis aunque cabe la posibilidad de difusión de Ac maternos tipo IgG al suero y LCR del RN (26). La detección de material genético, a través de técnicas de RPC en LCR, confirma el diagnóstico de neurosífilis. Las pruebas serológicas treponémicas en el LCR dan falsos positivos, por lo que no se recomiendan para confirmar el diagnóstico de neurosífilis, pero sí tienen un valor predictor negativo.

La sífilis congénita en su forma tardía, es muy poco frecuente y se presenta en los casos de sífilis no tratada. Generalmente se manifiesta en la pubertad y el cuadro clínico es similar a las manifestaciones de la sífilis terciaria del adulto: queratitis intersticial, granulomas necrosantes (gomos), neurosífilis, y la forma cardiovascular. En algunos casos, se pueden evidenciar las secuelas o estigmas, como son: los dientes de Hutchinson, molares de mora, perforación del paladar duro, nariz en silla de montar, tibias en "sable", opacidades corneales, atrofia óptica, sordera por compromiso del VIII par craneal e hidrartrosis (articulación de Clutton).

Diagnóstico

En Chile se ha adoptado, para efectos diagnósticos, la siguiente clasificación epidemiológica (10):

Sífilis congénita confirmada:

- Caso en el que se confirma la presencia de *T. pallidum* en secreciones o tejidos
- Caso sintomático o asintomático en el que la serología no treponémica (VDRL o RPR) en el suero de sangre periférica del RN se encuentra > dos diluciones (ó 4 veces los títulos) por sobre la materna, al momento del parto.
- Caso sintomático o asintomático con VDRL reactivo en LCR del RN.
- Caso sintomático o asintomático que después del año de vida presenta pruebas serológicas treponémicas reactivas

Sífilis congénita probable. Caso en el que se plantea la sospecha clínica de sífilis congénita en base a la evaluación de los antecedentes epidemiológicos, serológicos del binomio madre e hijo y del tratamiento de la madre, y que no cumple con los criterios mencionados previamente, por lo cual no se puede descartar ni confirmar la infección.

Estos criterios difieren de lo establecido por el CDC de Atlanta, E.U.A., (27) quienes definen como caso confirmado, sólo aquel en quien se logra la identificación del agente causal, en secreciones o tejidos. En el resto de las situaciones mencionadas no sería posible descartar ni confirmar la infección, por lo tanto se mantendrían en una condición de probable.

Para establecer la sospecha diagnóstica de sífilis congénita siempre hay que evaluar:

- Los antecedentes epidemiológicos, serológicos y de tratamiento de la sífilis en la mujer embarazada.
- La situación clínica y la serología en el RN.

La serología no treponémica reactiva al parto, no siempre es sinónimo de sífilis en la mujer gestante, lo ideal es evaluar la curva serológica. Si en la mujer gestante las pruebas no treponémicas se encuentran reactivas, al momento del parto:

- Hay que verificar si la dilución encontrada corresponde a una seroconversión o se encuentra estable o es más baja o más alta, en comparación a las diluciones previas.
- Preguntar si fue tratada y verificar que el tratamiento haya sido adecuado.

La seroconversión de las pruebas no treponémicas (VDRL-RPR) o un aumento en dos diluciones (ó 4 títulos) de la serología en comparación a las diluciones previas al parto, debe llevar a plantear el diagnóstico de sífilis en la mujer embarazada y el de sífilis congénita probable en el RN, independiente de la situación serológica o clínica de éste. La indicación en esta situación es tratar, estudiar y realizar seguimiento al RN, lo que permitirá confirmar el diagnóstico o quedar en condición de probable.

Los VDRL falsamente positivos del embarazo, que habitualmente se presentan con diluciones menores a 1:4, se descartan con pruebas treponémicas no reactivas (MHTp). También se pueden observar falsos negativos; se describen en 1 a los 2% de los casos de sífilis secundarias y se explican por el fenómeno de

prozona (Nota: Prozona = una concentración desproporcionadamente alta de anticuerpos en relación a la antígeno en la reacción, que inhibe la reacción antígeno-anticuerpo).

En el caso de la mujer gestante, con curva serológica no treponémica reactiva a diluciones estables o menores a las diluciones previas al parto, lo prioritario es establecer si recibió tratamiento adecuado. Si no recibió tratamiento adecuado estaríamos frente a una sífilis congénita probable, independiente de la situación serológica o clínica del RN, y se debe tratar, estudiar y realizar seguimiento.

Si al momento del parto, la curva serológica de las pruebas no treponémicas (VDRL o RPR) en la mujer gestante, se aprecia estable o reactiva a diluciones más bajas que las previas y con el antecedentes verificable de un tratamiento adecuado durante el embarazo, es necesario evaluar cuidadosamente la serología del RN y sus condiciones clínicas. Lo habitual, es que el RN se encuentre asintomático y que la serología no treponémica en sangre periférica resulte no reactiva o reactiva a diluciones similares o más bajas que la materna, lo que permite realizar seguimiento del RN y así, verificar la negativización del VDRL o RPR; esto ocurrirá, generalmente, antes de los tres meses de vida, dado que esta serología reactiva corresponde a un paso trans-placentario de anticuerpos tipo IgG maternos.

Todo RN hijo de madre con serología no treponémica reactiva al parto debe realizarse serología no treponémica en sangre periférica (nunca del cordón umbilical). Un VDRL o RPR reactivo en el RN, por sobre dos diluciones (ó 4 títulos) a la observada en la madre, confirma el diagnóstico, pero la ausencia de este criterio no descarta la infección. El VDRL reactivo en LCR es muy sugerente de neurosífilis en presencia o ausencia de manifestaciones clínicas en el RN, examen que tiene una sensibilidad y especificidad de 90 y 53%, respectivamente.

La forma clínica multisistémica, si bien es poco frecuente, habitualmente se asocia a diluciones de VDRL o RPR en suero o sangre más elevadas.

La detección en el RN asintomático o sintomático, hijo de madre no tratada o inadecuadamente tratada, con pruebas no treponémicas (VDRL-RPR) en diluciones dos veces menores en relación a la serología materna, no permite confirmar la infección congénita. Estos casos quedan catalogados como probables y es posible que el seguimiento permita confirmar el diagnóstico con pruebas treponémicas reactivas

después del año de vida, y en caso contrario quedan en la condición de probables.

El hallazgo de test serológico treponémicos y no treponémicos (VDRL o RPR) reactivos en el RN puede corresponder al paso trans-placentario de IgG materna pero la determinación de IgM específica para *T. pallidum* en el RN es signo sugerente de infección congénita. Está presente en 80 y 35% de los RN sintomáticos y asintomáticos, respectivamente, con una sensibilidad de 66% y especificidad de 100%. Tiene valor diagnóstico sólo cuando la madre ha sido inadecuadamente tratada o no ha recibido tratamiento para la sífilis; por otra parte, cuando no se detecta, ello no descarta la infección del RN.

La determinación de pruebas treponémicas en el RN no se recomienda, mide IgG (paso trasplacentario), y no aporta al diagnóstico de sífilis congénita.

La determinación de material genético a través de estudios de RPC se ha realizado en suero o sangre del RN con una sensibilidad y especificidad de 94 y 90 -97%, respectivamente y en LCR con una sensibilidad de 65% y especificidad de 97%.

Hasta el momento no se dispone de un método diagnóstico único con la suficiente sensibilidad y especificidad que permita descartar la infección en el RN.

Manejo

Se pueden presentar dos situaciones (10):

RN hijo de madre con sífilis sin tratamiento o inadecuadamente tratada o con reinfección: El RN se debe tratar y estudiar. El estudio básico recomendado, tanto en el RN sintomático como asintomático, incluye VDRL en sangre o suero periférico, punción lumbar para estudio citoquímico y VDRL del LCR, radiografía de huesos largos y cráneo, fundoscopia, hemograma con recuento de plaquetas, pruebas de función hepática. En pacientes sintomáticos se debe completar el estudio con radiografía de tórax, evaluación de la función renal y otros exámenes de acuerdo a la sintomatología y nivel de gravedad de cada caso.

RN hijo de madre con sífilis adecuadamente tratada: En estos RN no se recomienda realizar estudio ni hospitalizar, pero sí es necesario determinar el VDRL o RPR en sangre periférica para establecer su condición serológica basal. Si la prueba serológica no treponémica en el RN resulta no reactiva o reactiva a

una dilución menor o igual a la observada en la madre al momento del parto, al paciente sólo se le realiza seguimiento del VDRL o RPR hasta verificar su negativización.

En un seguimiento de 121 RN hijos de madres con sífilis adecuadamente tratadas, 95% de los casos negativizaron el VDRL antes de los tres meses de vida y 100% a los cuatro meses (30); en todos ellos las pruebas treponémicas realizadas después del año de vida fueron no reactivas, lo que permitió descartar la infección en 100% de los casos. No hay evidencia científica, más allá de la opinión de algunos expertos, que avale el uso de penicilina benzatina en este grupo de RN en forma profiláctica; en este aspecto no hay consenso en las guías internacionales (28).

Entre las reacciones adversas no alérgicas (29) de penicilina benzatina, se describen las vasculares con una frecuencia de 42%. Cincuenta por ciento de ellas se presentaron en niños menores de 5 años, con 6% de gangrena o necrosis y en 3% de amputación de la extremidad afectada. En Chile no se recomienda el uso de penicilina benzatina bajo 2 años de edad, por el riesgo de lesiones vasculares (síndrome de Nicolau) que se presentan por la administración de este antimicrobiano en forma accidental endovascular, pero que también se describen secundariamente a un fenómeno inflamatorio desencadenado en los tejidos circundantes a los vasos sanguíneos, sin que necesariamente se haya administrado directamente en el torrente sanguíneo.

Si la prueba serológica no treponémica en el RN resulta reactiva a una o más diluciones por sobre la observada en la madre al momento del parto, el RN se debe tratar y estudiar. Esto se observa en madres que se reinfectan o cuando se produce un fracaso del adecuado tratamiento con penicilina benzatina, en la mujer embarazada, lo cual si bien, es muy infrecuente, se asocia con la co-existencia de infección por VIH y con sífilis secundaria.

Tratamiento

El tratamiento de elección para la sífilis congénita y la neurosífilis es penicilina G sódica. Actualmente se recomienda 10 días de tratamiento con penicilina G sódica en los caso de sífilis congénita con y sin neurosífilis (10). (Tabla 8).

La penicilina procaína, de administración intramuscular no alcanza concentraciones adecuadas en el SNC, que aseguren la erradicación de *T. pallidum*. No hay evidencia que avale el uso de otros

antimicrobianos ni tampoco de otros β -lactámicos para el tratamiento de la sífilis congénita.

Seguimiento

El seguimiento clínico y serológico permite verificar la negativización de las pruebas serológicas no treponémicas (VDRL, RPR) en suero y en los casos de neurosífilis en el LCR, lo que asociado a una buena evolución clínica da cuenta del éxito del tratamiento.

La determinación de pruebas treponémicas después del año de vida, permite confirmar algunos casos, pero no están recomendadas para realizar el seguimiento serológico.

El diagnóstico y seguimiento serológico debe realizarse siempre con la misma técnica no treponémica, dado que las diluciones obtenidas por las diferentes técnicas no son comparables entre ellas.

Se diferencian tres situaciones específicas:

RN hijos de madres con sífilis adecuadamente tratadas: en estos casos se realiza control médico y de la serología no treponémica mensualmente hasta su negativización, que habitualmente ocurre antes de los cuatro meses de vida.

RN con sífilis congénita probable y sífilis confirmada: se recomienda realizar control clínico y con serología no treponémica (VDRL, RPR) al mes, 2, 3, 6 y 12 meses de edad. Si el VDRL o RPR permanece reactivo a los seis meses de vida se debe estudiar al paciente y evaluar la necesidad de repetir el tratamiento. Después de los 12 meses se realizan pruebas treponémicas, que en los casos de sífilis probables permitirían confirmar la infección. En los casos sintomáticos las pruebas treponémicas pueden permanecer reactivas durante toda la vida.

RN con neurosífilis Además realizar el seguimiento correspondiente a una sífilis confirmada, se debe determinar el VDRL en LCR a los seis meses de vida, para verificar su negativización. La presencia de celularidad, aumento de las proteínas y/o VDRL reactivo en LCR a los seis meses de vida, es indicación de repetir el tratamiento. En estos pacientes se recomienda realizar seguimiento neurológico, oftalmológico y por otorrinolaringólogo.

Los pacientes con diagnóstico de sífilis congénita sintomática confirmada negativizan el VDRL o RPR en suero o sangre más tardíamente que los casos

asintomáticos, lo cual ocurre habitualmente alrededor de los seis meses de vida. Se describen casos en que la negativización ha sido más tardía pero se asocia a diluciones iniciales de VDRL o RPR muy elevadas y amerita un seguimiento cuidadoso; ante la duda de fracaso de tratamiento se recomienda evaluar y tratar nuevamente

En general, los casos con persistencia del VDRL en LCR o en suero reactivo, después de los seis meses de vida, tienen indicación de evaluación y considerar repetir el tratamiento.

Enfermedad de Chagas (Tripanosomiasis Americana)

La enfermedad de Chagas es una zoonosis parasitaria causada por *Trypanozoma cruzi*, cuyo vector es *Triatoma infestans* ("vinchuca") y es endémica en 21 países de Latinoamérica, incluido Chile, perteneciendo al grupo de las enfermedades olvidadas ("neglected diseases" en inglés), según conceptos acuñados por la OMS (31-33). El parásito se transmite a través de: deposiciones de un triatoma infectado (vectorial), transfusiones de sangre o de órganos sólidos (transfusional), trans-placentaria o ingestión oral de alimentos o líquidos contaminados (alimentaria) (31).

Epidemiología

En zonas no endémicas, la transmisión congénita o trans-placentaria es el principal modo de transmisión de *T. cruzi* (34). La tasa de transmisión congénita reportada en Latinoamérica varía de 0,7–18,2%, con un promedio de 5% en áreas endémicas (31, 34).

La enfermedad de Chagas congénita puede presentarse en las fases aguda y crónica de la infección materna, puede repetirse en cada embarazo y transmitirse desde una generación a otra (vertical) pero generalmente se da en el contexto de una madre seropositiva que se encuentra en la fase crónica indeterminada o asintomática de la enfermedad (34, 35).

Infección vertical

La infección crónica materna no tiene efecto en el destino del embarazo o del RN si no existe transmisión al feto. Cuando el feto resulta infectado hay un aumento del riesgo de parto prematuro, bajo peso de nacimiento y rotura prematura de membranas, producto de la inflamación placentaria (36). Durante el primer trimestre del embarazo la transmisión es probablemente inhabitual y ocurre con

mayor frecuencia durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, cuando el flujo sanguíneo placentario se hace continuo y difuso, facilitando el intercambio sanguíneo feto-placentario (36). Sin embargo, como la mayoría de las mujeres se infectan antes de comenzar el embarazo es imposible determinar el momento exacto de la transmisión del parásito (36).

Los factores de riesgo para la transmisión congénita son:

- madres que viven o han migrado de zonas endémicas
- madres que viven o han migrados de áreas con altas tasas de transmisión
- antecedente de hermanos con infección congénita
- madre con parasitemias detectables (RPC en sangre positiva)
- madres con disminución de la respuesta inmune mediada por células T.
- co-infección materna con VIH o malaria (36).

Cuadro clínico

La mayoría de los RN son asintomáticos (40-100%) (35-37). Los signos y síntomas clínicos son inespecíficos y comunes a otras infecciones congénitas encontrándose frecuentemente prematuridad, bajo peso de nacimiento y RCIU. Puede haber distress respiratorio por neumonitis parasitaria y son frecuentes la ictericia, hepatomegalia y esplenomegalia (36, 37).

Se considera sospechoso de enfermedad de Chagas congénita aquel RN hijo de madre infectada que presenta convulsiones, hepato-esplenomegalia, cardiomegalia, distress respiratorio, hidrops fetal, prematuridad, o que es asintomático pero con antecedentes maternos de la enfermedad (32, 33, 35-37). (Tabla 9). La mortalidad de la infección congénita es de 5% y está dada principalmente por miocarditis y meningo-encefalitis lo que se asocia a altas parasitemias en el RN (34, 36).

Diagnóstico

El diagnóstico de infección en la madre se realiza por serología mediante IF y/o ELISA y se recomienda en toda mujer embarazada: residente en zonas endémicas, residente en zonas no endémicas y que

han recibido transfusiones de sangre en zonas endémicas, residentes en zonas no endémicas y que han nacido o vivido en zonas endémicas o cuya madre haya nacido en zonas endémicas (35, 36). Dado que en nuestro país la presencia del *T. infestans* es endémica desde la Región de Arica-Parinacota (extremo norte) hasta la región del Libertador Bernardo O'Higgins (VII Región, territorio central) a partir del año 2011, en Chile, se recomienda el tamizaje serológico con IgG a todas las mujeres embarazadas en su primer control prenatal. (32, 33).

El aclaramiento de anticuerpos maternos se produce entre los 8 y 12 meses de vida por lo que la serología convencional (métodos indirectos) no permite hacer el diagnóstico precoz de infección congénita pero sí permite hacer diagnóstico de infección congénita en lactantes sobre 8 meses y permite descartar la infección congénita en lactantes bajo 8 meses (31, 35-37).

El diagnóstico en el RN se hace por la demostración de la parasitemia mediante métodos directos (parasitemia en sangre) y moleculares (RPC en sangre); lactantes bajo 9 meses de vida requieren dos RPC (+) para la confirmación diagnóstica (32,33,35,36). Si bien una RPC positiva durante los primeros 12 meses de vida es diagnóstica de infección, es esencial el seguimiento serológico cuando la RPC es negativa, dado que no necesariamente traduce la ausencia del parásito (Figura 6). A nivel internacional la técnica de RPC para el diagnóstico de infección congénita en el RN está aún bajo evaluación por la OMS y no ha sido recomendado su uso (35) dado las dificultades técnicas en su implementación en forma masiva y que la presencia de DNA del parásito en la sangre del RN no traduce necesariamente una infección activa ni que el parásito sea viable sino que puede ser producto de una transferencia transplacentaria (36,37).

La infección congénita se considera frente a:

- un RN hijo de una madre infectada (serología o RPC en sangre positiva para *T. cruzi*),
- un RN en que se logra identificar el *T. cruzi* al momento de nacer
- un lactante con serología o RPC positiva para *T. cruzi* de origen no materno identificado luego del periodo de RN en que se ha descartado la transmisión por vectores y/o transfusión sanguínea (35).

Ante todo diagnóstico confirmado de enfermedad de Chagas, sintomático o asintomático, de la madre y/o el RN debe realizarse la notificación ENO (enfermedades de notificación obligatoria) según lo establecido por la normativa del Ministerio de Salud de Chile (32, 33).

Tratamiento

Una vez hecho el diagnóstico, el inicio del tratamiento debe ser inmediato con benznidazol o nifurtimox; en Chile sólo existe disponibilidad de nifurtimox. Si bien no existen estudios randomizados, la experiencia clínica indica que ambas fármacos son igualmente efectivos (35). La dosis recomendada de benznidazol en niños y adultos es de 5-7 mg/kg/día y en RN y hasta 1 año de edad pueden usarse dosis de 10 mg/kg/día. La dosis recomendada de nifurtimox en RN y niños es de 10-15 mg/kg/día. La duración del tratamiento recomendada es de 60 días y no menos de 30 días (32, 33, 36, 37).

El tratamiento generalmente es exitoso y sin las reacciones adversas de los adultos si se realiza en el primer año de vida (32, 33, 35), llegando hasta 100% de efectividad (31, 34, 37). La curación se demuestra por la negativización de la serología y la RPC (31, 37). Murcia y cols., demostraron la negativización de la RPC al mismo tiempo que la serología, lo que probablemente traduce la efectividad del tratamiento en eliminar el parásito (31).

Aunque el tratamiento de las madres crónicamente infectadas no garantiza su cura, la posibilidad de infección congénita sí disminuye tratando a las mujeres seropositivas en edad fértil previamente al embarazo (31, 37). Para aquellas mujeres embarazadas e infectadas por *T. cruzi* no existen medidas específicas o directas que prevengan la infección congénita, dado que no se recomienda el tratamiento antiparasitario durante el embarazo por su efecto teratogénico (35, 37). La suspensión de la lactancia en madres infectadas no está recomendada como medida de prevención de la infección congénita (32, 33, 36) y sí se recomienda el estudio sistemático de los hermanos y parientes que conviven con la madre infectada mediante serología IgG (32, 33, 35, 37).

Rubéola

Enfermedad exantemática clásica de la infancia e inmunoprevenible, que tiene como único reservorio al ser humano. Este virus ARN (una hebra de polaridad positiva) pertenece a la familia *Togaviridae*, al género

Rubivirus y es el único exponente de este género con sólo un serotipo, pudiendo diferenciarse diversos genotipos. Posee tres polipéptidos estructurales: las glicoproteínas E1, E2 y proteína de la cápside C, además de otras proteínas no estructurales que participan en la replicación y transcripción. Se transmite por vía respiratoria a través de gotitas, contacto y por vía trans-placentaria (38).

Epidemiología

Su mayor relevancia en salud pública obedece a su participación etiológica en el síndrome de rubéola congénita (SRC). (Tabla 10). Éste se produce cuando el virus infecta a mujeres embarazadas susceptibles en el primer trimestre del embarazo.

La gravedad del cuadro está estrechamente relacionada con las semanas de gestación. Si la infección se produce en las primeras ocho semanas de embarazo, el riesgo de SRC es de 85-95%; entre 9 y 12 semanas se reduce a 52%; entre 13 y 20 semanas a 16% y con 20 o más semanas de gestación su incidencia es indeterminada (5, 39).

Síndrome de rubéola congénita

La infección crónica, por ausencia de respuesta inflamatoria y la inhibición de la multiplicación celular en el feto en desarrollo- se cree que retarda la división celular- induce apoptosis y produce necrosis tisular, lo que puede llevar a aborto espontáneo, mortinato y SRC. Los defectos más frecuentes en este síndrome son las anomalías cardíacas (71% de los casos) y de ellas, 72% corresponden a ductus arterioso persistente (DAP), agregándose defectos del tabique interauricular o interventricular o estenosis de arteria pulmonar. Otras manifestaciones son RCIU, microcefalia, hipoacusia sensorio neural, bajo peso de nacimiento, catarata congénita, hipoplasia del iris, microftalmos y retinopatía visualizada en "sal y pimienta". (Tabla 11).

La rubéola congénita es una enfermedad progresiva por persistencia de la infección viral y deficiencias en respuesta inmune, que puede progresar hasta los dos años de vida. Cincuenta a 70% de los niños con infección congénita por rubéola pueden aparecer como aparentemente normales en el momento del nacimiento. Además pueden identificarse alteraciones transitorias como hepato-esplenomegalia, meningo-encefalitis, trombocitopenia, con o sin púrpura, y radiolucencia ósea (5, 39, 40). Los últimos casos de SRC confirmados en el país corresponden a 18 casos el año 2000 (genotipo 1E) y tres casos el 2007. Por

ello, resulta relevante que al diagnosticar rubéola en una mujer embarazada, el caso debe seguirse hasta el nacimiento para la evaluación en el RN y estudio de SRC (41).

Diagnóstico

En la mujer embarazada: además de evaluar el contacto epidemiológico y aspectos clínicos (generalmente inespecíficos), se le debe efectuar serología: IgG e IgM específicas. Esta última es positiva después de tres días del exantema y perdura por ocho semanas; la IgG aparece desde la segunda semana. Si ambas pruebas resultan negativas, se sugiere una segunda muestra para el mismo análisis serológico a tres semanas del contagio. De iniciarse el estudio pasadas dos semanas de aparecido el exantema, se sugiere realizar un similar estudio serológico y complementado con test de avididad para IgG (42).

En el país, un caso sospechoso se confirma por laboratorio en el ISP, a través de la detección de anticuerpos IgM específicos contra rubéola, por técnica de ELISA. En dos muestras serológicas, obtenidas con un intervalo de dos a tres semanas, se comprobará un aumento significativo de la concentración de anticuerpos IgG específicos contra virus rubéola. Otra manera de certificar el diagnóstico es por nexo epidemiológico, entendido como el antecedente de contacto con un caso confirmado de rubéola. El estudio debe incluir siempre una muestra de aspirado nasofaríngeo para aislamiento viral y genotipificación, la que será procesada sólo en casos de lograrse la confirmación serológica (43).

Recién Nacido: el diagnóstico se realiza por la determinación de IgM específica en sangre o por la demostración de IgG sérica persistente entre los seis y 12 meses de vida. Adicionalmente, para confirmar la infección, puede realizarse RPC en aspirado nasofaríngeo, orina, LCR y sangre hasta el año de vida. (44).

Según establece la normativa nacional, para el estudio en RN se debe enviar al ISP una muestra de suero. En caso de resultar positiva para IgM rubéola, se solicitará una muestra de suero en la madre (posterior al parto) para estudio de IgG. Sólo en el caso de resultar positiva la muestra serológica del RN, se le solicitará una muestra respiratoria (ANF) para aislamiento viral. (43).

Dada la variabilidad de algunos métodos de laboratorio, resulta relevante que siempre las pruebas

diagnósticas debieran ser validadas por un laboratorio de referencia.

Tratamiento

No existe tratamiento disponible para la madre durante la infección aguda ni para el RN infectado por lo que todos los esfuerzos terapéuticos deben estar puestos en la profilaxis con vacuna durante la infancia y durante las campañas periódicas de vacunación realizadas para tal efecto.

Infección por citomegalovirus

Citomegalovirus (CMV), es un virus ADN, ubicuo, de la familia Herpesviridae y específico del ser humano (45). Es el principal agente causal de infección congénita y la primera causa de hipoacusia neurosensorial (HNS) no genética y de retardo mental (RM) adquirido en la infancia. Pese a lo anterior la HNS congénita sin otras anomalías clínicas, rara vez se diagnostica como relacionada con el CMV en la primera infancia (46, 47). Es incluso más frecuente que la mayoría de los defectos de nacimiento (síndrome de Down y espina bífida) y de las condiciones congénitas evaluadas en el tamizaje a los RN, realizado en Estados Unidos de América y Europa (48-50), convirtiéndose por ende en la causa más común de infección congénita y afecta a 0,5-2% de todos los RN (48).

Epidemiología

La incidencia de la transmisión congénita por CMV está muy determinada por la seroprevalencia de CMV en mujeres en edad fértil. Estudios prospectivos de mujeres embarazadas indican que la tasa de adquisición de CMV es de 2% anual en el nivel socioeconómico (NSE) medio-alto y 6% en los NSE más bajos (51). En Chile, la seroprevalencia materna de CMV fue de 98% en 1978 (52) y actualmente esta cifra es de 90% en mujeres embarazadas de NSE bajo y 50% en NSE alto (Masami y Prado, comunicación personal 2009).

Los estudios han demostrado que existe transmisión de la infección materna al feto, tanto en la primo-infección (30-40%), como en la re-infección o reactivación (1-2%) (48, 53), poniendo en evidencia que la inmunidad materna pre-existente no previene la transmisión intrauterina o el desarrollo de la enfermedad (54-56). La incidencia de la infección congénita por CMV es alta, tanto en poblaciones con baja como con alta seroprevalencia poblacional. Sin embargo, los déficits neurológicos y el resultado de la

enfermedad fetal más grave son más comunes después de la infección primaria materna, lo que ocurre habitualmente en poblaciones con menor seroprevalencia (49, 54). El riesgo de la transmisión vertical de CMV se incrementa con el avance de la gestación, pero el riesgo de complicaciones fetales/neonatales es inversamente proporcional a la edad gestacional de la infección (57).

La infección afecta en promedio, al 1% de todos los RN, siendo variable según la población estudiada. En Chile la tasa de infección congénita por CMV fue de 1,7% en 1978, no existiendo nuevos registros al respecto (52, 58).

Entre 10 y 15% de los niños infectados congénitamente son sintomáticos al nacer, de los cuales 35% tienen HNS, hasta dos tercios tienen déficits neurológicos y 4% muere durante el período neonatal (48, 59). Estos niños desarrollarán también, en 90-95% de los casos, alguna secuela neurológica a largo plazo: HNS (58%), RM (55%), parálisis cerebral (12%) y defectos visuales (22%) entre otros (53, 60). Igualmente, los niños asintomáticos (90%) desarrollarán HNS (6-23%), microcefalia (2%), RM (4%) y corio-retinitis (2.5%), durante los primeros dos años de vida (17-23) (48); en ellos la pérdida de audición es progresiva en 50%, bilateral en 50% y de aparición tardía en 20% de los casos. La progresión se pesquiza en promedio a los 18 meses de vida y la presentación tardía puede manifestarse hasta los 6-7 años de edad (48, 68). (Figura 3).

El compromiso del sistema nervioso central (SNC) se asocia a pérdida progresiva de la audición, RDSM, epilepsia, parálisis cerebral y alteraciones visuales, en porcentajes no bien definidos. El cerebro del feto es especialmente vulnerable a las lesiones causadas por CMV a raíz de la citotoxicidad directa, inflamación y activación de las células de la microglia, siendo uno de los rasgos más característicos de la infección por CMV la ecogenicidad periventricular que evoluciona posteriormente a quistes del cuerno occipital (57). La causa del RDSM se cree se debe a la sensibilidad de las células del SNC en crecimiento por los efectos apoptóticos y líticos del CMV, llevando a un daño estructural que puede o no ser visible en estudios de neuroimagen (69).

La HNS asociada a la infección por CMV se debería a un daño coclear y del sistema vestibular secundario a la replicación viral y respuesta inmune a la infección (70, 71). La HNS puede presentarse al momento del parto o en forma tardía, y su gravedad varía desde pérdida de la audición unilateral a frecuencias altas

hasta sordera profunda bilateral, siendo frecuentes la progresión y la fluctuación de la enfermedad. Debido a que la HNS es la secuela más frecuente de la infección congénita por CMV, representa 25% de todos los casos de sordera infantil en E.U.A., resultando en la mayor causa de discapacidad pediátrica a largo plazo (48), su identificación temprana toma relevancia debido a lo potencialmente tratable de la HNS (47).

Diagnóstico

Mujer embarazada: No existe hasta ahora consenso en realizar tamizaje universal para la detección de CMV en el embarazo, debido a la falta de una terapia que haya demostrado efectivamente la prevención de la infección congénita; en muchos países europeos en casos de infección demostrada se ofrece el aborto terapéutico (48, 72, 73).

Distinguir entre la infección primaria y la re-infección o reactivación es difícil debido a que la IgM es detectable en menos de 30% de las mujeres con una infección primaria y puede persistir incluso hasta 12 meses después de la primo infección (48). La detección de IgG puede traducir exposición previa al embarazo o puede aumentar producto de una re-infección con una nueva cepa de CMV o reactivación del virus latente durante el embarazo. La detección de avidez de IgG, una medida de la madurez de anticuerpos, mejora la capacidad de identificar la infección primaria; en caso de existir detección de IgM e IgG combinada con baja avidez IgG sugiere una infección primaria por CMV ocurrida en los últimos 3-4 meses (48).

Feto: Debido a que el feto comienza a excretar orina al líquido amniótico a partir de las semanas 19-20, considerando además que deben haber transcurrido al menos siete semanas desde la fecha probable de infección materna, se puede y recomienda realizar una amniocentesis a partir de la semana 21 de gestación para obtener una mejor sensibilidad. El cultivo viral del líquido amniótico presenta muchos falsos negativos y no está disponible habitualmente por lo que la RPC del líquido amniótico sería el mejor método diagnóstico por su buena sensibilidad (90-98%) y especificidad (92-98%) (72).

Lo anterior debe acompañarse de seguimiento ecográfico seriado y estricto en búsqueda de hallazgos sospechosos de la afectación fetal. Algunos hallazgos indicativos de infección son: oligohidramnios o polihidramnios, hidrops fetal, RCIU, hepato-esplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas,

aumento de la ecogenicidad intestinal, microcefalia, dilatación ventricular, atrofia cortical y calcificaciones intracraneales. Otros hallazgos que tendrían mejor visualización a través de una RM fetal serían: presencia de polimicrogiria, hipoplasia cerebelosa o alteraciones en la sustancia blanca. Lamentablemente todos estos hallazgos no se logran identificar en más de 30% de los casos (72).

Recién nacido: La sospecha clínica se establece en base a los antecedentes prenatales, lo cual muchas veces no ocurre en nuestro medio enfrentándonos por ende, al diagnóstico en un paciente RN. Los RN infectados pueden presentar al nacer diversa sintomatología aguda y no aguda como: trombocitopenia, hepatitis, hepato-esplenomegalia, hipoacusia neuro-sensorial, corio-retinitis, microcefalia, calcificaciones cerebrales, etc. (46, 48).

El diagnóstico se realiza con la detección de CMV en cultivos acelerados (shell vial) de muestras de orina y saliva ya que éstas presentan altas y constantes concentraciones de CMV. Las muestras deben ser obtenidas durante las primeras dos o tres semanas de vida (52, 73), debido a que, la excreción viral después de ese plazo puede reflejar una infección adquirida en forma postnatal (canal del parto o leche materna). En los últimos años los métodos de detección rápida, como la RPC han demostrado ser extremadamente sensibles en diferentes muestras (52, 74-77) y comparables a los cultivos. La RPC para CMV en muestras de sangre almacenada en papel filtro prometió ser un buen método de detección (77); sin embargo, un reciente estudio a gran escala demostró que la RPC en papel filtro tuvo falla para identificar la mayoría de los CMV, obteniéndose una sensibilidad aproximada de 30% comparándola con muestras de cultivo en saliva (79). Otro estudio más reciente realizó la detección de CMV mediante RPC en saliva en casi 35 mil RN, comparando esta técnica con cultivo para CMV en saliva y orina. Este estudio prospectivo determinó que la utilización de RPC en tiempo real en muestras de saliva líquida y seca logró una sensibilidad > 97% y especificidad 99,9% al compararla con muestras de orina (80). Dos recientes estudios confirman la superioridad de la RPC por sobre el cultivo en muestras de orina determinándose una sensibilidad sobre 95%, incluso en muestra de orina obtenida de pañales (la sensibilidad del cultivo es de 55%) (82, 83). El diagnóstico no debe basarse en RPC de sangre, ya que la viremia es oscilante y pudiesen obtenerse falsos negativos con mayor frecuencia. Como parte complementaria de la evaluación general del paciente se deben incluir

algunos exámenes de laboratorio como: recuento hematológico, pruebas hepáticas, función renal y RPC cuantitativa en sangre. En algunos países sobre todo europeos, se estudia el LCR con el fin de verificar alteraciones en el análisis citoquímico y la replicación viral mediante RPC cuantitativa de CMV (73).

Tratamiento

Debido a que las complicaciones auditivas y neurológicas asociadas a CMV continúan desarrollándose a lo largo de los primeros dos años de vida en pacientes infectados in utero, la supresión de la replicación de CMV puede prevenir o mejorar algunas de estas secuelas. Hasta ahora los grupos de expertos sólo recomiendan el tratamiento del CMV congénito sintomático con compromiso del SNC o compromiso órgano-específico (neumonía, hepatitis, hepato/esplenomegalia, trombocitopenia grave y/o persistente y compromiso multisistémico) antes de los 30 días de vida (73).

Hace varios años el Grupo Colaborativo Antiviral estableció que el tratamiento por seis semanas con ganciclovir intravenoso (6 mg/kg/dosis cada 12 horas), mostró una clara mejoría en el outcome de audición total a los seis meses, no evidenciándose deterioro alguno de la audición, en comparación al grupo control, que tuvo deterioro de la audición a los seis meses de 41%, lo cual fue estadísticamente significativo ($p < 0,01$). Al año de edad, 21% de los que recibieron ganciclovir tenían deterioro de la audición en el mejor oído, en comparación con 68% de los controles, siendo esto también significativo ($p < 0,01$) (84). En lo que respecta al desarrollo neurológico los niños con CMV congénito sintomático con compromiso del SNC, que reciben la terapia con ganciclovir endovenoso tienen menos retrasos en el desarrollo a los seis y 12 meses, en comparación con los niños no tratados ($p = 0,02$ y $0,007$ respectivamente), siendo más marcado a los 12 meses (85).

El mayor efecto adverso fue la neutropenia, un efecto secundario conocido de este fármaco, que se produjo en dos terceras partes de los RN (84). El mismo grupo posteriormente realizó un estudio farmacocinético que confirmó que valganciclovir oral, una pro droga de ganciclovir, en neonatos con CMV congénito sintomático (en dosis de 16mg/kg/dosis cada 12 horas) alcanzó concentraciones plasmáticas y en LCR similares a ganciclovir teniendo un perfil de efectos secundarios equivalentes y proporcionando así una opción práctica oral para el tratamiento de la enfermedad por CMV congénita (86).

La última publicación de este grupo con respecto a valganciclovir oral, fue su uso durante seis meses en comparación con el uso clásico de ganciclovir endovenoso por seis semanas observándose significativamente mejoría de la audición total a los 12 y 24 meses de vida y mejoría del neurodesarrollo (cognitivo, lenguaje y motor) también a los 12 y 24 meses en el grupo que usó valganciclovir por seis meses. Por otra parte, la incidencia de neutropenia fue similar en los grupos tratados con placebo y valganciclovir entre seis semanas y seis meses, lo que sugiere que la neutropenia en los bebés tratados con valganciclovir puede ser, al menos en parte, atribuible a la infección viral (61). Por lo tanto, los niños con infección congénita por CMV que muestran secuelas neurológicas asociadas a CMV deben recibir tratamiento con valganciclovir y tener controles hematológicos, función renal y pruebas hepáticas al menos semanales las primeras seis semanas de tratamiento (48, 61). Pese a que entre 10 y 20% de los niños asintomáticos pueden desarrollar secuelas como HNS tardía, se necesitan aún más estudios para determinar si estos pacientes se beneficiarían con el tratamiento antiviral y no existen recomendaciones de los expertos para su uso (48).

Prevención

Inmunoglobulina hiperinmune contra CMV (Cytogam®): Los resultados de un estudio retrospectivo inicial realizado por Nigro y cols. (87), fueron prometedores respecto al uso de inmunoglobulina contra CMV. Revello y cols., completaron recientemente un estudio de 124 mujeres embarazadas con infección primaria por CMV documentada para recibir placebo o inmunoglobulina contra CMV en forma mensual desde el diagnóstico de la infección hasta la resolución del embarazo; sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos para apoyar el uso de la inmunoglobulina contra CMV durante el embarazo (87), por lo cual no existe aún evidencia fundamentada para recomendarla. Actualmente están en curso estudios prospectivos, de los cuales aún no hay resultados publicados.

Vacunas: múltiples ensayos se han realizado desde la década de los 70, pero hasta ahora no existe la formulación adecuada que logre la eficacia esperada y se está a la espera de ensayos en fase 3 que puedan dar mejores resultados (48).

Debido a que aún no hay vacunación disponible y las opciones de tratamiento antenatal son limitadas, la prevención y/o reducción de CMV congénito debe

centrarse en las medidas educativas y de higiene para todas las mujeres en edad fértil. Las mujeres con mayor riesgo de primo-infección incluyen a aquellas en edad fértil como: trabajadoras al cuidado de niños, trabajadoras de la salud en contacto con niños y mujeres con niños pequeños en su hogar. Todas las mujeres en edad fértil, independientemente de la presencia o ausencia de factores de riesgo, deben ser aconsejadas para reducir el riesgo de adquisición de CMV mediante prácticas de una higiene de manos adecuada y evitando el contacto con fluidos (saliva, orina) de niños especialmente con aquellos bajo 36 meses (48, 89). (Tabla 12).

Recientemente en relación a esta tema Revello y cols realizaron un ensayo controlado prospectivo, que proporcionó evidencia acerca de que la intervención basada en la educación continua a mujeres embarazadas seronegativas para CMV, basado en el correcto lavado de manos y el manejo de fluidos corporales, logró prevenir en forma significativa la infección materna. A la espera de que la vacuna contra el CMV esté disponible, la intervención descrita puede representar una estrategia responsable y aceptable de prevención primaria para reducir el riesgo potencial de CMV congénito (89).

Herpes simplex

Los virus herpes simplex (VHS) 1 y 2 pertenecen a la familia Herpesviridae. Son virus con un ADN de doble hebra, recubiertos por una nucleocápside icosaédrica; estructuralmente son prácticamente indistinguibles entre sí. El hombre es el único reservorio natural conocido. (90-94).

Se contagia desde un individuo con lesiones en la piel o mucosas o durante su excreción asintomática a través de la saliva (VHS-1), el semen o secreción vaginal (VHS-2). Si el contacto es directo, la mayoría de las personas se infectan de manera asintomática. (90). Los factores de riesgo para la adquisición genital del virus son: sexo femenino, bajo nivel socio-económico, historia previa de otras infecciones genitales, número de parejas sexuales (94).

Tiene la capacidad de permanecer latente en el ganglio sensitivo del hospedero de por vida y puede reactivarse periódicamente y viajar por el axón hasta el sitio inicial de la infección o cerca de éste, resultando en una recurrencia clínica con lesiones evidentes o en una excreción asintomática del virus por las secreciones (90, 91).

Epidemiología

La infección neonatal por virus VHS es infrecuente con una incidencia estimada de 1:3000–1:20000 RN vivos y puede darse frente a la infección sintomática y la excreción asintomática materna (94 - 97).

La primo-infección se refiere a la adquisición de la infección por VHS-1 o VHS-2 sin exposición previa y sin formación previa de anticuerpos. La infección no primaria se refiere a la adquisición de infección por VHS-2 en un individuo con anticuerpos previos para VHS-1 o viceversa. La reactivación se refiere al aislamiento del mismo tipo viral en las lesiones genitales con anticuerpos formados previamente (92, 93, 95).

Las infecciones recurrentes son la forma clínica de presentación más frecuente durante el embarazo y de ellas 2/3 son asintomáticas o presentan síntomas no sugerentes de infección herpética. Sin embargo, aquellos RN nacidos de madres que cursan con una primo-infección por VHS cercana al término del embarazo y que excretan el virus al momento del parto tienen un riesgo mayor (57%) de desarrollar la infección que aquellos RN hijos de madre con re-infección por otro VHS (25%) y que RN hijos de madre con infección recurrente (2%) (92 - 95, 97).

Cuadro clínico

La infección en el RN se adquiere por tres vías diferentes: in utero (intrauterina), intraparto (perinatal) o postparto (postnatal); 85% de los RN se infecta por la vía intraparto, 10% por la vía postnatal y sólo 5% in utero (92, 93, 95). (Tabla 13).

La infección in utero es extremadamente inusual con una incidencia de 1:300.000 partos. Los RN infectados presentan hallazgos clínicos dermatológicos: cicatrices, rash, aplasia cutis, hiperpigmentación o hipo pigmentación; hallazgos oftalmológicos: microftalmia, corio-retinitis, atrofia óptica y hallazgos neurológicos: calcificaciones intracraneales, microcefalia y encefalomalacia (92 - 94).

Las infecciones adquiridas intraparto o postparto se pueden presentar clínicamente como enfermedad diseminada, con o sin compromiso del SNC, encefalitis herpética o enfermedad de piel-ojo-boca. (95, 96). De manera global, aproximadamente 50% de la infección por VHS neonatal cursa con compromiso del SNC (encefalitis y/o enfermedad diseminada con compromiso de SNC) y 70% tiene lesiones

vesiculares características en la piel. (92, 93, 95, 96) (Tabla 14).

Infección diseminada (ID): Da cuenta de 25% de las infecciones neonatales por VHS y 2/3 de los RN afectados tiene concomitantemente compromiso de SNC. Se presenta a los 10–12 días de vida, con compromiso multisistémico incluyendo SNC, pulmones, hígado, glándula suprarrenal, piel, ojos y boca. Veinte por ciento de los RN infectados puede no presentar vesículas. Clínicamente se presenta como una sepsis viral incluyendo falla respiratoria, falla hepática y coagulación intravascular diseminada y la muerte se produce generalmente por coagulopatía grave y compromiso extenso hepático y pulmonar (92, 93). Aproximadamente la mitad de los RN con infección diseminada presentará recurrencias cutáneas (96).

Infección del sistema nervioso central: se da en 1/3 de las infecciones herpéticas neonatales y se presenta con compromiso cutáneo en 70% de los casos. La aparición es un poco más tardía, alrededor de los 16–19 días de vida. En el compromiso del SNC los síntomas son inespecíficos y similares a una infección bacteriana grave y el estudio del LCR, si es muy precoz, puede ser normal o con poca actividad inflamatoria. El neurotropismo se expresa como rechazo alimentario, letargia, convulsiones, compromiso de conciencia y compromiso hemodinámico. Aunque la encefalitis herpética clásica compromete preferentemente el lóbulo temporal, en la infección neonatal el compromiso incluye múltiples áreas cerebrales. En ausencia de compromiso cutáneo el cuadro clínico es indistinguible de otras causas virales o bacterianas de sepsis neonatal. La mortalidad está dada por la destrucción cerebral extensa y la disfunción autonómica. (92, 93, 96).

Infección de piel, ojo y boca: Da cuenta de 45% de los casos de infección neonatal y se presenta a los 10-12 días de vida. La infección es limitada en extensión y 80% presenta rash vesicular en el examen físico (92, 93, 97).

Diagnóstico

El aislamiento de VHS o cultivo viral sigue siendo el método definitivo de diagnóstico de la infección por VHS neonatal; sin embargo la detección de ADN de VHS es un método aceptable de forma rutinaria y hoy en día es el examen más utilizado. Los estudios serológicos no se recomiendan de forma rutinaria para fines de diagnóstico en las infecciones por VHS neonatal (98).

Antes del inicio de la terapia con aciclovir parenteral empírico en un lactante con sospecha de infección por VHS neonatal, se sugiere obtener las siguientes muestras para procesar RPC de VHS (98):

- Hisopado de boca, nasofaringe, conjuntiva y ano.
- Muestra de la base de vesículas cutáneas destechadas.
- LCR
- Sangre

Adicionalmente se sugiere muestra de alanina aminotransferasa, ya que se ha visto que su elevación se asocia con una mayor mortalidad (99, 100).

El estándar de oro actual para el diagnóstico de encefalitis por VHS es la RPC en LCR; sin embargo, hay que considerar que los primeros tres días el rendimiento es menor llegando sólo a 70% y éste aumenta hasta cerca de 100% si la muestra de LCR se obtiene entre el tercer y quinto día de evolución, por lo cual se sugiere repetir el análisis del LCR si antes resultó negativo en los primeros tres días de evolución (101).

La obtención de una muestra de sangre para RPC para VHS puede ser útil para establecer un diagnóstico de la infección neonatal, especialmente en bebés que se presentan sin lesiones cutáneas. La muestra es positiva en la mayoría de los pacientes con infección por VHS neonatal, independientemente de su clasificación clínica y, por lo tanto, no debe utilizarse para determinar la extensión de la enfermedad o la duración apropiada del tratamiento (98, 99, 101). Esto es más relevante en el escenario de un lactante con enfermedad de piel, ojo y mucosas, en quienes la muestra en sangre también resultará positiva la mayoría de las veces. Pese a ello, sobre la base de los datos disponibles actualmente, este escenario no justificaría la reclasificación como enfermedad diseminada por VHS, ya que, en ausencia de cualquier evidencia de compromiso diseminado de varios sistemas, el ADN del VHS detectable en plasma mediante RPC por sí mismo, no es requisito para terapia intravenosa prolongada (98, 99).

Poco se sabe acerca de si la persistencia de la positividad de la RPC en sangre se correlaciona clínicamente con la resolución de la enfermedad. La

muestra en sangre puede permanecer positiva durante todo el curso del tratamiento antiviral, pero el significado clínico de esto es desconocido. En la actualidad, los ensayos en serie de RPC en sangre no se recomiendan para controlar la respuesta a la terapia (98).

Tratamiento

La mayoría de las infecciones neonatales por VHS resultaban en una morbi-mortalidad elevada antes del uso de la terapia antiviral, y es así como, los niños con ID y con enfermedad del SNC tenían una mortalidad de 85 y 50%, respectivamente (102).

La terapia antiviral, inicialmente con vidarabina y posteriormente con aciclovir (30 mg/kg/día), se caracterizó por lograr la mejoría de la mortalidad para la ID a 50% con vidarabina y a 61% con aciclovir y para enfermedades del SNC la mortalidad se redujo a 14%, tanto para vidarabina como para aciclovir (102).

El uso de aciclovir 60 mg/kg/día en tres dosis, ha logrado disminuir las tasas de mortalidad al año de vida, en un 4%. Un 29% corresponde a enfermedad diseminada y SNC, respectivamente. Además ha demostrado mejorar los resultados del desarrollo neurológico en los niños con enfermedad diseminada, sin lograr evidenciarse una mejoría en los resultados neurológicos de los niños con enfermedad del SNC (94).

El uso de la terapia supresora con aciclovir oral en dosis de 300 mg/m²/dosis por tres veces al día, administrada por vía oral durante los seis meses posteriores al término del tratamiento endovenoso, demostró mejores resultados en el neurodesarrollo y menores recurrencias de lesiones en la piel en pacientes con ID y con enfermedad del SNC que recibieron la terapia. Gracias al uso de esta terapia supresora se ha logrado mejorar el resultado neurológico en aquellos pacientes con enfermedad del SNC (103).

Por lo anterior, la recomendación actual para la infección neonatal por VHS es emplear aciclovir endovenoso en las dosis descritas, durante 14 días en caso de enfermedad de piel, ojo y mucosas y por un período mínimo de 21 días en caso de ID y enfermedad del SNC. Todos los niños con afectación del SNC deben tener una PL repetida al final de la terapia para documentar la cura virológica en el LCR. Si esta repetición de RPC muestra un resultado positivo al final de la terapia, el aciclovir debe ser continuado por al menos siete días más y hasta

conseguir la negatividad de la RPC (98, 102). Con posterioridad al tratamiento endovenoso debe administrarse terapia supresora con aciclovir oral, sólo en los casos de ID y enfermedad del SNC, ya que en ellos se ha visto un mayor beneficio (98, 102).

El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) se debe seguir dos veces por semana en la terapia con aciclovir endovenoso y luego con la terapia supresora (aciclovir oral), se recomienda controlar el RAN a las dos y cuatro semanas de su inicio y luego mensualmente durante los seis meses que dura la supresión antiviral (98, 102).

El reconocimiento precoz y el inicio oportuno de la terapia antiviral empírica son de gran valor en el tratamiento de las infecciones neonatales por VHS. Los mejores resultados se observan cuando se inicia la terapia antiviral apropiada antes del inicio de la replicación viral significativa dentro del SNC o difusión generalizada del virus por todo el organismo (98).

Prevención

La cesárea ha probado ser efectiva en la prevención de la infección del RN en madres con lesiones genitales activas si se realiza al menos cuatro horas previo a la rotura de membranas pero es importante tener en cuenta que se reportan casos de infección del RN pese a nacer por cesárea, dado probablemente por el tiempo de rotura de membranas, falta de indemnidad de las mucosas y la posibilidad de infección in utero (92, 93, 97).

Actualmente el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y la American Academy of Pediatrics (AAP) recomiendan la cesárea electiva como vía de parto en mujeres con lesiones genitales sugerentes de una infección herpética activa (92- 95, 106).

Referencias bibliográficas

- 1.- Sampedro A, Aliaga L, Mazuelas P, Rodríguez-Granger J. Diagnóstico de infección congénita. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29(Supl 5):15-20
- 2.- Abarca, K. Infecciones en la mujer embarazada transmisibles al feto. *Rev Chilena Infectol* 2003; 20 (Supl 1): S41 - S46.
- 3.- Sanchez P, Demmler-Harrison G. Viral Infections of the Fetus and Neonate. Feigin R, Cherry J, Demmler-Harrison G, Kaplan S. Feigin & Cherry's

Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6th Edition. Philadelphia. Saunders Elsevier; 2009, p. 895- 941.

4.- De Jong E, Vossen ACTM, Walther FJ, et al. How to use neonatal TORCH testing. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2013; 98: 93-8.

5.- Shet A. Congenital and Perinatal Infections: Throwing new light with an old TORCH. *Indian J Pediatr* (2011) 78: 88-95.

6.- Van der Weiden S, De Jong E, Te Pas A, Middeldorp J, Vossen A, Rijken M, et al. Is routine TORCH screening and urine CMV culture warranted in small for gestational age neonates? *Early Human Development* 87 (2011) 103-7

7.- Yamamoto R, Ighii K, Shimada M, Hayashi S, Hidaka N, Nakayama M, et al. Significance of maternal screening for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in cases of fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39 (3): 653-7.

8.- Apt W. Infecciones por parásitos más frecuentes y su manejo. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2014; 25(3) 485-528

9.- Durlach R, Kaufer F, Carral L, Freuler C, Cerioto M, Rodríguez M, et al. Consenso argentino de toxoplasmosis congénita. *Medicina (Buenos Aires)* 2008; 68: 75-87.

10.- Remington JS, McLeod R, Wilson CB, Desmonts G. Toxoplasmosis. Remington J, Klein J, Wilson C, Nizet V, Maldonado Y. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 7th Edition. Philadelphia. Saunders Elsevier; 2011, p 918-1041.

(*).- Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, Fricker-Hidalgo H, Godineau N, Houze S, et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection. Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 2016; 84: 22-33.

11.- Baquero-Artigao F, Del Castillo F, Fuentes I, Goncá, Fortuny C, Fernández-Miranda M de la C., et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79(2): 116.e1-116.e16

12.- Sampedro A, Aliaga L, Mazuelas P, Rodríguez-Granger J. Diagnóstico de infección congénita. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 (Supl 5): 15-20

- 13.- M. Canales, Navia F, Torres F, Concha M, Guzmán A, Pérez C, et al. Evaluación de un test comercial de avidéz de IgG: aporte al diagnóstico de primo infección por *Toxoplasma gondii*. *Rev Chilena Infectol* 2010; 27 (6): 499-504.
- 14.- del Castillo F. Diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr Contin*. 2005; 3(2): 65-72
- 15.- MINSAL, Norma Conjunta de Prevención de la Transmisión Vertical del VIH y Sífilis .Norma General Técnica N° 0141 del 2012
- 16.-Reyes. A, Bustos M, Muñoz P. Características clínica, serológicas y seguimiento de binomios madre-hijo con sospecha de sífilis congénita en el Hospital Félix Bulnes Cerda. Evaluación de 6 años (2008-2014).XXXI Congreso Chileno de Infectología 2014, P-48.
- 17.-Hawkes.S, Matin.N, Brotet.N,Low.N Effectiveness of interventions to improve screening for syphilis in pregnancy: a systematic review and meta-analysis.*Lancet infect Dis* 2011 Sep;11(9): 684-91
- 18.-Wendel G, Sheffield J, Hollier L, Hill J, Ramsey P, Sánchez P Treatment of syphilis in pregnancy and prevention of congenital syphilis..*Clin Infect Dis* 2002; 35 (Suppl 2): S200–S209
- 19.-Rac M; Bryant S, Cantey J, McIntire D. Maternal titer after adequate syphilotherapy during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2015; 60: 123-5.
- 20.-Nathan L, Bohman VR, Sanchez PJ, Leos NK, Twickler DM, Wendel GD Jr. In utero infection with *Treponema pallidum* in early pregnancy. *Prenat Diagn* 1997; 17: 119–23.
- 21.-Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD Jr. Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 93: 5–8.
- 22.-Lukehart SA, Fohn MJ, Baker-Zander SA. Efficacy of azithromycin for therapy of active syphilis in the rabbit model. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25 (Suppl A): 91–9.
- 23.-Woods CR. Syphilis congenital and acquired. *Sem Pediatric Infect.Dis* 2005; 16:245-57.
- 24.- Kollmann TR, Dobson S. Syphilis. In Remington, JS; Klein, JO; Wilson, CB; Nizet, V; Maldonado YA, eds. *Remington & Klein, Wilson, Nizet, Maldonado, Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7th Ed. 2011. Philadelphia, Ed. Elsevier. Pp 524-563.
- 25.-Shah MC, Barton L, Congenital syphilitic hepatitis. *Pediatr. Infect Dis J* 1989; 8: 891-2
- 26.-Thorley JD, Kaplan JM, Holmes RK, McCracken GH Jr, Sanford JP. Passive transfer of antibodies of maternal origin from blood to cerebrospinal fluid in infants. *Lancet* 1975;1: 651-3.
- 27.-Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines 2015.MMWR Morbid Mortal Wkly Rep. *Recomm Rep* 2015; 64 (3): 1–137.
- 28.- Dobson SR, Sánchez PJ. Syphilis. In: Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 7th Ed. 2014. Elsevier, Saunders. Philadelphia, Pa. pp 1761-1781
- 29.-Miranda MCC, Rozenfeld S, Oliveira SP Reações adversas não-alérgicas à suspensão injetável de benzilpenicilina benzatina: uma revisão sistemática *J Vasc Br* 2004; 3(3): 253-60
- 30.-Reyes. A, Chorbajian G, Parada MA, Turris J, Bravo N, Araya CG.. Sífilis congénita: Optimizando el diagnóstico en 191 neonatos de madres seropositivas. (1994-1999). *Rev. Chilena Infectol* 2004; 21 (4): 307-11
- 31.- Murcia L, Carrilero B, Muñoz-Davila MJ, Thomas MC, López M, Segovia M. Risk factors and primary prevention of congenital Chagas disease in a nonendemic country. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 496-502.
- 32.- MINSAL 2011. Protocolo de atención clínica de la enfermedad de Chagas.
http://ivl.ispch.cl/_Documentos%5CTrypanosoma%5CProtocolo_Chagas.pdf
- 33.- MINSAL 2014. Norma general técnica. Control y Prevención Nacional de la Enfermedad de Chagas. http://web.minsal.cl/sites/default/files/NORMA%20TECNICA_CHAGAS_FINAL.pdf
- 34.- Carlier I, Truyens C. Congenital Chagas Disease as an ecological model of interactions between *Trypanosoma cruzi* parasites, pregnant women, placenta and fetuses. *Acta Tropica* 2015; 151: 103-15.
- 35.- Carlier I, Torrico F, Sosa-Estani S, Russomando G, Luquetti A, Freilij H, Albajar P. Congenital Chagas

- Disease: Recommendations for Diagnosis, Treatment and Control of Newborns, Siblings and Pregnant Women. *PLoS Negl Trop Dis* 5(10): e1250.
- 36.- Cevallos AM, Hernandez R. Chaga's Disease: Pregnancy and congenital transmission. *BioMed Res Intern* 2014, Article ID 401864.
- 37.- Cucunuba Z, Valencia-Hernandez C, Puerta C, Sosa-Estani S, Torrico F, Corte's J, et al. Primer Consenso Colombiano sobre Chagas congénito y orientación clínica a mujeres en edad fértil con diagnóstico de Chagas. *Infectio* 2014; 18 (2): 50-65.
- 38.- Avendaño LF, Ferrés M, Spencer E. *Virología Clínica*. Editorial Mediterráneo 2011, 181-4 39.- <http://epi.minsal.cl/rubeola-materiales-relacionados/>
- 40.- Best JM. Rubella. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007; 12(3): 182-92.
- 41.- Documentación para la verificación de la eliminación del sarampión, rubéola y síndrome de rubéola congénita. Gallego D. editora. MINSAL – OPS 2011. <https://pftp.paho.org/Public/FCH/IM/Elimination/Informes%20de%20países/OPS-FINAL29-12-2011-CHILE.pdf>
- 42.- Vauloup-Fellous C, Bouthry E. Prescription et interprétation des bilans sérologiques dans le cadre d'infections maternelles à risque de transmission foetale. *Presse Med*. 2015; 44: 621–30.
- 43.- Circular B51, N° 27 julio 2010: Actualización enfermedades eliminadas de América: vigilancia integrada sarampión (B05) – rubéola (B06). Subsecretaría de Salud Pública, Departamento de Epidemiología, MINSAL Chile.
- 44.- Rajasundari TA, Sundaresan P, Vijayalakshmi P, Brown DW, and Jin L. Laboratory confirmation of congenital rubella syndrome in infants: An Eye Hospital Based Investigation. *J. Med. Virol*. 2008, 80: 536–46.
- 45.- Choudhary A, Pati SK, Patro RK, Deorari AK, Dar L. Comparison of conventional, immunological and molecular techniques for the diagnosis of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in neonates and infants. *Indian J Med Microbiol* 2015; 33 Suppl: 15-9.
- 46.- Stagno S. Cytomegalovirus infection: a pediatrician's perspective. *Curr Probl Pediatr* 1986; 16:629-67.
- 47.- Kawada J, Torii Y, Kawano Y, Suzuki M, Kamiya Y, Kotani T, et al. Viral load in children with congenital cytomegalovirus infection identified on newborn hearing screening. *J Clin Virol* 2015; 65: 41-5.
- 48.- Hamilton ST, van Zuylen W, Shand A, Scott GM, Naing Z, Hall B, et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Rev Med Virol*. 2014; 24: 420-33.
- 49.- Bialas KM, Swamy GK, Permar SR. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention and treatment. *Clin Perinatol*. 2015; 42: 61-75.
- 50.- Gold E, Nankervis GA: Cytomegalovirus. In: Evans AS, ed. 1982 *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control*, New York: Plenum: 167-86.
- 51.- Krech U, Jung M, Jung F. *Cytomegalovirus Infections of Man*, 1971 Basel, Karger ed: 18-35.
- 52.- Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy: incidence, transmission to fetus and clinical outcome. *JAMA* 1986; 256: 1904-8.
- 53.- Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Alford CA Jr. Maternal cytomegalovirus infection and perinatal transmission. *Clin Obstet Gynecol* 1982; 25:563-76.
- 54.- Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992; 326: 663-7.
- 55.- Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999; 104(1 Pt 1): 55-60.
- 56.- Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001; 344: 1366-71.
- 57.- Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 680-715.
- 58.- Hui L, Wood G. Perinatal outcome after maternal primary cytomegalovirus infection in the first trimester:

- a practical update and counseling aid. *Prenat Diagn*. 2015; 35: 1-7.
- 59.-Perlman JM, Argyle C. Lethal cytomegalovirus infection in preterm infants: clinical, radiological, and neuropathological findings. *Ann Neurol* 1992; 31: 64-8.
- 60.- Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med*. 2015; 372: 933-43.
- 61.- Harris S, Ahlfors K, Ivarsson S, Lernmark B, Svanberg L. Congenital cytomegalovirus infection and sensorineural hearing loss. *Ear Hear* 1984; 5: 352-5.
- 62.- Williamson WD, Percy AK, Yow MD, Gerson P, Catlin FI, Koppelman ML, et al. Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Audiologic, neuroradiologic and neurodevelopmental abnormalities during the first year. *Am J Dis Child* 1990; 144: 1365-8.
- 63.- Ivarsson SA, Lernmark B, Svanberg L. Ten-year clinical, developmental and intellectual follow up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. *Pediatrics* 1997; 99: 800-3.
- 64.- Kashden J, Frison S, Fowler K, Pass RF, Boll TJ. Intellectual assessment of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Dev Behav Pediatr* 1998; 19: 254-9.
- 65.- Hicks T, Fowler K, Richardson M, Dahle A, Adams L, Pass R. Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening. *J Pediatr* 1993; 123: 779-82.
- 66.- Spector SA, Merrill R, Wolf D, Dankner WM. Detection of human cytomegalovirus in plasma of AIDS patients during acute visceral disease by DNA amplification. *J Clin Microbiol* 1992; 30: 2359-65.
- 67.- Nelson CT, Ista AS, Wilkerson MK, Demmler GJ. PCR detection of cytomegalovirus DNA in serum as a diagnostic test for congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol* 1995; 33: 3317-8.
- 68.- Demmler GJ, Buffone GJ, Schimbor CM, May RA. Detection of cytomegalovirus in urine from newborns by using polymerase chain reaction DNA amplification. *J Infect Dis* 1988; 158: 1177-84.
- 69.-Johansson PJH, Jonsson M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Svanberg L, Guthenberg C. Retrospective diagnosis of congenital cytomegalovirus infection performed by polymerase chain reaction in blood stored on filter paper. *Scand J Infect Dis* 1997; 29: 465-8.
- 70.- Dahle AJ, McCollister FP, Stagno S, Reynolds DW, Hoffman HE. Progressive hearing impairment in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Speech Hear Disord* 1979; 44: 220-9.
- 71.- Stagno S, Reynolds DW, Amos CS, Dahle AJ, McCollister FP, Mohindra I, et al. Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegalovirus and toxoplasma infections. *Pediatrics* 1977; 59: 669-78.
- 72.- Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, Kobayashi Y, Imanishi T, Kawano S, et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. *Brain Dev* 2016; 38: 209-16.
- 73.- Baquero-Artigao F; Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. [Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection]. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71: 535-47.
- 74.-Griffiths P, Baraniak I, Reeves M. The pathogenesis of human cytomegalovirus. *J Pathol* 2015; 235: 288-97.
- 75.- Dzierzahowska D, Augustynowicz E, Gzyl A, Vogtt E, Milewska-Bobula B, Swiatkowska E, et al. Application of polymerase chain reaction (PCR) for the detection of DNA-HCMV in cerebrospinal fluid of neonates and infants with cytomegalovirus infection. *Neurol Neurochir Pol* 1997; 31: 447-62.
- 76.-Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 1999; 14: 57-66.
- 77.-Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006; 117: e76-83.

- 78.- Barbi M, Binda S, Caroppo S, Primache V, Dido P, et al. CMV gB genotypes and outcome of vertical transmission: study on dried blood spots of congenitally infected babies. *J Clin Virol* 2001; 21: 75-9.
- 79.- Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. 2013: The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26: 86-102.
- 80.- Boppana SB, Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan RW Jr, Palmer AL, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2010; 303: 1375-82.
- 81.- Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med* 2011; 364: 2111-8.
- 82.- Pinninti SG, Ross SA, Shimamura M, Novak Z, Palmer AL, Ahmed A, et al. National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CMV and Hearing Multicenter Screening (CHIMES) Study. Comparison of saliva PCR assay versus rapid culture for detection of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34(5): 536-7.
- 83.- Ross SA, Ahmed A, Palmer AL, Michaels MG, Sánchez PJ, Stewart A, et al; National Institute on Deafness and Other Communication Disorders CHIMES Study. Urine collection method for the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2015; 34: 903-5.
- 84.- Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003; 143: 16-25.
- 85.- Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al; National Institute of Allergy, Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol*. 2009 Dec; 46 Suppl 4: S22-6.
- 86.- Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 2008; 197: 836-45.
- 87.- Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM; Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1350-62.
- 88.- Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, Spinillo A, Ferrazzi E, Kustermann A, et al; CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med*. 2014; 370: 1316-26.
- 89.- Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M; CCPE Study Group. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine*. 2015; 2: 1205-10.
- 90.- Avendaño L. Cap 17: Virus Herpes. Avendaño, L; Ferrés, M; Spencer, E. *Virología Clínica*, 1ª Edición. Santiago. Ed. Mediterráneo 2011: 311-12
- 91.- Gutiérrez K, Whitley R, Arvin A. Chapter 26: Herpes simplex virus infection. Remington, J; Klein, J; Wilson, C; Nizet, V; Maldonado Y. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*, 7 Edition. Philadelphia, Ed. Elsevier 2011: 813-33.
- 92.- Pinninti, S; Kimberlin, D. Neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 351-65.
- 93.- Pinninti, S; Kimberlin, D. Maternal and neonatal herpes simplex virus infections. *Am J Perinatol* 2013; 30: 113-20.
- 94.- James, S; Kimberlin, D. Neonatal herpes simplex virus infection. *Epidemiology and treatment*. *Clin Perinatol* 2015; 42: 47-59.
- 95.- Kimbelin, D; Baley, J. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics* 2013; 131: e635-46.
- 96.- Conca, N; Labraña, Y; Bercovich, M; Cienfuegos, G; Santolaya, ME. Encefalitis herpética neonatal: dos gemelas, dos casos. *Rev Chilena Infectol* 2011; 28: 257-61.

97.- Kimberlin, D. Herpes simplex virus infections in neonates and early childhood. *Sem Pediatr Infect Dis* 2005; 16: 271-281.

98.- James SH, Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex virus infection. *Infect Dis Clin North Am.*2015; 29: 391-400.

99.- Melvin AJ, Mohan KM, Schiffer JT, Drolette LM, Magaret A, Corey L, et al. Plasma and cerebrospinal fluid herpes simplex virus levels at diagnosis and outcome of neonatal infection. *J Pediatr.* 2015; 166: 827-33.

100.- American Academy of Pediatrics. Herpes simplex In Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book.* 2015. Report of the Committee on Infectious Diseases 30th ed. Elk Grove Village, IUI. American Academy of Pediatrics; 2015 pp:

101.- Lakeman F D, Whitley R J. Diagnosis of herpes simplex encephalitis: application of polymerase chain reaction to cerebrospinal fluid from brain-biopsied patients and correlation with disease. *J Infect Dis* 1995; 171: 857-63.

102.- James SH, Kimberlin DW. Quantitative herpes simplex virus concentrations in neonatal infection. *J Pediatr.* 2015; 166: 793-5.

103.- Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, Powell DA, Corey L, Gruber WC, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics* 2001; 108: 230–8.

104.- Kimberlin DW, Whitley RJ, Wan W, Powell DA, Storch G, Ahmed A et al; National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. Oral acyclovir suppression and neurodevelopment after neonatal herpes. *N Engl J Med.* 2011; 365: 1284-92.

105.- Gardella, C; Brown, Z. Prevention of neonatal herpes. *Br J Obstet Gynecol* 2011; 118: 187-92.

Tabla 1. Hallazgos ecográficos sugerentes del síndrome TORCH

| | |
|--|---------------------------|
| Retardo del crecimiento intrauterino | Hepato/esplenomegalia |
| Microcefalia | Calcificaciones hepáticas |
| Ventriculomegalia cerebral o hidrocéfalo | Intestino ecogénico (*) |
| Calcificaciones intracraneales | Ascitis fetal |
| Cataratas | Hidrops fetal |
| Cardiomegalia | Oligohidroamnios |
| Insuficiencia cardiaca congestiva | Polihidroamnios |

Fuente: Feigin & Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases 6th Ed.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas en el recién nacido según agente etiológico

| | Toxoplasma gondii | Virus rubéola | Citomegal o-virus | Virus herpes simple x | Treponema pallidum | Virus varicela-zoster | Sepsis bacteriana |
|--------------------------------|-------------------|---------------|-------------------|-----------------------|--------------------|-----------------------|-------------------|
| RCIU | + | + | + | - | - | + | - |
| Rash, petequias, púrpura | + | + | + | + | + | + | + |
| Ictericia | + | - | + | - | - | - | + |
| Hepato/esplenomegalia | + | + | + | + | + | + | + |
| Microcefalia | + | - | + | + | - | + | - |
| Hidrocefalia | + | + | + | - | - | - | - |
| Calcificaciones intracraneales | + | - | + | + | - | + | - |
| Corioretinitis | + | + | + | + | - | + | - |
| Cataratas | + | + | - | + | - | - | - |
| Hipoacusia | + | + | + | + | - | - | - |
| Cardiopatías congénitas | - | + | - | - | - | - | - |

RCIU: retraso en el crecimiento intrauterino. Ref: Indian J Pediatr (2011) 78: 88-95

Tabla 3. Riesgo de transmisión y afectación fetal de la toxoplasmosis congénita según el momento del embarazo en que se produce la infección.

| Edad gestacional | Transmisión vertical | Afectación fetal | Tipo de afectación |
|------------------|----------------------|------------------|---|
| < 14 semanas | <10% | 60% | Puede ser grave. Lesiones intracraneales y oculares. |
| 14-28 semanas | 15-55 % | 25% | En general no es grave, lesiones oculares |
| >28 semanas | 55-80% | 15% | Excepcional afectación intracraneal, lesiones oculares. |

Ref: An Pediatr (Barc). 2013; 79(2): 116.e1-116.e16

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de toxoplasmosis congénita

| <u>Enfermedad neurológica</u> | <u>Enfermedad generalizada</u> |
|-----------------------------------|--------------------------------|
| Corio-retinitis (94%) | Esplenomegalia (90%) |
| Alteraciones en el LCR (55%) | Alteraciones del LCR (84%) |
| Calcificaciones encefálicas (50%) | Ictericia (80%) |
| Convulsiones (50%) | Anemia (77%) |
| Anemia (50%) | Fiebre (77%) |
| Hidrocefalia (29%) | Hepatomegalia (77%) |
| Ictericia (28%) | Linfoadenopatías (68%) |
| Esplenomegalia (21%) | Corio-retinitis (66%) |
| Linfoadenopatías (17%) | Neumonitis (41%) |
| Microcefalia (13%) | Exantema (25%) |
| Cataratas (5%) | Eosinofilia (18%) |
| Eosinofilia (4%) | Hidrocefalia/microcefalia (0%) |
| Microftalmía (2%) | |

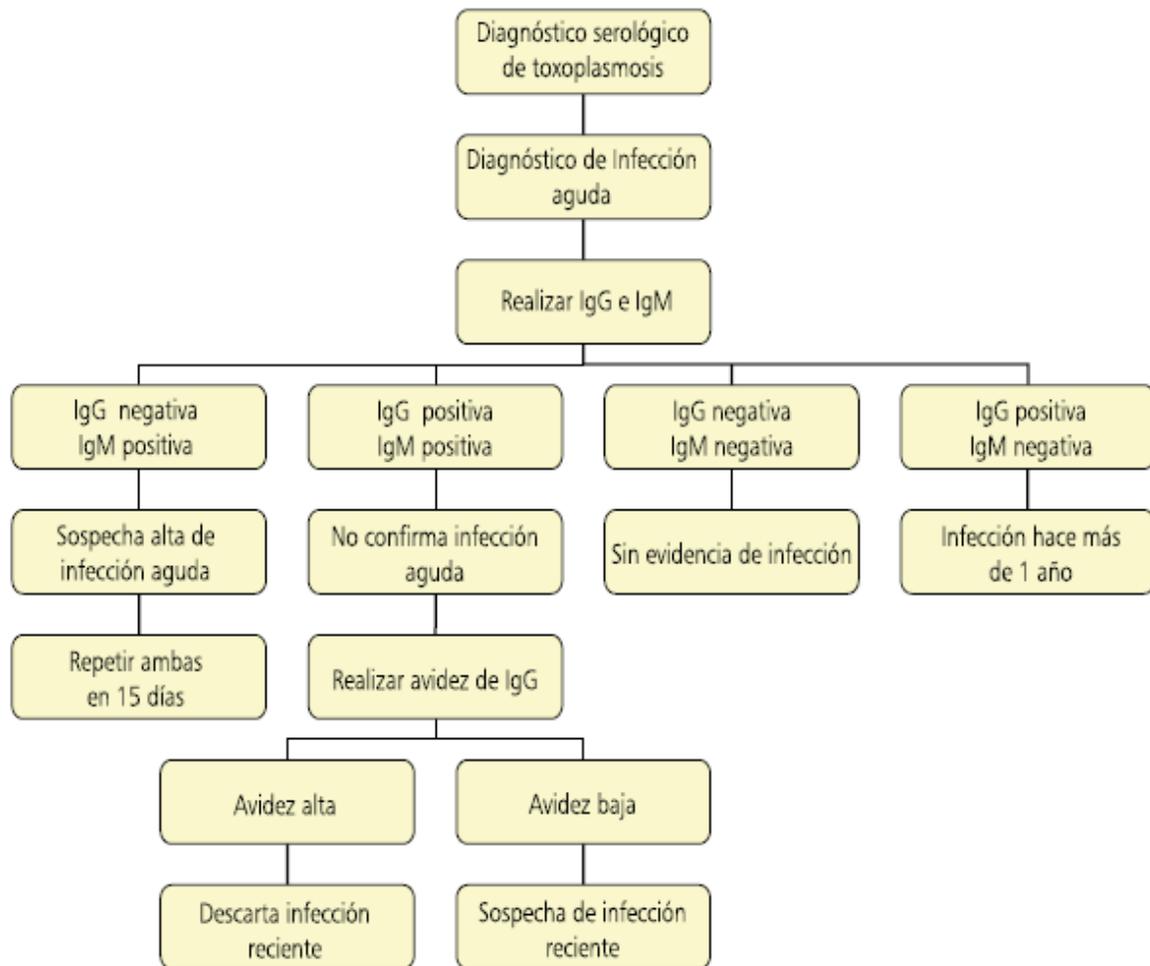
Ref: An Pediatr (Barc). 2013; 79(2): 116.e1-116.e16

Tabla 5. Diagnostico indirecto de la toxoplasmosis congénita.

| Diagnostico | Anticuerpo | Dg prenatal | Dg postnatal | Comentario |
|--------------------|--|--|---|--|
| Serológico | IgG | Negativo: en riesgo Positivo: protegida Primo infección: si seroconversión o incremento en 3 veces el titulo de IgG entre 2 extracciones en 3 semanas. | Escaso valor. Acs maternos pueden persistir hasta los 12 meses. El tto puede retrasar o anular la síntesis de Acs. | Western-blot, permite diferenciar los Acs maternos de los del RN |
| | IgG avidez Alta $\geq 30\%$ Baja $\leq 20\%$ Indeterminada: entre 20-30% | Alta avidez: infección antigua (más de 3-4 meses) Baja avidez: infección reciente (menos de 3-4 meses) Indeterminada: no valorable | Sin interés dg | Los rangos pueden variar según los criterios de la técnica empleada. |
| | IgM | Escaso valor en la gestante, ya que pd persistir positiva durante años | Presencia confirma dg Presente en 75% de infectados. | La S y E varía según los diferentes test comerciales. |
| | IgA | Puede persistir más de un año. | Presencia confirma dg Presente en 75% de infectados. | Detección informativa al combinar con el resto de Ig. |
| | IgE | Alta E, baja S. Duración e intensidad variable. | - | Escasa utilidad diagnostica. |

Ref: An Pediatr (Barc). 2013;79(2):116.e1-116.e16

FIGURA 1. Algoritmo para diagnóstico serológico de infección aguda materna.



Ref: Rev Chilena Infectol 2010; 27 (6): 499-504.

Tabla 6. Diagnostico directo de toxoplasmosis congénita.

| Diagnostico | Técnica | Muestra | Detección | Dg en el embarazo | Dg en el RN | Comentario |
|--------------------|--|---|------------------------------------|---|---|--|
| Molecular | RPC | LA, LCR, sangre, orina, placenta, tejidos y muestras oculares | ADN de <i>T. gondii</i> | LA en >18 semanas E 99-100% S 60-80% Valor limitado en sangre por corta parasitemia. | Sangre, LCR y orina. Util pero sens variable. Tecn complementaria a la serología. | Detecta parásitos vivos y muertos |
| Aislamiento | Cultivos celulares | Similar a la RPC | Trofozoitos intra y extracelulares | Poco utilizada | Poco utilizada | Especifica, S inferior a RPC Resultados en 3 a 30 días |
| | Inoculación a ratón | Similar a la RPC | Similar a los cultivos | Ppal% en LA | Aplicaciones similares a PCR | Especifica, S próxima a RPC. Detecta parásitos vivos Resultados en 4-6 semanas |
| Histológico | Tinciones, IFD, inmunohist, microsc electrónica. | Placenta, tejidos fetales | Trofozoitos y quistes | Estudio AP de lesiones o muestras. | Estudio AP de lesiones o muestras | Rápido pero poco sensible |

RPC: reacción de polimerasa en cadena. LA: líquido amniótico. LCR: líquido cefalorraquídeo. AP: anatomía patológica.

Ref: An Pediatr (Barc). 2013;79(2):116.e1-116.e16

Tabla 7. Tratamiento de la toxoplasmosis congénita.

| Infección | Tratamiento | Dosis | Duración |
|---|---------------------------|---|---|
| Infección congénita sintomática | P | Inicio: 1 mg/kg/12 h, durante 48 h Posteriormente: 1 mg/kg/día, hasta los 6 meses | 12 meses |
| | S AF | Del mes 6 al 12: 1 mg/kg L-M-V. Dosis máxima: 25 mg. 100 mg/kg/día, repartido en 2 dosis 5-10 mg/3 días por semana | 12 meses 12 meses y 1 semana. |
| Infección congénita sintomática con afectación de LCR o corio-retinitis activa con alteraciones en la visión | P + S + AF Corticoides | Igual que apartado anterior 1 mg/kg/día repartido en 2 veces al día. | Igual que en apartado anterior. Hasta normalización LCR o reducción inflamación de la retina |
| Infección congénita asintomática | P + S + AF | Igual que el primer apartado A partir de los 2 -6 meses puede adm pirimetamina días alternos, hasta el mes 12. | 12 meses |
| Infección dudosa | P + S + AF | Igual que en el primer apartado | Se mantendrá hasta descartar la infección (seguimiento de IgG). De confirmarse la pauta se mantendrá durante 12 meses |

P: pirimetamina S: sulfadiazina AF: ácido fólico. LCR: Líquido cefalorraquídeo. L_M_V: lunes, miércoles y viernes

Ref: An Pediatr (Barc). 2013;79(2):116.e1-116.e16

Tabla 8. Tratamiento del RN con sífilis congénita

| Edad | Dosis PNG | Vía | Frecuencia | Duración |
|-------------|---------------------|-----|---------------|----------|
| 0 – 7 días | 50.000 UI /kg/dosis | ev | c/12 horas | 10 días |
| 8 - 28 días | 50.000 UI /kg/dosis | ev | c/8 horas | 10 días |
| > 28 días | 50.000 UI /kg/dosis | ev | c/4 ó 6 horas | 10 días |

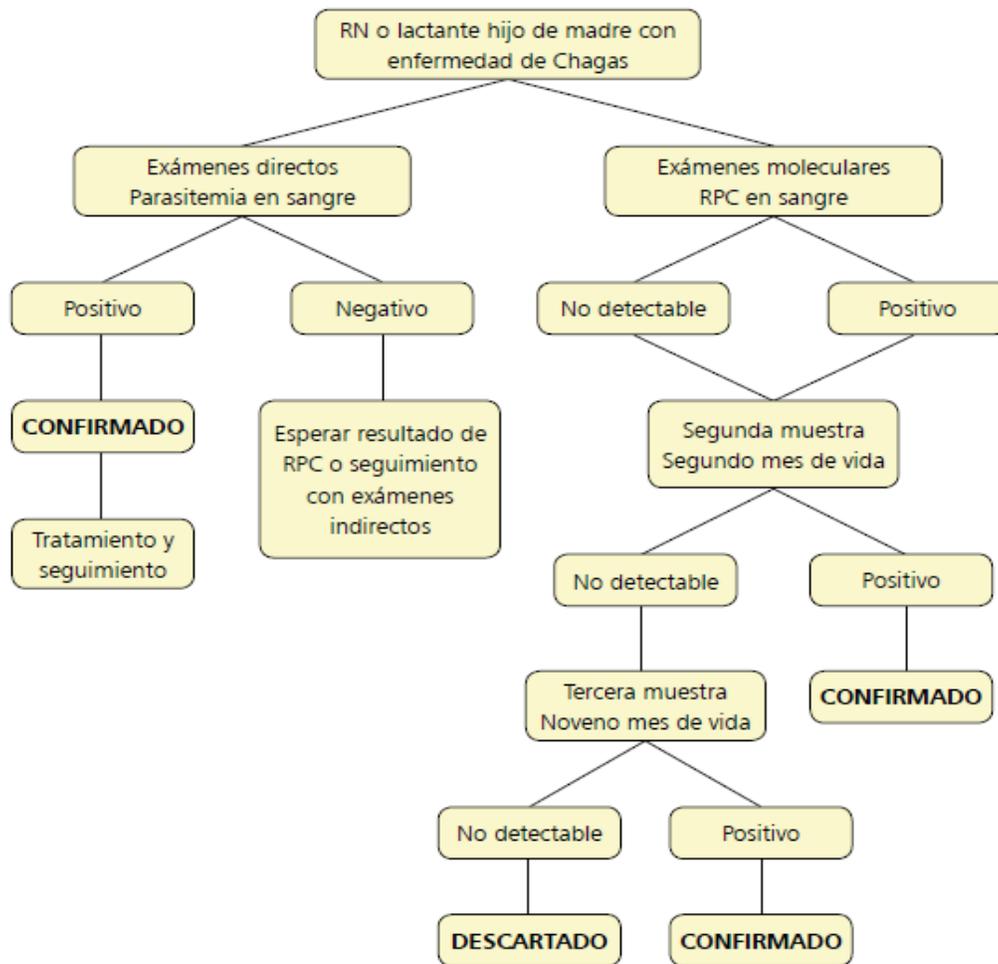
Ref: Rev. Chilena Infectol 2013; 30 (3): 259-302

Tabla 9. Elementos clínicos para la sospecha de enfermedad de Chagas congénita sintomática

| |
|---|
| Signos y síntomas de infección congénita: |
| Prematurez |
| Pequeño para la edad gestacional |
| Apgar bajo |
| Síndrome de distress respiratorio |
| Hepato/esplenomegalia |
| Ictericia |
| Madres seropositiva para <i>T. cruzi</i> |
| Hermano con enfermedad de Chagas congénita |
| Evidencia de miocarditis o meningoencefalitis |

Adaptado de: BioMed Research Intern 2014, Article ID 401864

FIGURA 2. Algoritmo diagnóstico de infección congénita en el recién nacido hijo de madre con enfermedad de Chagas



Ref: Norma General Técnica. Control y Prevención Nacional de la Enfermedad de Chagas. MINSAL 2014.

Tabla 10. Definición de caso de síndrome de rubéola congénita según OMS

| |
|---|
| Caso sospechoso: |
| <p>Todo lactante menor de 1 año en que un profesional de la salud sospeche SRC. En particular cuando presente enfermedad cardíaca y/o sospecha de sordera y/o uno o más de los siguientes signos oculares: cataratas, disminución de la visión, nistagmos, estrabismo, microftalmo, glaucoma; o cuando la madre tenga historia de sospecha o confirmación de rubéola durante el embarazo, aún con RN sin signos de este síndrome.</p> |
| Caso confirmado: |
| <p>Lactante con diagnóstico de dos complicaciones especificadas en A o una de secciona A y una de sección B:</p> <p>A: catarata, glaucoma congénito, cardiopatía congénita, hipoacusia, retinopatía pigmentaria.</p> <p>B: Púrpura, esplenomegalia, microcefalia, retardo mental, meningoencefalitis, radiolusencia ósea, ictericia que inicia en primeras 24 hrs de vida.</p> |
| Caso confirmado por laboratorio: |
| <p>Lactante con anticuerpos IGM (+) a virus rubéola que tiene confirmación clínica del síndrome</p> |
| Infección congénita por rubéola: |
| <p>Lactante con anticuerpos IgM (+) a rubéola que no tiene clínica confirmada del síndrome</p> |

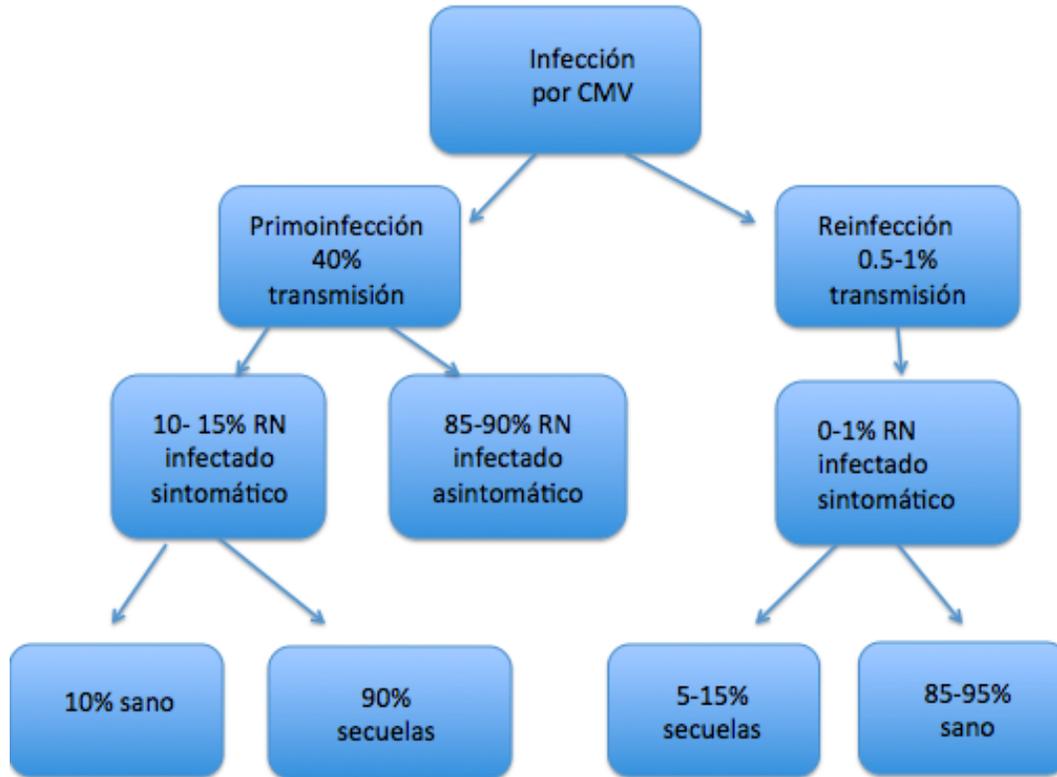
Ref: World Health Organization. Surveillance guidelines for measles and congenital rubella infection in the WHO European Region. Copenhagen: World Health Organization; 2003.

Tabla 11. Hallazgos patológicos en el síndrome de rubéola congénita

| Localización anatómica o sistema | Hallazgos macro o microscópicos |
|---|---|
| Placenta | Infiltrado perivascular mononuclear en las deciduas. Edema, fibrosis y necrosis de vellosidades |
| Sistema nervioso central | Meningitis crónica con infiltrados de mononucleares, linfocitos y células plasmáticas en leptomeninges. Degeneración vascular, lesiones isquémicas y retardo en la mielinización cerebral |
| Ojos | Catarata, licuefacción cortical, necrosis del cuerpo ciliar, irido-ciclitis, atrofia del iris y defectos en pigmentación. Alteraciones en pigmentación retina. Arqueo posterior del nervio óptico |

| | |
|-----------------------|---|
| Oídos | Hemorragia en cóclea fetal con resultado necrosis epitelial. Infiltrado inflamatorio en la estría vascularis. Adhesión entre la membrana de Reissner y la membrana tectorial, atrofia del órgano de Corti, colapso y degeneración del sacculus. |
| Cardiovascular | Frecuentes defectos cardíacos: ductus arterioso persistente, estenosis arteria pulmonar, defecto septales atriales y/o ventriculares. Miocarditis, pérdida de la estriación en células musculares, necrosis de la intima de arterias mayores. |
| Pulmonar | Neumonía crónica intersticial con infiltrado mononuclear, linfocitos y células plasmáticas. |
| Hígado | Hialinización e hinchazón de hepatocitos, hematopoyesis, presencia de células gigantes multinucleadas |
| Piel | Lesiones purpúricas, áreas focales de eritropoyesis en dermis. Exantema reticulado crónico, signos de inflamación aguda y crónica, presencia de histiocitos en dermis, edema. |
| Hueso | Adelgazamiento del trabeculado metafisial y descenso en el número de osteoblastos y osteoclastos. Predominio de células plasmáticas en las metáfisis y epífisis cartilaginosas y alrededor de los vasos. Adelgazamiento del cartílago. |
| Músculo | Anormalidades focales, pequeñas fibras con manchas oscuras, grupos musculares con menor tejido conectivo |
| Dientes | Necrosis del esmalte |
| Hematológico | Trombocitopenia transitoria con descenso de megacariocitos en la médula ósea, aumento de adhesividad plaquetaria. Histiocitosis en linfonodos |
| Inmunológico | Fibrosis esplénica, pérdida arquitectura normal de linfonodos con ausencia de centro germinal. Disgamaglobulinemia, usualmente con descenso de IgG e Ig A y aumento de IgM |

Ref: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7^o edition, Elsevier Saunders 2014: Measles virus, Cherry J. Capítulo 173: 2195-2225.

Figura 3. Riesgo de infección congénita por citomegalovirus en la mujer embarazada

Ref: Clin Infect Dis 2013; 57 (S4): S171-3.

Tabla 12. Recomendaciones del CDC, Atlanta, E.U.A., para la prevención de la infección por citomegalovirus en la mujer embarazada.

| |
|---|
| Lavar manos con agua y jabón por 15-20 seg, especialmente luego de cambiar pañales, alimentar, sonar la nariz o manipular juguetes de niños pequeños. |
| No comparta comida, bebidas o cubiertos con niños pequeños |
| No ponga el chupete de su hijo en la boca de la mujer embarazada |
| No comparta cepillos de dientes con niños pequeños |
| Evite el contacto con la saliva al besar niños |
| Limpie juguetes, mudadores u otras superficies que estén en contacto con orina o saliva de niños |

Ref: Rev Med Virol 2014; 24: 420- 33.

Tabla 13. Factores de riesgo para la transmisión de la infección por virus herpes simplex de la madre al hijo.

| |
|--|
| Tipo de infección materna: primaria v/s recurrente |
| Estado serológico contra VHS materno |
| Duración de la rotura de membranas |
| Integridad de las barreras muco-cutáneas, ej. Uso de electrodos en el cuero cabelludo del RN |
| Vía del parto: cesárea v/s parto vaginal. |
| Tipo de VHS: VHS-1 v/s VHS-2. |

Refs: Pediatrics 2013; 131: e635. Ped Clin North Am 2013; 60: 351-65; Clin Perinatol 2015; 42: 47-59.

Tabla 14. Presentaciones clínicas de la infección neonatal por virus herpes simplex.

| | Enfermedad diseminada | Enfermedad del SNC | Enfermedad piel- ojo- boca |
|---|--|--|-----------------------------------|
| Modo de infección | Periparto/postparto | Periparto/postparto | Periparto/postparto |
| Frecuencia | 25% | 30% | 45% |
| Órganos comprometidos | SNC, pulmón, hígado, glándula suprarrenal, piel, ojo, membranas mucosas | SNC, con o sin compromiso de piel | Piel, ojos, membranas mucosas |
| Presentación clínica | Encefalitis, falla respiratoria, falla hepática, CID, con o sin rash vesicular | Convulsiones, letargia, irritabilidad, rechazo alimentario, inestabilidad térmica con o sin rash vesicular | Con o sin rash vesicular |
| Mortalidad | 29% | 4% | ---- |
| Desarrollo neurológico normal al año | 83% | 31% | 100% |

SNC: sistema nervioso central. CID: coagulopatía intravascular diseminada.

Ref: Ped Clin North Am 2013; 60: 351-65.









Artículo de Revisión

Criterios Médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos de la OMS

Daniela Capella S^{1,2}, Andrea Schilling R³, Claudio Villaroel Q^{1,4}.

¹ Instituto Chileno de Medicina Reproductiva (ICMER), Chile

² Centro de Referencia de Salud Peñalolén, Facultad de Medicina, Universidad de Chile

³ Centro de Adolescencia de Clínica Alemana, Facultad de Medicina Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo, Chile

⁴ Instituto de Investigación Materno Infantil (IDIMI), Facultad de Medicina, Universidad de Chile

RESUMEN

Introducción: Los “Criterios Médicos de Elegibilidad para el Uso de Anticonceptivos” de la Organización Mundial de la Salud (OMS) son una guía para la correcta elección y uso de los métodos anticonceptivos en variadas condiciones de salud. En este documento revisaremos las principales modificaciones en su quinta y última edición publicada en inglés el año 2015.

Desarrollo: Las modificaciones de la quinta edición son fundamentalmente la adición de nuevos métodos y la modificación de la categoría de recomendación para algunas condiciones de salud. Se agregan el acetato de medroxiprogesterona de depósito vía subcutánea, el anillo vaginal de progesterona, el implante anticonceptivo subcutáneo sinoimplant(II)® y el método anticonceptivo de emergencia acetato de ulipristal. Se modifican las recomendaciones para las mujeres en lactancia, permitiendo el uso de algunos métodos de progestágeno solo desde el posparto inmediato, salvo el acetato de medroxiprogesterona de depósito por entregar una dosis elevada del esteroide y el dispositivo intrauterino (DIU) con levonorgestrel, el cual sigue las normas de los DIU con cobre. También hay modificación en las recomendaciones en cuanto al uso de anticonceptivos combinados en el puerperio, con más restricciones para mujeres sin lactancia. Por último, sobre el uso de terapia antiretroviral, cambian algunas categorías y se amplía el listado de fármacos detallados. **Conclusión:** Es necesario que los profesionales de salud conozcan estas modificaciones para poder entregar una atención de calidad a las usuarias de anticoncepción.

Palabras clave: anticoncepción, lactancia materna, medroxiprogesterona, levonorgestrel, ulipristal

SUMMARY

Introduction: The “Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use” published by the World Health Organization (WHO) is a guide for the correct choice and use of the contraceptive methods in many different health conditions. In this document we will review the main changes made in the fifth and last edition of this guide published in English in 2015. **Development:** The modifications of this last edition are the addition of new contraceptive methods and the modification of the category of the recommendation for some health conditions. It adds the medroxiprogesterone acetate subcutaneous injection, the progesterone vaginal ring, the subcutaneous contraceptive implant sinoimplant(II)® and ulipristal acetate as emergency contraception. There are modifications of the recommendations for breastfeeding women, allowing the use of some progestin only

methods since the immediate postpartum, with the exception of medroxyprogesterone acetate because it delivers a high dose of the steroid and the levonorgestrel intrauterine device that follows the same recommendations as the copper intrauterine device. There are also modifications in the recommendations for the use of combined contraceptives in the first 42 days postpartum, with more restrictions for non-breastfeeding women. Finally, on the use of antiretroviral therapy drugs, there were changes of some categories and a detailed categorization for each drug. **Conclusion:** It is necessary for health care providers to know these changes in order to deliver a quality care to contraception users.

Key Words: contraception, breastfeeding, medroxyprogesterone, levonorgestrel, ulipristal

INTRODUCCION

Los "Criterios Médicos de Elegibilidad para el Uso de Anticonceptivos" de la Organización Mundial de la Salud (OMS) son una guía para la correcta elección y uso de los métodos anticonceptivos en variadas condiciones de salud. Así, entregan información con respecto a cuándo un método anticonceptivo podría ser un factor de riesgo o empeorar una condición médica, o cuando una condición médica podría disminuir la efectividad de un método.

Las condiciones consideradas se clasificaron en cuatro categorías de acuerdo a la elegibilidad de cada método anticonceptivo para personas que presenten la condición:

1. Una condición para la que no hay restricción para el uso del método anticonceptivo.
2. Una condición donde las ventajas del uso del método generalmente superan los riesgos teóricos o probados.
3. Una condición donde los riesgos teóricos o probados generalmente superan las ventajas del uso del método.
4. Una condición que representa un riesgo de salud inadmisibles si se utiliza el método anticonceptivo.

La primera edición fue publicada en 1996, siendo un gran avance para la entrega de atención de calidad en la planificación familiar. La cuarta edición fue publicada en el año 2009, siendo posteriormente revisada en reuniones de expertos durante los años 2013 y 2014 con motivo de la elaboración de la quinta edición con las modificaciones pertinentes. Se propusieron tópicos a revisar según las nuevas evidencias que había desde la edición anterior, llegando a recomendaciones finales, las cuales fueron publicadas el 2015.

El artículo a continuación revisará y resumirá estos cambios

Desarrollo

Para describir las novedades de la quinta edición, se agruparán los cambios según dos aspectos. El primero es la adición de nuevos métodos, y el segundo es la modificación de categorías de recomendación para algunas condiciones de salud. (Tabla 1)

I. Adición de nuevos métodos anticonceptivos:

1. Acetato de medroxyprogesterona de depósito (AMPD) subcutáneo:

En la actualidad, existen dos vías de administración para el acetato de medroxyprogesterona como método anticonceptivo: la vía intramuscular y la subcutánea. La primera fue incorporada en los criterios de elegibilidad de la OMS en ediciones anteriores, describiéndose como un método de alta efectividad, con un índice de Pearl de 0,2 durante uso perfecto según las tablas de Trussel. (1)

La administración por vía subcutánea de AMPD, si bien fue aprobada por la United States Food and Drug Administration (US-FDA) en el año 2004, no había sido incorporada en la guía de la OMS hasta esta última edición. (2)

El AMPD por la vía subcutánea es de 104 mg, administrados en un volumen de 0,65 ml, y alcanza una concentración plasmática máxima de 1,56 ng/ml. Para la vía intramuscular, la dosis es de 150 mg y su concentración plasmática máxima se eleva hasta 3,73 ng/ml. Pese a que la exposición al compuesto es menor por la vía subcutánea, se ha comprobado la misma efectividad. (2)

Los efectos adversos son similares, salvo que para el AMPD subcutáneo existen mayor cantidad de reacciones locales similares a la lipodistrofia en el sitio de punción, que son secundarias al procedimiento subcutáneo y no a la droga en sí. Con respecto a la pérdida de masa ósea, esta es similar para ambas

vías de administración con recuperación total al año de discontinuación del método. (2)

Debido a lo anteriormente descrito, en el ámbito de anticoncepción, ambas vías de administración aparecen como equivalentes en cuanto a eficacia anticonceptiva y las recomendaciones de uso en la guía de la OMS son las mismas para ambas. Una diferencia que presentan es que el AMPD intramuscular está aprobado para el manejo de la hiperplasia endometrial, característica que no posee la vía subcutánea. (2)

2. Anillo vaginal de progesterona (AVP):

El AVP fue desarrollado en Chile como anticonceptivo para el periodo de lactancia. Es un anillo de silicona de 58 mm de diámetro que contiene alrededor de 2 gr de progesterona. Libera 10 mg de progesterona al día durante un período de 4 meses, la que se absorbe a través de la pared vaginal, logrando concentraciones plasmáticas efectivas durante este periodo. La progesterona no es activa por la vía oral por lo cual, aunque esté presente en la leche materna, ésta no afecta al lactante. (3)

Su mecanismo de acción es aumentar la sensibilidad del sistema hipotálamo-hipófisis a la succión, reforzando el mecanismo fisiológico de anovulación y amenorrea de lactancia. (4) Su efectividad se ha descrito en tasas acumuladas de embarazo de 0 a 1,5 por 100 años mujer. (5) Su uso prolonga el periodo de amenorrea de lactancia, sin alterar la lactancia ni el crecimiento de los niños, sin efectos sistémicos, sin contraindicaciones médicas y sin necesitar preocupación diaria por parte de la usuaria. (3)

El AVP está clasificado en categoría 1 para su uso durante la lactancia según la 5ª edición de los Criterios de Elegibilidad de la OMS y no existen restricciones para su uso. Se puede usar desde el día 30 posparto en mujeres que estén en lactancia materna con una frecuencia de al menos 4 veces al día. Su uso es continuo, y debe ser reemplazado cada 90 días, hasta máximo un año desde el posparto. (6-7)

Los efectos colaterales descritos son mínimos, siendo estos irritación, dolor y aumento de la secreción vaginal. (3) Esto último puede ser considerado como un beneficio, debido a la sequedad vaginal descrita en el periodo de lactancia.

3. Sino-implant(II)®

En las ediciones anteriores de los Criterios de Elegibilidad de la OMS, ya estaban incorporados los

implantes con levonorgestrel (Jadelle® y Norplant®) y con etonorgestrel (Implanon® e Implanon Nxt®).

En esta edición se agrega Sino-Implant (II)®, el cual se vende bajo diferentes nombres comerciales alrededor del mundo (Simplant®, Zarin®, Femplust®, Trust®). Al igual que Jadelle®, está conformado por dos varillas de silicona que contienen 75 mg de levonorgestrel, pero a diferencia de éste, sólo está aprobado para ser usado por 4 años en vez de 5 años. (8)

Las recomendaciones de uso por la OMS son las mismas que para el resto de los implantes, con seguridad y efectos colaterales similares a la de otros implantes de levonorgestrel en mujeres sanas. (8)

En el año 2010, se publicó una revisión sistemática de los estudios controlados-randomizados existentes de Sino-Implant (II)®, incluyendo 4 estudios que en conjunto sumaban 15.953 mujeres asignadas a Sino-Implant (II)®. (8) Se describió una probabilidad de embarazo acumulada hasta el cuarto año de 0,9-1,06%. El quinto año, esta probabilidad fue descrita por solo 3 estudios, y estaba entre 0,7 a 2,1%, superando este límite superior a la de Jadelle® en el mismo periodo (1,5%). Debido a esto probablemente Sino-Implant (II)® sólo fue autorizado para ser usado por cuatro años. Los estudios descritos para Sino-Implant (II)® se han realizado en población oriental, salvo 2 estudios realizados en África, pero que incluyeron solo un año de seguimiento a las usuarias. (8)

Faltan por lo tanto más estudios para evaluar si su uso se puede prolongar hasta el quinto año.

3. Método anticonceptivo de emergencia: Acetato de Ulipristal

En la cuarta edición de los Criterios Médicos de Elegibilidad aparecen como métodos anticonceptivos de emergencia (AE) el levonorgestrel en dosis de 150 mcg vía oral, el método de Yuzpe y el dispositivo intrauterino con cobre. En esta edición se agrega el acetato de ulipristal en una dosis oral de 30 mg, el cual fue previamente aprobado para el uso como anticonceptivo de emergencia el año 2009 en Europa y por la US-FDA el 2010. (9) Está clasificado en las mismas categorías que el levonorgestrel en los criterios de la OMS, con la excepción de lactancia, condición en que ulipristal está en categoría 2 porque se excreta en la leche y se recomienda suspender lactancia por una semana.

El mecanismo de acción del acetato de ulipristal es modular selectivamente los receptores de

progesterona, provocando un retraso en la ruptura folicular a nivel ovárico. Previene la ovulación incluso después de que comience la curva ascendente de LH, siendo efectivo hasta justo antes del pico de LH. Lo anterior explica que la efectividad del acetato de ulipristal sea mayor que la del levonorgestrel hasta 5 días después de su administración como AE. (10-13) Debido a esto, es considerada como la primera opción en anticoncepción de emergencia en los países en que está autorizado su uso. (13)

Lo que aún es motivo de debate es el efecto de esta dosis de acetato de ulipristal sobre el endometrio. Si bien el levonorgestrel (150 mcg) ha demostrado no provocar cambios sobre el endometrio, y mantener las tasas de embarazo esperadas cuando es administrado posterior a la ovulación (11, 12), el acetato de ulipristal en dosis de 30 mg no cuenta con esta información. (13, 14)

II Modificación de algunas categorías de recomendación

1. Lactancia materna:

En esta edición se establece que los anticonceptivos orales de progestágeno solo y los implantes subcutáneos anticonceptivos de progestágeno solo están en categoría 2 en las primeras 6 semanas posparto en madres en lactancia, y en categoría 1 a partir de las 6 semanas. Por eso, se pueden usar desde el posparto inmediato si es necesario. Estas modificaciones se deben a que la evidencia demuestra que no hay efectos de los anticonceptivos de progestágeno-solo en dosis baja en la calidad ni cantidad de la leche materna, ni en el crecimiento o desarrollo de los hijos de estas madres. (1)

En el caso del dispositivo intrauterino medicado con levonorgestrel, esta guía permite la inserción hasta 48 horas desde el alumbramiento y luego desde las 4 semanas posparto en adelante, a diferencia de la cuarta edición en que lo permitía solo desde la sexta semana. Entre las 48 horas y las 4 semanas posparto está contraindicada la inserción de cualquier tipo de dispositivo intrauterino debido a su mayor riesgo de expulsión. (1)

Se debe recalcar que el AMPD sigue estando en categoría 3 en las primeras 6 semanas posparto en madres en lactancia, es decir, no cambió con respecto a la edición anterior. Ésto, debido a que hay preocupación teórica por la posible exposición del lactante en este periodo a los mayores niveles

hormonales en la leche producidos por AMPD al ser administrados por vía parenteral. (1)

2. Posparto

El puerperio es el periodo vital donde la mujer está expuesta al mayor riesgo relativo de trombosis venosa, llegando a 300 a 400 en 10.000 mujeres al año, siendo éste un riesgo entre 60 y 100 veces mayor al de una mujer no embarazada. Este riesgo va disminuyendo a medida que avanza el puerperio, siendo cercano al basal a los 42 días posparto. (15) Debido a esto, el uso de estrógenos en el puerperio debe ser cauteloso.

Esta edición de los criterios de elegibilidad, propone una categorización más restrictiva en cuanto al uso de anticonceptivos combinados en mujeres sin lactancia materna durante el puerperio, tomando en cuenta otros factores de riesgo. Se consideran factores de riesgo para trombosis la inmovilización, la obesidad, el hábito de fumar, los antecedentes personales de trombosis y la portación de alguna trombofilia, entre otros. (1)

Hasta los 21 días posparto, en mujeres con otros factores adicionales de riesgo para trombosis venosa, no se deben usar anticonceptivos hormonales que contengan estrógeno bajo ninguna circunstancia, ya que es una condición que representa un riesgo de salud inadmisibles (categoría 4 de OMS). En las mujeres sin factores de riesgo adicionales tampoco se recomiendan, ya que es una condición donde los riesgos generalmente superan las ventajas del uso del método (categoría 3 de OMS).

Entre los 21 y 42 días posparto, en las mujeres con otros factores de riesgo para trombosis, se aconseja no usar métodos hormonales combinados a menos que otros métodos más adecuados no estén disponibles o no sean aceptados (categoría 3 de OMS). Las mujeres sin otros factores de riesgo para trombosis y que no amamenten pueden utilizar métodos hormonales combinados (categoría 2 de OMS).

3. Dislipidemias conocidas

En la quinta edición existe una modificación del título de esta categoría, cambiando desde "hiperlipemias conocidas" a "dislipidemias conocidas sin otros factores de riesgo asociados". Las recomendaciones de esta edición permiten el uso de anticonceptivos hormonales combinados (categoría 2 de OMS), a diferencia de la anterior en la que se desaconsejaba para algunos casos. Esto se explica ya que no existe una clara asociación entre

dislipidemias y riesgo de trombosis venosa en mujeres en edad reproductiva que presenten este diagnóstico. (1)

4. Terapia antiretroviral

La cuarta edición señalaba de modo general la categoría de la recomendación para los diferentes grupos de antiretrovirales, en esta edición se especifica la categoría para cada uno de los medicamentos. Además se permite el uso de los inhibidores de la proteasa junto con anticonceptivos hormonales combinados.

5. Sobre paridad, edad y uso de dispositivos intrauterinos

Si bien no es una novedad de esta última edición, consideramos importante recalcar que la nuliparidad y la edad no son motivo de contraindicación de los dispositivos intrauterinos.

La continuación al año de uso es similar en nulíparas y multíparas, siendo 78% o más según las publicaciones disponibles. (1, 16,17)

Según un estudio realizado en la Universidad de Washington entre el año 2007 y 2009, conocido como el proyecto CHOICE, se les realizó consejería anticonceptiva a adolescentes entre 14 y 20 años, y se les ofreció sin costo cualquiera de los métodos existentes. Se enrolaron más de 5000 mujeres, y dentro de ellas 70% eligió un método de larga duración como dispositivos intrauterinos (DIU) con cobre u hormonal, e implantes subcutáneos. Entre los 18 y 20 años 43% eligieron algún DIU, y entre los 14 y 17 años 26% lo hicieron. Esto indica que es un método atractivo para ellas y que no debe dejar de ofrecerse en la consulta por anticoncepción. (18)

Por su eficacia, su alto grado de satisfacción y continuación, las mujeres nulíparas sin otras condiciones de salud específicas que contraindiquen el método y que deseen usar un DIU se verán beneficiadas con su uso. (16-18)

Discusión

Los Criterios de Elegibilidad para el Uso de Anticonceptivos de la OMS son actualmente la referencia más conocida y aceptada mundialmente para la planificación familiar, por lo cual debemos enterarnos de las modificaciones que aparecen en la quinta versión publicada en inglés el año 2015.

En esta versión se incorpora el AMPD subcutáneo, un método similar en sus propiedades al usado por vía

intramuscular, pero con menor dosis. Esto podría significar menores efectos secundarios, en particular en cuanto a la dificultad en el retorno a la fertilidad luego de su discontinuación, el cual es conocidamente más lento en comparación al resto de los métodos anticonceptivos. Además, al poder ser aplicado por la usuaria, facilita su continuidad.

También se ha incorporado el anillo vaginal de progesterona. Debido a que es un método sin contraindicaciones médicas y de fácil uso, debemos considerarlo como un método a usar en lactancia y añadirlo a la batería de anticonceptivos a ofrecer en este periodo de la mujer.

Con respecto a la Anticoncepción de Emergencia, esta edición incorpora al acetato de ulipristal ya que la evidencia lo señala como el más efectivo de los métodos hormonales a usar con este fin. Creemos que necesariamente debe abrirse en Chile la discusión respecto a su uso, para poder incorporarlo a la farmacopea chilena.

No se puede dejar de señalar la gran relevancia social de permitir el uso de progestágenos solos de dosis baja desde el posparto inmediato. Su uso por medio de implantes subcutáneos es una gran herramienta en la atención posparto inmediata intrahospitalaria para conseguir la disminución del re-embarazo en adolescentes y para atender a mujeres de todas las edades que presentan condiciones de vulnerabilidad que aumentan su riesgo reproductivo (adicción a drogas ilícitas o alcohol; alta ruralidad y dificultad de acceso a servicios de regulación de la fertilidad; alta vulnerabilidad psicosocial) y mujeres que han completado su paridad.

Además, siempre hay que tener presente que para el uso de anticonceptivos combinados, el principal cuestionamiento que debemos hacernos al momento de iniciarlos, es si existe un mayor riesgo de trombosis basal de la usuaria en cuestión. En esta oportunidad, la quinta edición aclara sobre las recomendaciones para las mujeres sin lactancia en el posparto y aquellas con dislipidemias.

Conclusión

Es de suma importancia que todos los profesionales de salud conozcan y usen los Criterios de Elegibilidad para el Uso de Anticonceptivos de la OMS, para poder entregar de forma informada, con justicia y de forma equitativa todas las opciones disponibles para una usuaria en particular. Con esto podremos ir haciéndolas partícipes del manejo de su

planificación familiar en todos los casos que sea posible.

BIBLIOGRAFÍA

1. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. Fifth edition, sitio de World Health Organization, 2015. Hallado en: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en. Acceso en 15 de Julio de 2016
2. Kaunitz A, Darney D, Ross D, Wolter K, Speroff L. Subcutaneous DMPA vs. intramuscular DMPA: a 2-year randomized study of contraceptive efficacy and bone mineral density. *Contraception* 2009; 80(1): 7-17.
3. Díaz S, Peralta O. "Anticoncepción con progestágenos solos". En: Pérez Sánchez A (eds). *Ginecología*, 4ª Edición, Santiago, Editorial Mediterráneo Ltda. 2014; 852-863.
4. Díaz S, Jackanicz T, Herreros C, Juez G, Peralta O, Miranda P, et al. Fertility regulation in nursing women. Progesterone plasma levels and contraceptive efficacy of a progesterone-releasing vaginal ring. *Contraception* 1985; 32:603-622.
5. Díaz S, Peralta O, Herreros C, Juez G, Miranda P, Casado M, et al. Ensayo clínico de anillos vaginales liberadores de progesterona como anticonceptivo en la lactancia. *Rev Chil Obstet Ginecol*, 1986; 51:270-278.
6. Sivin I, Díaz S, Croxatto H, Miranda P, Shaaban M, Sayed E, Contraceptives for lactating women: A comparative trial of a progesterone-releasing vaginal ring and the copper T 380A IUD". *Contraception* 1997; 55:225-232.
7. Díaz S. Anticoncepción por medio de anillos vaginales. *Rev. Iber Fertil Reprod Hum* 1997; XIV:193-198.
8. Steiner M, López M, Grimes D, Cheng L, Shelton J, Trussel J, et al. Sino-implant (II) - a levonorgestrel-releasing two-rod implant: systematic review of the randomized controlled trials. *Contraception* 2010; 81(3): 197-201
9. Richardson A, Maltz F. Ulipristal acetate: review of the efficacy and safety of a newly approved agent for emergency contraception. *Clin Ther* 2012; 34(1):24-36.
10. Brache V, Cochon L, Jesam C, Maldonado R, Salvatierra A, Levy D, et al. Immediate pre-ovulatory administration of 30 mg ulipristal acetate significantly delays follicular rupture. *Hum Reprod* 2010, 25(9): 2256-63
11. Cleland K, Raymond E, Westley E, Trussell J. Emergency Contraception Review: Evidence-based Recommendations for Clinicians. *Clin Obstet Gynecol* 2014; 57(4): 741-50
12. Gemzell-Danielsson K, Berger C, Lalitkumar P. Mechanisms of action of oral emergency contraception. *Gynecol Endocrinol* 2014; 30(10):685-7.
13. Rosato E, Farris M, Bastianelli C. Mechanism of Action of Ulipristal Acetate for Emergency Contraception: A Systematic Review. *Front Pharmacol* 2016, 6: art 315
14. Stratton P, Levens E, Hartog B, Piquion J, Wei Q, Merino M, et al. Endometrial effects of a single early luteal dose of the selective progesterone receptor modulator CDB-2914. *Fertil Steril* 2010; 93(6):2035-41
15. Greydanus D, Pratt H, Pattel D. Concepts of contraception for adolescent and young adult women with chronic illness and disability. *Dis Mon* 2012; 58(5):258-320.
16. Bahamondes V, Hidago M, Bahamondes L, Monteiro I. Ease of insertion and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in nulligravidas. *Contraception* 2011; 84: e11-e16.
17. Committee on Adolescent Health Care, Long-Acting Reversible Contraception Working Group. Adolescents and long-acting reversible contraception.: Implants and intrauterine devices. Committee Opinion of The American College of Obstetricians and Gynecologists 2012. 539.
18. Mestad R, Secura G, Allsworth J, Madden T, Zhao Q, Peipert J. Acceptance of long-acting reversible contraceptive methods by adolescent participants in the Contraceptive CHOICE Project. *Contraception* 2011; 84(5): 493-498.

Tabla 1. Novedades de la Quinta Edición de los Criterios de Elegibilidad

| Adición de Métodos | Modificación de algunas Categorías de Recomendación |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Acetato de medroxiprogesterona de depósito (AMPD) subcutáneo• Anillo vaginal de progesterona (AVP)• Sino-Implant (II)[®]• Acetato de Ulipristal (nuevo método anticonceptivo de emergencia) | <ul style="list-style-type: none">• Lactancia materna• Posparto• Dislipidemias conocidas• Terapia antiretroviral |

Artículo de Revisión

Hipertensión/ preeclampsia postparto, Recomendaciones de manejo según escenarios clínicos, seguridad en la lactancia materna, una revisión de la literatura.

Roberth Ortiz Martínez MSc¹, Cesar Augusto Rendón², Cristal Ximena Gallego³, José E. Chagüendo⁴

¹ Profesor del Departamento Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca, Especialista en Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca, Magister Epidemiología Universidad del Valle, Colombia.

² Profesor Departamento de Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca, Especialista en Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca Popayán, Colombia.

³ Profesor Departamento de Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca, Especialista en Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca Popayán, Colombia.

⁴ Profesor Departamento de Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca, Especialista en Ginecología y Obstetricia Universidad del Cauca Popayán, Colombia.

RESUMEN

Objetivo: Establecer recomendaciones en el tipo de antihipertensivo que se debe seleccionar según escenarios clínicos en la hipertensión/preeclampsia postparto, dosis y pautas de seguridad en lactancia.

Métodos: Se realizó una búsqueda bibliográfica en inglés y español, utilizando las bases de datos PubMed, Ebsco y Science Direct, tomando como palabras clave los descriptores del Decs (español) y Mesh (inglés), realizando combinaciones con la conjunción Y (AND) y la disyunción O (OR), que hubieran evaluado el manejo, seguimiento en hipertensión y preeclampsia posparto. Como criterio de inclusión se tomaron estudios tipo Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, guías de práctica clínica, estudios observacionales, la calidad de los artículos se evaluó por PRISMA, CONSORT y STROBE según corresponda y se utilizó la herramienta Cochrane para la evaluación del riesgo de sesgos.

Resultados: Se identificaron 59 artículos que cumplieron con los requisitos preestablecidos, se encontró que el reconocimiento de la hipertensión posparto es de vital importancia por el riesgo de complicaciones maternas, existe un grupo de mayor riesgo: las que presentaron trastorno hipertensivo ante parto sobre todo severo y con parto pretérmino, de ahí la importancia de vigilar la presión arterial en este periodo. La crisis hipertensiva requiere pronto reconocimiento, evaluación y tratamiento estandarizado para prevenir daño en órgano blanco. Los antihipertensivos de primera línea a utilizar durante la crisis son: labetalol, nifedipino, hidralazina, no existiendo diferencias estadísticas entre ellos con respecto al alcance de metas de control de presión arterial, ni en el tiempo de alcance de estas, tampoco diferencias en resultados adversos maternos perinatales, en la hipertensión no crisis el medicamento a elegir depende de la experticia sobre el fármaco que el clínico tenga, no hay un fármaco superior a otro, y finalmente se encontró que la mayoría de los antihipertensivos utilizados son de amplia seguridad en la lactancia materna, se consideran seguros de riesgo muy bajo (nivel 0) y riesgo bajo (nivel 1).

Conclusiones: Los antihipertensivos de primera línea a utilizar durante la crisis son: labetalol, nifedipino, hidralazina, en la hipertensión no crisis el medicamento a elegir depende de la experticia sobre el fármaco que el clínico tenga, no hay un fármaco superior a otro, y en lactancia materna la mayoría de los antihipertensivos son considerados de amplio margen de seguridad.

Palabras clave: posparto, preeclampsia, hipertensión, antihipertensivos, lactancia materna.

ABSTRACT

Objective: To establish recommendations on the type of antihypertensive that should be selected according to clinical scenarios in postpartum hypertension / preeclampsia, doses and safety guidelines in lactation.

Methods: A bibliographic search was performed using PubMed, Ebsco and Science Direct databases, using Decs (Spanish) and Mesh (English) descriptors as keywords, combining with the conjunction Y (AND) And O (OR) disjunction, who would have evaluated management, follow-up on hypertension, and postpartum preeclampsia. Inclusion criteria included systematic reviews, clinical trials, clinical practice guidelines, observational studies, the quality of the articles was evaluated by PRISMA, CONSORT and STROBE as appropriate and the Cochrane tool was used to assess the risk of bias.

Results: We identified 59 articles that fulfilled the pre-established requirements, we found that the recognition of postpartum hypertension is of vital importance because of the risk of maternal complications, exists a higher risk group: those who presented hypertensive disorder before delivery, especially severe and with preterm labor, hence the importance of monitoring blood pressure in this period. The hypertensive crisis requires prompt recognition, evaluation, and standardized treatment to prevent damage to the target organ. The first line antihypertensives to be used during the crisis are: labetalol, nifedipine, hydralazine, there are no statistical differences between them in relation to the reach of blood pressure control goals, nor in the time of reach of these, nor differences in adverse outcomes Maternal perinatal, in non-crisis hypertension, the drug to be chosen depends on the expert's knowledge about the drug that the clinician has, there is no drug superior to another, and finally it was found that most of the antihypertensives used are of wide safety in lactation Are considered very low risk (level 0) and low risk (level 1).

Conclusions: The first line antihypertensives to be used during the crisis are: labetalol, nifedipine, hydralazine, in non-crisis hypertension, the drug to be chosen depends on the expert's knowledge about the drug that the clinician has, there is no drug superior to another, and In breastfeeding the majority of antihypertensive drugs are considered to have a wide margin of safety.

Keywords: postpartum preeclampsia, hypertension, antihypertensives, breastfeeding.

INTRODUCCIÓN

El trastorno hipertensivo afecta al 6 al 10% de las gestantes, siendo una de las principales causas de aumento de la morbimortalidad materno perinatal (1), en el postparto se lo observa más frecuentemente en mujeres con preeclampsia antenatal, hipertensión gestacional, hipertensión crónica preexistente, aquellas con parto pretérmino, niveles altos de uratos y por último las secundarias de novo (2). La hipertensión posparto se define como presión arterial >140/90mmHg medida dos veces con diferencia de 4 horas entre el trabajo de parto y hasta las 6 semanas postparto (3,4). La mayoría de los trastornos

hipertensivos del embarazo se resuelven después del parto, sin embargo, la historia natural de la hipertensión en el puerperio y el tiempo de normalización de la presión no son conocidos (5), por lo que se recomienda vigilancia de la presión arterial en este periodo, su aparición es más frecuente entre los 3 a 6 días del puerperio (4). Estudios muestran que hasta 2/3 no tienen hipertensión antenatal y la preeclampsia posparto y eclampsia se desarrolla en el transcurso de días, pero ocasionalmente puede presentarse hasta tres semanas después del parto (4). La hipertensión puede ser antenatal hasta en un 50%, por otra parte hay un grupo de pacientes que no necesitaron antihipertensivos ante parto y que en el

puerperio temprano los pueden requerir (4). Existe incertidumbre en cuanto a la necesidad de que tratamiento antihipertensivo usar en el puerperio, debido a la preocupación de tratar pacientes sin indicación (5), los datos acerca de su uso en el posparto son limitados; las opciones han sido manejadas por grupos de expertos con base en la experiencia y al uso común y no dado por la evidencia (6).

El embarazo es un estado de sobrecarga de volumen que contribuye al aumento del gasto cardiaco, edema y elevación de tensión arterial, esta se eleva progresivamente durante los primeros cinco días después del parto, se cree que resulta de la movilización del líquido del espacio extravascular al intravascular, de seis a ocho litros de agua corporal total y los 950 mEq de sodio corporal total acumulado durante el embarazo (7). La natriuresis se ha observado de tres a cinco días después del parto, probablemente como resultado de un aumento en el péptido natriurético auricular (PNA), el cual está implicado en la natriuresis y la inhibición de la aldosterona, angiotensina II y vasopresina, aumentando la presión arterial durante la primera semana posparto (7). Otro de los mecanismos hormonales son los estrógenos y progesterona que hacen la regulación en el endotelio vascular sobre la producción de óxido nítrico (NO₂) y sus mecanismos de vasodilatación (8). El retorno a la fisiología preconcepcional puede verse alterado por condiciones como la preeclampsia, hipertensión crónica, enfermedad renal y cardíaca (1), otras secundarias tenemos: volumen de administración de fluidos intravenosos durante el parto, uso de derivados del ergot (metilergonovina y ergometrina) para la atonía uterina (9,10), uso de altas dosis de Antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (9), generalmente para el control del dolor, sobre todo en posquirúrgico de cesárea (2,9). En la población general, los AINES como los inhibidores COX-2 selectivos pueden aumentar la presión arterial a una media de 5-6mmHg a través de la retención de líquidos, sodio y por vasoconstricción de la arteriola eferente renal mediado por la vía de inhibición de síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras (9). Se ha descrito un efecto antidiurético de la oxitocina por su similitud en la cadena de aminoácidos con la vasopresina ya que solo difieren de 2 aminoácidos (11).

Como vemos los cambios fisiológicos durante el posparto son complejos y más aún cuando hay patologías como el trastorno hipertensivo, teniendo en

cuenta esto y además de que hay datos y evidencia limitada en cuanto al uso de antihipertensivos en el puerperio, se ve la necesidad de plantear la presente revisión con el objetivo de establecer recomendaciones en el tipo de antihipertensivo que se debe seleccionar según escenarios clínicos en la hipertensión/preeclampsia posparto, dosis y pautas de seguridad en la lactancia.

METODOLOGIA

Se realizó una búsqueda bibliográfica de publicaciones en inglés y español utilizando las bases de datos PubMed, Ebsco y Science Direct, tomando como palabras clave descriptores del Decs (español) y Mesh (inglés), realizando combinaciones con la conjunción Y (AND) y la disyunción O (OR) incluyendo términos: posparto, preeclampsia, hipertensión inducida en el embarazo, hipertensión, antihipertensivos, lactancia materna. Para la selección de los estudios se incluyeron publicaciones tipo Revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, guías de práctica clínica, estudios observacionales. La calidad de los artículos se evaluó por PRISMA (12) (revisiones sistemáticas y meta-análisis), CONSORT (ensayos clínicos) (13), para la evaluación del riesgo de sesgos en estos se utilizó la herramienta Cochrane (14) y STROBE para observacionales (15). Con base en la literatura escogida se describe inicialmente las generalidades sobre los antihipertensivos y posteriormente tres escenarios clínicos; crisis hipertensiva en puerperio, manejo de hipertensión en no crisis y antihipertensivos y lactancia.

RESULTADOS

Se identificaron 411 publicaciones, se excluyeron 198, quedando 213, de las cuales se escogieron 59, que cumplían con los requisitos preestablecidos para la presente revisión, los restantes (154) fueron excluidos (ver Gráfica 1).

GENERALIDADES DE LOS ANTIHIPERTENSIVOS

A continuación se describe las generalidades de los antihipertensivos más usados, algunas indicaciones, efectos adversos y pautas de seguridad con la lactancia, para esto se tendrá en cuenta la clasificación dada por la asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna (Valencia -España) (16), quienes clasifican los fármacos en la lactancia den cuatro niveles de riesgo:

Nivel 0. Riesgo muy bajo. Compatible con la lactancia. Sin riesgo para la lactancia en el lactante.

Nivel 1. Riesgo bajo. Bastante seguro. Riesgo leve o poco probable.

Nivel 2. Riesgo alto. Poco seguro. Valorar cuidadosamente. Evitar o emplear una alternativa más segura.

Nivel 3. Riesgo muy alto. Contraindicado. Uso de una alternativa o cese de la lactancia.

CALCIOANTAGONISTAS

El nifedipino, un vasodilatador periférico antagonista de los canales lentos de calcio; recomendado en pacientes con sobrecarga de volumen, por aumento de la perfusión renal y en la diuresis, de acción rápida e indicado en el manejo de crisis hipertensivas y de mantenimiento, puede producir taquicardia, cefalea y enrojecimiento facial, su combinación con sulfato de magnesio debe estar vigilado por el riesgo de bloqueo neuromuscular (17–20). Con respecto al uso en la lactancia materna se considera de riesgo muy bajo (nivel 0), se excreta en cantidades no significativas, no se ha observado alteraciones en los lactantes, ni tampoco altera la composición de la leche materna (16), de la misma manera la academia americana de pediatría lo toma como un medicamento compatible con la lactancia (21).

El amlodipino, un relajador directo del músculo liso vascular con buena tolerancia a largo plazo, recomendado especialmente en hipertensa crónica, se debe tener precaución en disfunción hepática, porque puede prolongar su biodisponibilidad (22), con respecto a su seguridad en la lactancia materna se clasifica como riesgo bajo (nivel 1) es decir bastante seguro, riesgo leve o poco probable (16), se excreta en la leche materna, no se han observado problemas en los lactantes, los niveles plasmáticos son muy bajos en los lactantes de madre que lo han tomado (23).

El Nimodipino puede actuar como vasodilatador cerebral y puede ser útil en el síndrome de vasoconstricción cerebral reversible (RCVS) (24), con respecto a la seguridad en la lactancia es clasificado como nivel 0, es decir riesgo muy bajo, se excreta en la leche materna pero en cantidades mínimas (16).

El nicardipino un calcio-antagonista de segunda generación dihidropiridinico sin el potencial riesgo de bloqueo cardiaco, puede ser utilizado como alternativa de segunda línea, aunque hay poca evidencia durante la gestación, (1, 20,23). Un ensayo

comparó nicardipino con labetalol y no se demostró la superioridad de ninguno de los dos, con respecto al alcance de la meta de control de la presión arterial, alcanzaron el 20% de reducción en similar proporción, 63% para labetalol y 70% para el nicardipino, de igual manera el tiempo de alcance de esta meta fue similar estadísticamente, 12 minutos para labetalol vs 11 para el nicardipino (26), es de segunda línea de tratamiento en edema pulmonar, encefalopatía hipertensiva, falla renal aguda y accidente cerebro vascular debido a sus propiedades vasodilatadoras cerebrales y renales (1,31). Con respecto a la seguridad en la lactancia es clasificado como de riesgo muy bajo (nivel 0), compatible, sin riesgo para la lactancia y el lactante, se excreta en leche materna en cantidad nula, en el 82% indetectable o clínicamente no significativa, debido a su gran fijación a proteínas plasmáticas (16).

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA (IECAS)

Estos inhiben la conversión de angiotensina I a angiotensina II, reduce la resistencia vascular periférica y aumenta el flujo renal, sin alterar la tasa de filtración glomerular, muy utilizado para la hipertensión en diabetes pre-gestacional o en miocardiopatías, puede producir una hipotensión profunda deterioro de la función renal, tos seca persistente, angioedema, erupción cutánea, pancreatitis, síntomas del tracto respiratorio superior, efectos gastrointestinales, alteración de las pruebas de la función hepática, ictericia colestática, palpitaciones, arritmias, angina, efectos dermatológicos incluyendo el síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa dermatitis y pénfigo (19,27). El enalapril es útil en pacientes donde está contraindicado otros antihipertensivos por ejemplo en pacientes con falla cardiaca, asma, donde los betabloqueadores están contraindicados, en este caso de segunda línea está el nifedipino y si fuese necesario otro antihipertensivo para el control de la presión, el enalapril sería el indicado (19,28). Con respecto a la lactancia materna es considerado de riesgo muy bajo (nivel 0), es decir que es compatible, sin riesgo para la lactancia y el lactante (16), se excreta en cantidades mínimas clínicamente no significativas, la academia de pediatría lo considera compatible con la lactancia (21).

El captopril otro IECA con similares indicaciones y efectos colaterales que el enalapril es otro antihipertensivo usualmente utilizado, con respecto a

su seguridad en la lactancia es catalogado al igual que el enalapril como de riesgo muy bajo (nivel 0) (16).

ANTAGONISTAS DEL RECEPTOR DE ANGIOTENSINA II

El Losartán, cuyo mecanismo de acción es bloquear selectivamente el receptor de angiotensina 1 presentes en numerosos tejidos (músculo liso, adrenales y miocardio) y como consecuencia, inhiben su efecto vasopresor y liberador de aldosterona. A diferencia de los IECA, estos no bloquean la degradación de bradiquinina, ni aumentan la síntesis de prostaglandinas logrando optimizar las cifras tensionales. Se ha documentado que en monoterapia ayuda a disminuir la albuminuria, tan frecuente en compromiso glomerular por preeclampsia lo cual puede llevar a prevención de la hipertensión y la progresión de la lesión renal (29), presenta efectos colaterales como: dolor para la micción, diarrea fatiga, hipoglucemia, debilidad, hipercalemia, hipotensión e hipotensión ortostática, con respecto a la lactancia materna es catalogado como de riesgo bajo es decir bastante seguro, riesgo leve o poco probable (nivel 1), tiene una elevada fijación a proteínas plasmáticas lo cual hace que su paso a leche materna sea poco probable, de igual manera debido a su baja biodisponibilidad oral hace que el paso al plasma del lactante a partir de la leche materna ingerida sea difícil, salvo en prematuros y periodo neonatal inmediato en donde puede haber mayor permeabilidad intestinal, por lo que se recomienda en estos casos otras alternativas más seguras (16).

BETABLOQUEADORES

El labetalol, bloquea los receptores alfa y beta, disminuye la tensión arterial sin alterar la perfusión placentaria, los receptores a nivel renal pueden mediar cambios en la síntesis de renina, estos pequeños cambios pueden contribuir a un efecto antihipertensivo en algunos pacientes, debe ser utilizado con precaución en gestantes con insuficiencia cardíaca o problemas de broncoconstricción pulmonar, en pacientes que presentan síntomas respiratorios los cuales pueden ser no aparentes por varios días se recomienda un agente alternativo, otros efectos colaterales tenemos hipotensión postural, dificultad para orinar, dolor de cabeza, fatiga (19,20,30), es considerado como de riesgo muy bajo (nivel 0), su concentración en la leche

es clínicamente no significativa, los niveles plasmáticos en los lactantes son muy bajos incluso indetectables (16), la academia de pediatría lo considera medicación usualmente compatible con la lactancia (21).

El metoprolol, beta-bloqueador selectivo del receptor β_1 , se recomienda especialmente en tiroiditis posparto o síntomas tirotoxicosicos y cardiopatías preexistentes, debe tenerse precaución en pacientes con asma y enfermedades pulmonares restrictivas (30), tiene efectos colaterales como falla cardíaca, hipotensión, bloqueo atrio-ventricular completo, bradicardia, con respecto a la lactancia es considerado de nivel 0, es decir riesgo muy bajo, compatible, sin riesgo para la lactancia ni para el lactante, su excreción por la leche es clínicamente no significativa (16), la academia de pediatría lo considera medicación usualmente compatible con la lactancia (21).

DIURETICOS

Estos son poco usados como antihipertensivos en el periodo posnatal, con excepción del manejo del edema pulmonar, aunque seguros pueden generar hipotensión postural, además generan mucha sed materna y asociado a la contracción de volumen puede interferir con la lactancia (30). Los tiazídicos (hidroclorotiazida) producen disminución del volumen intra y extravascular y disminución de sodio con acción vasodilatadora arteriolar directa, se reportan efectos colaterales como trombocitopenia neonatal, hipopotasemia neonatal e ictericia, con respecto a la lactancia es catalogado como Nivel 0 de riesgo, se excreta en cantidades no significativas clínicamente, su uso prolongado puede inhibir la lactancia por lo que se debe emplear la menor dosis posible, en especial en el primer mes y sobre todo cuando no está bien establecida la lactancia (16). La Academia Americana de Pediatría cataloga su medicación como usualmente compatible con la lactancia (21).

Los de asa (furosemida) se encargan de disminuir la resorción de sodio y cloro y la resistencia vascular sistémica, como se mencionó su uso es recomendado en hipertensas posparto con signos de sobrecarga de volumen o edema pulmonar (30). Estudios muestran como la terapia con furosemida en el posparto (primeras 24 horas) en pacientes con preeclampsia severa parece que puede llevar a una recuperación más rápida y eficaz de la presión y reducir la necesidad de terapia antihipertensiva (ver más adelante) (7,32), con respecto a su seguridad en

lactancia se cataloga como riesgo bajo (nivel 1), su elevada fijación a proteínas plasmáticas hace prácticamente improbable su paso a la leche, tiene baja disponibilidad oral lo cual minimiza el paso al plasma del lactante a partir de la leche materna ingerida, aunque en dosis máximas y uso prolongado pueden producir inhibición de la misma (16).

OTROS ANTIHIPERTENSIVOS

La hidralazina, vasodilatador arterio-selectivo, disminuye resistencia vascular periférica, aumenta la frecuencia cardiaca y el gasto cardiaco con aumento del flujo coronario, renal, cerebral, esplácnico y útero placentario, de primera línea para crisis hipertensivas en el embarazo y postparto (33–35), efectos colaterales frecuentes tenemos la presencia de palpitaciones, taquicardia, enrojecimiento, hipotensión, náuseas, vómito, diarrea, artralgia anorexia, con respecto a la seguridad en la lactancia es catalogado como de riesgo muy bajo (nivel 0), su excreción por la leche es clínicamente no significativa (16), la academia de pediatría lo considera una medicación usualmente compatible con la lactancia (21).

La Clonidina, agonista α_2 de acción central, actúa disminuyendo el flujo simpático central, aceptado durante la lactancia, produce como efecto adverso hipertensión de rebote (36), otros efectos colaterales tenemos somnolencia, mareos, sentirse cansado o irritable, boca seca, pérdida del apetito, estreñimiento, ojos secos, problemas para dormir, pesadillas, con respecto a la seguridad en la lactancia es considerado como nivel 1 es decir de riesgo bajo, bastante seguro, con riesgo leve o poco probable, puede inhibir la prolactina (16).

El alfa-metidopa talvez es el agente antihipertensivo que más se ha utilizado en el período prenatal, debido a su bien establecido historial de seguridad en relación con toxicidad fetal (37), es un agonista adrenérgico de acción central que genera disminución de la resistencia vascular sistémica a través de la disminución el tono vascular simpático, a pesar de que es considerado un opción fuerte para el control de la hipertensión en el posparto, sobre todo en las mujeres que han tenido un buen control prenatal con el agente, muchas autoridades recomiendan que debería ser descontinuado debido a sus efectos secundarios maternos, en particular, sedación, hipotensión postural y la depresión posparto (27,30,38), en contraposición otros lo recomiendan (7), se considera que ante esta

situación existen otros antihipertensivos que se deben tener en cuenta como de primera línea como el nifedipino, enalapril, labetalol lo cual sería lo recomendable. Con respecto a la lactancia materna se lo considera de riesgo muy bajo (nivel 0), es decir compatible sin riesgo para la lactancia ni el lactante, se excreta en la leche materna pero clínicamente no significativa (16).

ESCENARIOS CLÍNICOS EN LA HIPERTENSIÓN POSPARTO

1- Manejo de la crisis hipertensiva:

Con respecto al manejo de la crisis hipertensiva, se conoce que la reducción del riesgo y el manejo adecuado debe estar ceñido en una práctica segura y estandarizada, lo cual reduce la incidencia de resultados adversos maternos (35,39), entre estas tenemos las listas de chequeo o protocolos de manejo utilizados en el Reino Unido, su aplicación ha demostrado una reducción de complicaciones cerebrales y respiratorias (40,41). No hay preferencias para la elección de antihipertensivos y dependen de la condición clínica, factores de riesgo y otros eventos asociados tanto del fármaco como de la paciente (27), las crisis pueden incluir urgencia y emergencia, dependiendo si hay compromiso de órgano blanco (falla ventilatoria, edema pulmonar, infarto de miocardio, disección aortica, pre-eclampsia) (1,42,43), el ACOG no hace esta distinción, se ha observado que la presión sistólica $>160\text{mmHg}$ es un factor de riesgo mayor para accidente cerebrovascular aún más que la diastólica(1,39,44,45). La crisis se define como: presión arterial sistólica $>160\text{mmHg}$ o diastólica $>110\text{mmHg}$ en la presencia de una preeclampsia o eclampsia (4, 35,46). El manejo inicial incluye la reducción rápida de la presión, por medio de antihipertensivos endovenosos, buscando metas de presión sistólica entre 140 y 150 mmHg; y diastólicas entre 90 y 100mmHg, con el fin no afectar la autorregulación de la vasculatura cerebral normal (35). Dentro de los antihipertensivos endovenosos de primera línea tenemos; el labetalol e Hidralazina, ambos efectivos y seguros para la crisis en el puerperio (33,34). Un ensayo clínico aleatorizado los comparo para la crisis en el puerperio, encontrando no diferencias significativas con respecto al alcance del control de las cifras tensionales propuestas como meta, la hidralazina alcanzo la meta en un 83,3% y el labetalol en un 87,5 % ($P > 0,05$), con respecto a resultados maternos como eclampsia, oliguria,

síndrome de HELLP, hipertensión severa persistente no se encontraron diferencias entre los dos antihipertensivos ($P>0.05$), de igual manera no presentaron diferencias estadísticas con respecto a efectos colaterales ($P>0.05$) (33). Otro estudio encontró similares resultados al comparar labetalol endovenoso vs nifedipino oral, aunque el nifedipino muestra tener un control más rápido de la presión, 40 minutos (rango intercuartilico entre 20-60) vs 60 minutos (rango intercuartilico 40-85) con respecto al labetalol ($P= 0,008$), respecto a dosis requeridas también se encontraron diferencias estadísticas fueron de 2 y 3 para el nifedipino y labetalol respectivamente ($P=0.008$), no se presentaron diferencias estadísticas con respecto efectos colaterales ($P>0,05$) (17), en contraposición otro ensayo clínico no encontró estas diferencias respecto al tiempo, la mediana del tiempo tomado para alcanzar la presión arterial deseada fue de 30 minutos (rango intercuartilico 22.5-67.5) frente a los 45 minutos (rango intercuartilico 30-60) para el nifedipino y labetalol respectivamente ($P = 0,59$), en esta estudio también se encontró que ambos antihipertensivos disminuyeron en forma significativa las cifras tensionales tanto sistólica como diastólica ($P< 0,05$), pero no se presentaron diferencias entre ellos en el control tanto para presión sistólica como diastólica ($P>0,05$), concluyendo que ambos regímenes son igual de efectivos en el control agudo de la presión arterial severa durante el embarazo (47). Magee y col. en una revisión sistemática en la cual se compararon hidralazina, nifedipino, labetalol en el manejo de hipertensión severa posparto no encontraron diferencias estadísticas con respecto al uso de terapia antihipertensiva adicional entre los grupos (RR 0,58; IC 95%: 0,04 - 9,07) (7). En un revisión sistemática más reciente que tuvo como objetivo revisar la eficacia de los antihipertensivos orales para el manejo de la hipertensión del embarazo / posparto severa, identificó 15 ensayos controlados aleatorios (915 mujeres) en el embarazo y después del parto, la mayoría de los ensayos compararon nifedipino con otro fármaco generalmente parenteral hidralazina o labetalol, la revisión encontró que el nifedipino logro un adecuado control de las cifras tensionales en la mayoría de las mujeres similar a la hidralazina (RR 1,07; IC: 95% 0,98-1,17), al compararlo con el labetalol tampoco se presentó diferencia estadística (RR 1,02; IC 95%: 0,95-1,09). Con respecto a resultados adversos maternos o fetales no se presentaron diferencias estadísticas (18). En conclusión la literatura evidencia que esto tres

antihipertensivos; labetalol, hidralazina y nifedipino, son agentes de primera línea en el manejo de la hipertensión severa en el posparto (18,19). Se debe tener en cuenta consideraciones si se inicia el manejo con alguno de ellos, así: labetalol; valorar presión cada 10 minutos después del primer bolo, si no hay control adecuado en el tercer bolo se requiere adicionar 10 mg de hidralazina (valoración con cuidado crítico o unidad de alta dependencia obstétrica); hidralazina; valorar cifras tensionales cada 15 minutos, si después de los dos bolos iniciales no hay control iniciar 20 mg de labetalol, revalorar, si persiste con hipertensión severa dar 40 mg endovenosos y valoración por equipo multidisciplinario (cuidado crítico, medicina interna, anestesiología), con el nifedipino; se debe monitorear la presión cada 20 minutos, si después de los 20 minutos de la administración de 30 mg persiste con hipertensión severa se debe iniciar 40 mg de labetalol e interconsulta con equipo multidisciplinario (35) (ver tabla 1, para dosis y consideraciones clínicas).

El nitroprusiato de sodio, potente vasodilatador específico, es terapia de segunda línea, amerita estrecha vigilancia de las cifras tensionales, útil en casos hipertensión severa refractaria, disección aortica, edema agudo de pulmón y disfunción ventricular izquierda, por su metabolismo hepático y eliminación renal se debe tener precaución en pacientes con disfunción hepato-renal, además en pacientes con encefalopatía hipertensiva aumenta la presión intracraneana con riesgo aumentado de edema cerebral (1,48,49).

2- Manejo de la hipertensión posparto (no crisis):

El manejo de la hipertensión posparto depende de las cifras tensionales. Una revisión sistemática de buena calidad (7), evaluó los beneficios y riesgos del manejo de la hipertensión posparto leve a moderada, evaluando si un tratamiento hipertensivo es mejor que placebo y si un fármaco ofrece ventajas sobre otro. En el uso de antihipertensivos en preeclampsia antenatal con el objetivo de prevenir hipertensión posparto esta revisión encontró 4 ensayos clínicos (358 mujeres), que compararon furosemida, nifedipino, L-arginina con placebo o ningún tratamiento, encontrando que para las gestantes con preeclampsia antenatal, la furosemida en el puerperio se asoció con una tendencia a la reducción en el uso de la terapia antihipertensiva intrahospitalaria (7). En terapia hipertensiva para hipertensión posparto leve a moderada los autores encontraron 3 ensayos (189 gestantes) que compararon el timolol, hidralazina oral

y nifedipino con la metildopa, encontrando que el uso de terapia antihipertensiva adicional no diferido entre estos antihipertensivos (RR 0,92; IC95%: 0,20-4,20) (7). Los autores concluyen que la furosemida en el postparto podría disminuir la necesidad de terapia antihipertensiva adicional, que la utilización de cualquier agente hipertensivo en el posparto debe basarse en el conocimiento del clínico del fármaco (7). La guía Canadiense recomienda que a las gestantes con hipertensión postparto se les debe evaluar para preeclampsia ya sea que surja de novó o exista un empeoramiento respecto al periodo prenatal, se debe recalcar que hasta un 25 % se puede presentar daño en órgano blanco en el puerperio (46,50-52), de la misma manera recomienda que se debería considerar la posibilidad de continuar el manejo antihipertensivo en especial en aquellas con preeclampsia antenatal y sobre todo las que presentaron parto pretérmino, en caso de necesidad de antihipertensivos en pacientes sin comorbilidades la terapia busca una meta de presión arterial < 140/90 mmhg, caso especial es aquellas pacientes con diabetes pregestacional donde la meta es <130/90 mmhg, dentro de los antihipertensivos que recomienda están: nifedipino, labetalol, captopril, Enalapril, metildopa (7,46). En el posparto se debe confirmar que la disfunción de órganos blanco esté resuelta, no se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES), sobre todo si la presión es de difícil de controlar, ya que puede exacerbar la hipertensión, causar daño renal agudo y alterar la función plaquetaria (7). La duración de la terapia antihipertensiva generalmente es hasta 2 semanas posparto, pero hay pacientes sobre todo las que presentaron preeclampsia severa menor de 34 semanas los pueden requerir hasta 6 semanas (38,50).

3- Seguridad en la lactancia materna:

Previamente se documentó en cada uno de los antihipertensivos su seguridad en la lactancia materna, en su mayor parte se consideran seguros de riesgo muy bajo (nivel 0) y riesgo bajo (nivel 1) (16), en general sus efectos en el neonato depende de varios factores: dosis materna, velocidad del paso del fármaco en la leche, concentración, mecanismo de acción, efecto sobre la producción y la inmadurez en el riñón neonatal la cual pueden alterar los niveles sanguíneos (53,54). Las guías del National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) recomiendan utilizar con seguridad en la lactancia:

Alpha-betabloqueadores, Calcioantagonistas, IECAS (55). Los diuréticos no son considerados, los

tiazídicos disminuyen e incluso suprimen la producción de leche en altas dosis (7). Pueden verse otros efectos neonatales según la dosis: trombocitopenia, ictericia e hipokalemia, la espinorolactona puede ser compatible en lactancia (53). Los betabloqueadores no han demostrado efectos teratogénicos, aunque sobrepasan la leche materna y sus concentraciones son bajas. En raras ocasiones pueden alcanzar niveles suficientes que causen síntomas de beta-bloqueo al neonato. Los fármacos con acción alfa-beta-bloqueante se han demostrado seguros en lactancia como el labetalol. Hay datos escasos acerca del carvedilol (53). Se debe tener consideraciones con los IECAS en madres que han tenido fetos pretérminos extremos, debido a que hipotéticamente se ha planteado riesgos cardiovasculares y renales.

DISCUSION

Se realizó una búsqueda de la mejor evidencia disponible, evaluando la calidad de los estudios en términos estandarizados de lectura crítica, encontrando al final 59 artículos. Con respecto a la definición hipertensión posparto hay un acuerdo en la literatura revisada (2-4). Los estudios señalan que las causas más frecuentes de hipertensión posparto son hipertensión gestacional y preeclampsia, sobre todo si se presentan pretérmino (3,4,46,50-52), de igual manera es imperativo control de la presión en el puerperio ya que hasta en un 50% no pueden tener hipertensión antenatal, teniendo un pico de presentación entre 3 a 6 días (4,7). Hay un acuerdo en el manejo de la crisis hipertensiva, el cual debe ser estandarizado y basado en protocolos de manejo, listas de chequeo (4,7,35,41,56), la primera línea farmacológica incluye: labetalol, nifedipino, hidralazina, con amplia seguridad en lactancia (7,33,34,47). Con respecto a la hipertensión no crisis la revisión muestra que no hay un fármaco con ventajas con respecto a otro y que la elección debe basarse en la experticia del clínico sobre este (7, 33, 34,47). Es importante siempre la búsqueda de daño de órgano blanco (4,50-52) y se debe tener cuidado con el uso de AINES durante este periodo ya que estos pueden aumento de la presión arterial y que esta de convierta de difícil manejo y además producir daño renal (4,7). Con respecto a antihipertensivos y lactancia, en su mayoría son considerados seguros de riesgo muy bajo (nivel 0) y riesgo bajo (nivel 1) (16), la NICE y la guía Canadiense recomienda Alfa-betabloqueadores, Calcioantagonistas, IECAS(4,55).

Para finalizar se recomienda la consejería debido al riesgo cerebro cardiovascular a largo plazo preconcepcional y el seguimiento de estas pacientes, (57-59).

Figura número 1

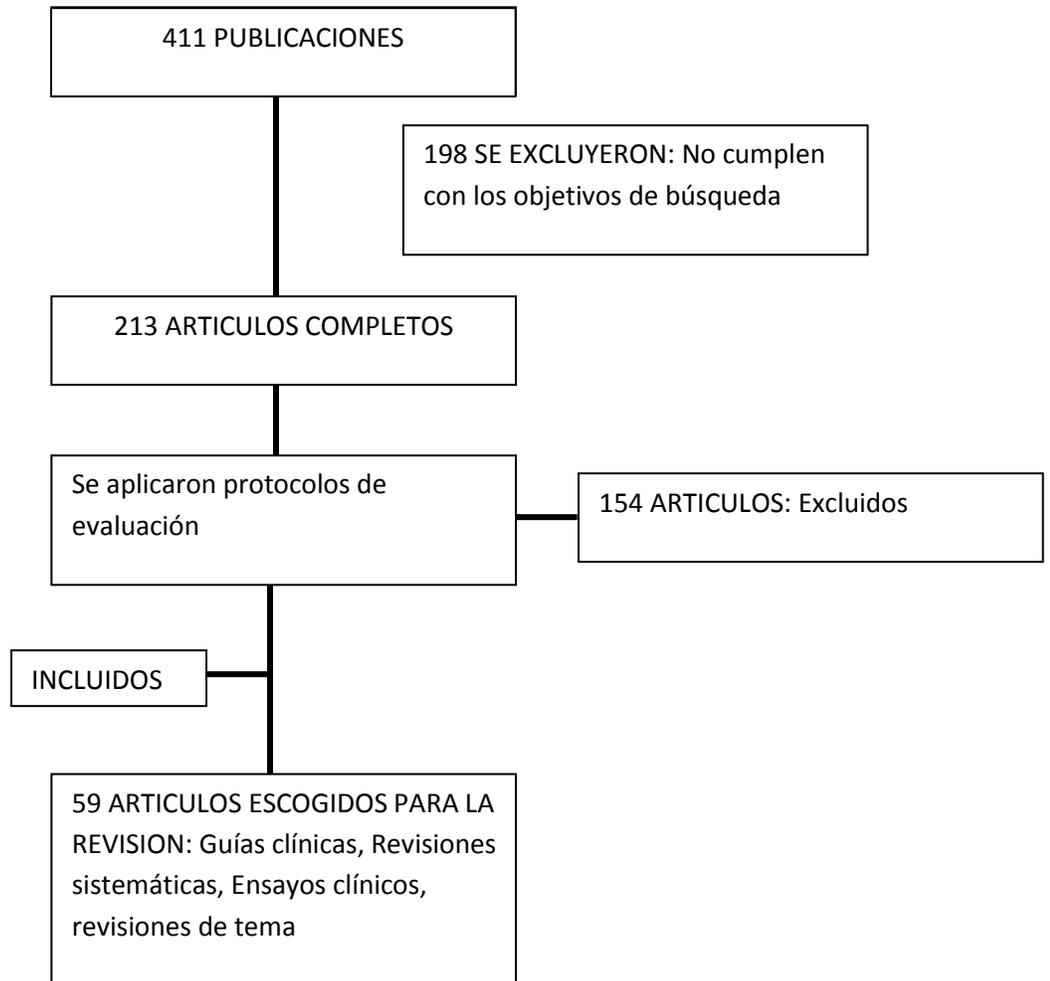


Tabla 2. Línea de tratamiento en crisis hipertensiva en el periodo posparto y consideraciones clínicas

| FARMACO | LABETALOL | HIDRALAZINA | NIFEDIPINO |
|------------------------|--|---|--|
| Indicación | Primera o segunda línea | Primera o segunda línea | Primera o segunda línea |
| Vía de administración | Oral, Endovenoso | Endovenoso, subcutáneo, intramuscular | Oral |
| Dosis | Inicio EV: 20mg, luego 40 mg cada 20-30 minutos, no control 80 mg cada 20 min, no control 80 mg, pasar en 2 minutos. Infusión: 60 mcg/kg/min, Máximo: 300mg/día Oral: 100-400 mg cada 12 horas, Max: 2.4 gr/día. | Inicio EV: 5mg, luego 5-10mg IV cada 20 minutos. Máximo:30mg/día, Infusión: mantenimiento 50-150 mcg/min | Inicio Oral: 10mg, repetir 20 mg en 20 minutos de ser necesario. Máximo: 60 mg/día dividido en 4 dosis. |
| Efectos Adversos | Hipotensión postural, mareo, cansancio, cefalea, rash, dificultad para la micción, náuseas, vomito, dolor epigástrico, daño hepático | Cefalea, náuseas, sudoración, arritmia, precipitación de angina, ansiedad, hiperreflexia | Taquicardia, palpitaciones, rubicundez, náuseas, diarrea, urticaria, diarrea, aumento de la micción, mialgia, tremor, dolor ocular |
| Contraindicaciones | Asma, falla cardiaca no controlada, bradicardia marcada, enfermedad del seno, bloqueo cardiaco de segundo o tercer grado, shock cardiogénico, acidosis metabólica, enfermedad arterial periférica severa, feocromocitoma | Lupus eritematoso sistémico, taquicardia severa, falla cardiaca de alto gasto, insuficiencia miocárdica mecánica, pulmonar, disección aortica, porfiria | Shock cardiogénico, estenosis aortica avanzada, angina inestable, historia de infarto menor a un mes, porfiria |
| Seguridad en lactancia | Si | Si (monitoreo neonatal) | Si |

Esquema de tratamiento adaptado del Colegio Americano de Ginecología (35)

CONCLUSION

El reconocimiento de la hipertensión posparto es de vital importancia por el riesgo de complicaciones maternas, hay un grupo de mayor riesgo: las que presentaron trastorno hipertensivo ante parto sobre todo severo y con parto pretérmino, de ahí la importancia de vigilar la presión arterial en este periodo. La crisis hipertensiva requiere pronto reconocimiento, evaluación y tratamiento para prevenir daño en órgano blanco, principalmente el accidente cerebrovascular. Se tiene que tener un manejo estandarizado, dentro de los antihipertensivos de primera línea en crisis tenemos: labetalol,

nifedipino, hidralazina, en la hipertensión no crisis el medicamento a elegir depende de la experticia sobre el fármaco que el clínico tenga y no hay un fármaco superior a otro y con respecto a la lactancia la mayor parte de los antihipertensivos utilizados tienen un amplio margen de seguridad.

Finalmente declaramos no conflicto de interés.

BIBLIOGRAFIA

1. Too GT, Hill JB. Hypertensive crisis during pregnancy and postpartum period. *Semin Perinatol.* 2013; 37(4):280–7.

2. Sibai BM. Etiology and management of postpartum hypertension-preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206(6):470–5.
3. Visintin C, Mugglestone MA, Almerie MQ, Nherera LM, James D, Walkinshaw S, et al. Management of hypertensive disorders during pregnancy: summary of NICE guidance. *BMJ*. 2010; 341(253):c2207–c2207.
4. Magee LA, Pels A, Helewa M, Rey E, von Dadelszen P. Diagnosis, evaluation, and management of the hypertensive disorders of pregnancy. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2014; 4(2):105–45.
5. Podymow T, August P. Postpartum course of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertens Pregnancy*. 2010; 29(3):294–300.
6. Bramham K, Nelson-Piercy C, Brown MJ, Chappell LC. Postpartum management of hypertension. *BMJ*. 2013; 346(25 1):f894–f894.
7. Magee L, von Dadelszen P. Prevention and treatment of postpartum hypertension. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013.
8. Orshal JM. Gender, sex hormones, and vascular tone. *AJP: Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2003; 286(2):233R – 249.
9. Makris A, Thornton C, Hennessy A. Postpartum hypertension and nonsteroidal analgesia. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190(2):577–8.
10. Singhal AB, Bernstein RA. Postpartum Angiopathy and Other Cerebral Vasoconstriction Syndromes. *Neurocrit Care*. 2005; 3(1):091–7.
11. Conrad KP, Gellai M, North WG, Valtin H. Influence of Oxytocin on Renal Hemodynamics and Sodium Excretion. *Ann N Y Acad Sci*. 1993; 689(1 The Neurohypo):346–62.
12. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina*. 2010; 135(11):507–11.
13. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010; 340(23 1):c332–c332.
14. Website [Internet]. [cited 2017 Jan 13]. Available from: Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de INTERVENCIONES www.cochrane.org/training/cochranehandbook
15. Vandembroucke JP, Von Elm E, Altman DG, Gøtzsche PC, Mulrow CD, Pocock SJ, et al. Mejorar la comunicación de estudios observacionales en epidemiología (STROBE): explicación y elaboración. *Gac Sanit*. 2009; 23(2):158.e1–158.e28.
16. e-lactancia.org [Internet]. e-lactancia.org. [cited 2017 Jan 13]. Available from: <http://e-lactancia.org/>
17. Shekhar S, Sharma C, Thakur S, Verma S. Oral nifedipine or intravenous labetalol for hypertensive emergency in pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2013; 122(5):1057–63.
18. Firoz T, Magee LA, MacDonell K, Payne BA, Gordon R, Vidler M, et al. Oral antihypertensive therapy for severe hypertension in pregnancy and postpartum: a systematic review. *BJOG*. 2014; 121(10):1210–8.
19. Chandiramani M, Shennan AH, Waugh JJS. Modern management of postpartum hypertension. *Trends in Urology, Gynaecology & Sexual Health*. 2007; 12(5):37–42.
20. Nij Bijvank SWA, Nij SW, Duvekot JJ. Nicardipine for the Treatment of Severe Hypertension in Pregnancy: A Review of the Literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2010; 65(5):341–7.
21. Committee on Drugs. The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk. *Pediatrics*. 2001; 108(3):776–89.
22. Giannubilo SR, Bezzeccheri V, Cecchi S, Landi B, Battistoni GI, Vitali P, et al. Nifedipine versus labetalol in the treatment of hypertensive disorders of pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2012; 286(3):637–42.
23. Naito T, Kubono N, Deguchi S, Sugihara M, Itoh H, Kanayama N, et al. Amlodipine passage into breast milk in lactating women with pregnancy-induced hypertension and its estimation of infant risk for breastfeeding. *J Hum Lact*. 2015; 31(2):301–6.
24. Chobanian AV. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003; 289(19):2560.
25. Duley L, Henderson-Smart DJ, Meher S. Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006.
26. Elatrous S, Noura S, Ouanes Besbes L, Marghli S, Bouassar M, Sakkouhi M, et al. Short-term treatment of severe hypertension of pregnancy: prospective comparison of nicardipine and

- labetalol. *Intensive Care Med.* 2002; 28(9):1281–6.
27. Ghuman N, Rheiner J, Tendler BE, White WB. Hypertension in the Postpartum Woman: Clinical Update for the Hypertension Specialist. *J Clin Hypertens.* 2009; 11(12):726–33.
28. Tan L. The management of postpartum hypertension. *BJOG.* 2002; 109(7):733–6.
29. Fanelli C, Fernandes BHV, Machado FG, Okabe C, Malheiros DMAC, Fujihara CK, et al. Effects of losartan, in monotherapy or in association with hydrochlorothiazide, in chronic nephropathy resulting from losartan treatment during lactation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2011; 301(3):F580–7.
30. Smith M, Waugh J, Nelson-Piercy C. Management of postpartum hypertension. *Obstet Gynecol.* 2013; 15(1):45–50.
31. Peacock WF, Frank Peacock W, Hilleman DE, Levy PD, Rhoney DH, Varon J. A systematic review of nicardipine vs labetalol for the management of hypertensive crises. *Am J Emerg Med.* 2012; 30(6):981–93.
32. Ascarelli MH, Johnson V, McCreary H, Cushman J, May WL, Martin JN Jr. Postpartum preeclampsia management with furosemide: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol.* 2005; 105(1):29–33.
33. Vigil-De Gracia P, Gracia PV-D, Ruiz E, López JC, de Jaramillo IA, Vega-Maleck JC, et al. Management of Severe Hypertension in the Postpartum Period with Intravenous Hydralazine or Labetalol: A Randomized Clinical Trial. *Hypertens Pregnancy.* 2007; 26(2):163–71.
34. Magee LA. Hydralazine for treatment of severe hypertension in pregnancy: meta-analysis. *BMJ.* 2003; 327(7421):955–950.
35. Committee Opinion No. 623. *Obstetrics & Gynecology.* 2015; 125(2):521–5.
36. Bunjes R, Schaefer C, Holzinger D. Clonidine and breast-feeding. *Clin Pharm.* 1993; 12(3):178–9.
37. Redman CW, Beilin LJ, Bonnar J. Treatment of hypertension in pregnancy with methyldopa: blood pressure control and side effects. *Br J Obstet Gynaecol.* 1977; 84(6):419–26.
38. James PR, Nelson-Piercy C. Management of hypertension before, during, and after pregnancy. *Heart.* 2004; 90(12):1499–504.
39. Website [Internet]. [cited 2017 Jan 13]. Available from: 27- Hypertension in Pregnancy - ACOG [Internet]. [citado 29 de junio de 2016]. Disponible en: <http://www.acog.org/Resources-And-Publications/Task-Force-and-Work-Group-Reports/Hypertension-in-Pregnancy>
40. Steer P. Saving Mothers' Lives. Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006–2008. *BJOG.* 2011; 118(11):1404–1404.
41. Tuffnell DJ, Jankowicz D, Lindow SW, Lyons G, Mason GC, Russell IF, et al. Outcomes of severe pre-eclampsia/eclampsia in Yorkshire 1999/2003. *BJOG.* 2005; 112(7):875–80.
42. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003; 42(6):1206–52.
43. Flanigan JS, Vitberg D. Hypertensive Emergency and Severe Hypertension: What to Treat, Who to Treat, and How to Treat. *Med Clin North Am.* 2006; 90(3):439–51.
44. Martin JN, Thigpen BD, Moore RC, Rose CH, Cushman J, May W. Stroke and Severe Preeclampsia and Eclampsia: A Paradigm Shift Focusing on Systolic Blood Pressure. *Obstetrics & Gynecology.* 2005; 105(2):246–54.
45. Wagner SJ, Acquah LA, Paul Lindell E, Craici IM, Wingo MT, Rose CH, et al. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome and Eclampsia: Pressing the Case for More Aggressive Blood Pressure Control. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(9):851–6.
46. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary. *J Obstet Gynaecol Can.* 2014; 36(5):416–38.
47. Raheem IA, Saaid R, Omar SZ, Tan PC. Oral nifedipine versus intravenous labetalol for acute blood pressure control in hypertensive emergencies of pregnancy: a randomised trial. *BJOG.* 2011; 119(1):78–85.
48. Lowe SA, Bowyer L, Lust K, McMahon LP, Morton MR, North RA, et al. The SOMANZ Guidelines for the Management of Hypertensive Disorders of Pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2014; 55(1):11–6.
49. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD). *JAMA.* 2000; 283(7):897.
50. Ferrazzani S, De Carolis S, Pomini F, Testa AC, Mastromarino C, Caruso A. The duration of hypertension in the puerperium of preeclamptic women: Relationship with renal impairment and week of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171(2):506–12.

51. Tan L-K, de Swiet M. The management of postpartum hypertension. *BJOG*. 2002; 109(7):733–6.
 52. Deruelle P, Coudoux E, Ego A, Houfflin-Debarge V, Codaccioni X, Subtil D. Risk factors for postpartum complications occurring after preeclampsia and HELLP syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006; 125(1):59–65.
 53. Ghanem FA, Movahed A. Use of Antihypertensive Drugs during Pregnancy and Lactation. *Cardiovasc Drug Rev*. 2008; 26(1):38–49.
 54. Schaefer C, Lawrence R. Specific drug therapies during lactation. In: *Drugs during Pregnancy and Lactation*. 2007. p. 621–2.
 55. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Hypertension in Pregnancy: The Management of Hypertensive Disorders During Pregnancy - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2017 Jan 14]. Available from: <http://goo.gl/IB8tjD>
 56. Paech M, McDonnell N. Faculty of 1000 evaluation for Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom [Internet]. F1000 - Post-publication peer review of the biomedical literature. Available from: <http://dx.doi.org/10.3410/f.9021958.9589054>
 57. Leslie MS, Briggs LA. Preeclampsia and the Risk of Future Vascular Disease and Mortality: A Review. *J Midwifery Womens Health*. 2016; 61(3):315–24.
 58. Bellamy L, Casas J-P, Hingorani AD, Williams DJ. Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007; 335(7627):974.
 59. Rich-Edwards JW, Fraser A, Lawlor DA, Catov JM. Pregnancy characteristics and women's future cardiovascular health: an underused opportunity to improve women's health? *Epidemiol Rev*. 2014; 36:57–70.
-

Artículo de Revisión

Cigarrillo y cáncer de cuello uterino

José Núñez-Troconis

Centro Docente y de Investigación para el Estudio de la Patología del Cuello Uterino. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela.

RESUMEN

El cáncer es un problema de salud pública mundial y su incidencia sigue elevándose. El 90 a 95% de las causas se deben a factores externos, de esos factores externos, el cigarrillo representa el 20 a 25%. La Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) han evaluado 62 de los 5.000 compuestos químicos del tabaco o cigarrillo, siendo considerados con suficientes evidencias como carcinogénicos tanto para humanos como para animales. Entre los cánceres que han sido asociados con el consumo del cigarrillo, se encuentra el Cáncer del Cuello Uterino (CaCU). El CaCu está asociado a la infección del Virus del Papiloma Humano, sin embargo, hay fuerte evidencias que el cigarrillo es un factor de riesgo independiente en la origen y evolución del CaCU.

Palabras Claves: Cigarrillo, Tabaco, Cáncer de Cuello Uterino, Cáncer, Mutagénico, Carcinogénico.

ABSTRACT

Cancer is a worldwide public health problem and its incidence is increasing. External factors are the 90-95% of the causes, cigarette represents the 20-25%. International Agency for Cancer Research has evaluated 62 of the 5.000 cigarette or tobacco chemical compounds; they have been considered with enough evidences as carcinogenic. Among the cancers that have been associated to the cigarette or tobacco, the Cancer of the Cervix (CaC) is one of them. The CaC is associated to the infection of the Human Papillomavirus, however, there are strong evidences that support the cigarette as an independent risk factor in the origin and evolution of the CaC.

Key Words: Cigarette, Tobacco, Cervical Cancer, Cancer, Mutagenic, Carcinogenic.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es un problema de salud pública mundial (1) y una de las principales causas de muerte en países desarrollados y es la 2ª causa de muerte en países sub-desarrollados (2). La incidencia del cáncer sigue en aumento debido al incremento y envejecimiento de la población mundial (3).

Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (siglas en inglés: IARC) para el año 2012 ocurrieron mundialmente 14, 1 millones de nuevos casos, 8,2 millones de muertes y 32,6

millones de personas viviendo con cáncer (diagnosticado en 5 años). Cincuenta y siete por ciento (8 millones) de los nuevos cánceres, 65% (5,3 millones) de las muertes y 48% (15,5 millones) de la prevalencia o sobrevida en 5 años ocurrieron en países sub-desarrollados (4).

Del 5 al 10% de todos los cánceres son causados por factores internos tales como la herencia, mutaciones, factores hormonales y estado inmune del huésped y el 90 a 95% por factores externos o ambientales y estilo de vida tales como las radiaciones, dieta, infecciones, alcohol, obesidad,

exposición al sol, inactividad física y tabaco o cigarrillo (5). Las evidencias indican que todas las muertes se deben en un 25 a 30% al tabaco o cigarrillo, el 30 a 35% asociados a la dieta, alrededor del 15 a 20% a infecciones, y el restante porcentaje se debe a factores tales como radiaciones, estrés, actividad física, contaminantes ambientales, etc. (5).

Además de la fuerte asociación con el cáncer, el cigarrillo también está asociado con enfermedades cardíacas agudas y crónicas, enfermedades respiratorias obstructivas crónicas, accidentes cerebro-vasculares, enfermedades respiratorias agudas (6). La IARC considera al cigarrillo como el agente productor de cáncer en más órganos o sitios del cuerpo humano (6): pulmón, cavidad oral, laringe, cavidad nasal, esófago, estómago, páncreas, hígado, colon y recto, riñón, vejiga urinaria, cuello uterino y médula ósea (6). Se han identificado más de 5000 compuestos químicos en el tabaco o cigarrillo y 62 de ellos han sido evaluados por la IARC, siendo considerados como con suficientes evidencias para ser carcinogénicos tanto en animales como en humanos (7). Entre los mayores compuestos carcinogénicos se incluyen polonio radiactivo, N-nitrosaminas tales como 4-(metilnitrosamina)-1-(3-pidil)-1butanona (NNK), hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) tales como el benzopireno y el benceno.

En toda célula, factores externos e internos pueden producir daños en el genoma o sea daños al ADN, los cuales, pueden llegar a ocurrir en una rata entre 50.000 hasta 500.000 lesiones moleculares por día y por célula, las cuales son corregidas para evitar que la lectura de la información que se encuentran en los genes se altere, en consecuencia, el proceso o mecanismo de reparación del ADN deben mantener o funcionar en forma constante para evitar un daño estructural de él. La célula puede seguir 3 caminos: 1.- el proceso normal de senescencia; 2.- apoptosis o muerte celular programada; o 3.- cambios que originan el cáncer o carcinogénesis.

La carcinogénesis se define como la capacidad que tiene un compuesto de desencadenar un proceso carcinomatoso tanto en animales como humanos bajo condiciones apropiadas, actuando en uno o varios órganos o tejidos (10). La carcinogénesis es un proceso complejo, resultado de insultos químicos o biológicos que afectan a las células normales, produciendo una serie de defectos genéticos y moleculares antes de manifestarse el cáncer. Se han establecido 3 etapas de la carcinogénesis: iniciación, promoción y progresión (10).

El cáncer se origina en una célula la cual se multiplica, escapándose de la apoptosis y acumulando una serie de alteraciones genéticas o epigenéticas que conllevan a la aparición de una neoplasia. El bloqueo de la apoptosis puede provocar daño genético que puede fácilmente llevar a la célula a un punto crítico en la patogénesis maligna (10). El proceso de la carcinogénesis usualmente se acompaña de cambios en la estructura y función de la información genómica codificada en el ADN, con llevando a la activación de oncogenes e inactivación de genes de tumores supresores. Los daños al ADN se producen por diferentes mecanismos tales como deleciones, inserciones, recombinaciones, re-arreglos, amplificaciones y aberraciones cromosómicas (11). Igualmente, múltiples vías de señalización del ciclo celular pueden también estar desreguladas durante el proceso de carcinogénesis (9).

Encender un cigarrillo significa la creación de más de 5000 compuestos químicos dañinos para cada órgano del cuerpo humano como se mencionó anteriormente (7) pero antes de continuar con este artículo es importante y necesario definir que es un fumador fuerte. Ayanian y Cleary (8) lo define como aquella persona que consume o está expuesta a 2 o más paquetes de cigarrillos (≥ 40 cigarrillos) por día durante un período de 10 o más años. Otros autores como Marrero y col (9) lo define como aquella persona que consume o está expuesta a más de 20 paquetes de cigarrillos al año.

Los componentes del humo del cigarrillo han sido reportados como promotores de la carcinogénesis y tumorogénesis por medio de diferentes mecanismos que involucran las 3 etapas de la carcinogénesis: iniciación, promoción y progresión. Los agentes genotóxicos del humo del cigarrillo induce daños al ADN por diferentes mecanismos (6,9). Los PAHs y las nitrosaminas son dos de los más abundantes componentes genotóxicos del cigarrillo, pero hay también efectos no genotóxicos que también son importantes ya que pueden jugar un papel de moduladores las cuales pueden afectar las funciones de la célula incluyendo la proliferación y la muerte celular; por lo tanto, la interacción entre los efectos no genotóxicos y los efectos genotóxicos pueden actuar sinérgicamente, incrementando el riesgo de la carcinogénesis.

De acuerdo a datos recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la IARC, el Cáncer Cervical (CC) continúa siendo un problema importante de salud pública en todo el mundo. El CC representó

el sexto cáncer más frecuente en el mundo para ambos sexos (3,7%) después del pulmón, mamas, recto y colon, próstata y estomago en el 2012 (4) y fue responsable del 3,2% de las muertes por cáncer en el sexo femenino a nivel mundial. El CC se situó como el 4to cáncer femenino más frecuente con 527.624 (7,9%) nuevos casos y 265.653 (7,5%) muertes después del de mamas, pulmón y colon y recto durante el año el 2012(4). Alrededor del 84% (4) de esos casos ocurrieron en país sub-desarrollados, incluyendo varios países latino-americanos incluyendo Centro-América, Sur-América y el Caribe (93,94). El CC fue el cáncer femenino más frecuente en Latino-América y el Caribe con 68.818 (12,2%) nuevos casos y 28.565 (9,9%) muertes en el año 2012(4). De acuerdo con la IARC (4) en el 2012, Nicaragua y México fueron los países de Centro-América que presentaron la tasa o rata estandarizada por edad/100.000 casos (siglas en inglés ASR-W) con 36,2 and 33,3. Entre los países del área del Caribe, Jamaica tuvo una ASR-W de 26,3. En Sur-América fueron Bolivia y Venezuela con 47,7 and 32,8 ASR-W, respectivamente. IARC reportó 4.973 nuevos casos (33,4% de todos los canceres femeninos, 2º después del de mamas) y 1.789 muertes (36% de todos los canceres femeninos, 2º después del de mamas) por CC en Venezuela para el 2012(4).

La persistencia de la infección por el VPH-HR es considerada uno de los factores causales más importante del CC pre-invasivos e invasivos. Más de 210 diferentes tipos de VPH (12) han sido descritos. Aproximadamente 40 genotipos han sido identificados que afectan el área ano-genital y están asociados con la producción de lesiones en ano, vulva, vagina y cuello uterino, produciendo verrugas genitales, Neoplasias Intraepiteliales Vulvares, Vaginales y Cervicales (NIC) y, cáncer (13,14). Trece genotipos de VPH han sido considerado como carcinogénicos o probables carcinogénicos, y son la causa de casi la totalidad de todos los CC Invasivos (CCI) en todo el mundo (15).

A pesar que la etiología del CC está bien establecida, la infección por el VPH no es suficiente para el desarrollo del cáncer. Factores adicionales se necesitan y contribuyen en la progresión de la infección del VPH hasta llegar al CIS y CCI. La patogénesis de los diferentes grados de NIC, CIS y CCI refleja la dinámica de la persistencia del virus y su integración al genoma de la célula, exposición a cofactores adicionales, respuesta inmune del huésped, y eventos genéticos y somáticos acumulativos (16). Entre los factores relacionados al

virus, que contribuyen a la progresión en la infección hasta llegar al cáncer se mencionan el tipo de virus, variante viral, persistencia del virus, y carga viral (17, 18). Factores adicionales (ambientales o exógenos y factores propios del huésped) que incrementan el riesgo que incluyen infección por otros agentes de transmisión sexual tales como el Virus del Herpes Genital o tipo 2 y Chlamydia trachomatis (19-21), multiparidad (22), uso actual o reciente de anticonceptivos orales (23), cigarrillo (24,25), múltiples compañeros sexuales (25), edad de la primera relación sexual (25), y estados de inmunosupresión (21).

La mayoría de los NIC 2 o de mayor grado o severidad, CIS y CCI están asociados a los tipos más oncogénicos del VPH o de Alto Riesgo (VPH-AR), los cuales incluye los alpha-9 (HPV 16,31,33,35,52,58,67) y alpha-7 (18,39,45,59,68,70) (26). El VPH 16 y 18 seguidos del 31 and 45 son los más frecuentemente encontrados, en más del 80% de los CC (27).

El VPH está considerado dentro de los 11 agentes infecciosos con capacidad carcinogénica según la IARC (28). Es en 1977, Winkelstein y col. (29,30) menciona por primera vez, la relación del cigarrillo con el cáncer del cuello uterino (CaCU).

De acuerdo a la Sociedad Americana del Cáncer, se produjeron 171.000 muertes causadas por el consumo del cigarrillo para el 2015(31). En el siglo 20, el consumo del cigarrillo provocó la muerte a 100 millones de personas y matará alrededor de 1 billón en el siglo 21, si la tendencia continua (31). El consumo del tabaco es responsable de 6 millones de muerte prematuras y el 80% ocurre en países de bajos y medianos ingresos; para el 2030 se calcula que el número de muertes prematuras aumente a 8 millones (31).

En este manuscrito, analizamos como el cigarrillo por si solo o como co-factor en especial su interacción con el Virus del Papiloma Humano (VPH) juega un papel en el origen del CaCU; para ello se realizó una amplia revisión bibliográfica nacional, latinoamericana e internacional.

Cáncer del Cuello Uterino y Cigarrillo

Desde 1977, investigadores de Asia, Europa, Latinoamérica y Norteamérica han confirmado los hallazgos epidemiológicos de Winkelstein (29,30). Entre 1985 y 1997, la IARC condujo una serie de estudios casos-controles (32-35) sobre cáncer In Situ e invasivo del cuello uterino (CU), donde los autores

concluyen que las fumadoras tienen un riesgo más elevado de padecer CaCU, inclusive después de controlar el fuerte efecto del VPH y otros co-factores que intervienen en la progresión del CaCU, al comparar con el riesgo en la no fumadoras; ellos sugieren que el CaCU tipo epidermoide se agregará a la lista de los cánceres asociados al cigarrillo pero no así, el adenocarcinoma.

En 2003, Plummer y col (36) en el primer estudio multicéntrico de caso-control concluyeron que el VPH es un factor necesario para que se desarrolle el CaCU y que el fumar cigarrillo es un factor de riesgo que puede bien sea, incrementar el riesgo de adquirir el VPH o incrementar el riesgo que el VPH progrese de la simple infección al cáncer. Plummer y col (36) encontraron que las pacientes con presencia de VPH que fuman tienen el riesgo aumentado de desarrollar el CaCU, por lo tanto, mencionan que el cigarrillo actúa como un factor de riesgo para la progresión de la enfermedad en paciente que presente el VPH. Esto los llevó a concluir que el carcinoma epidermoide del CU debe ser agregado a la lista de los cánceres asociados al cigarrillo. En 2004, IARC (37) vuelve a incluir el CaCU dentro de la lista de los cánceres relacionados con el cigarrillo. Harris y col (38) encontraron en las pacientes con VPH positivo, el cigarrillo estaba asociado con NIC 1, 2 y 3, al comparar el estatus de fumador, el número de paquetes fumados por año y el número de cigarrillos diarios fumados (>10 cigarrillos x día), este último factor de riesgo fue el más fuertemente asociado al riesgo de presentar NIC. En este estudio, parece no encontrarse que la asociación entre el cigarrillo y el NIC está mediada por una respuesta inmunológica si no sugiere un efecto adverso del VPH de alto riesgo sobre la carcinogénesis del CU.

En 2006, Rajkumar y col (49) en un re-análisis de 12 estudios colaborativos demostraron que no hay diferencia entre los tipos histológicos más comunes de Ca invasivos del cérvix, número de compañeros sexuales, edad de la 1ª relación sexual, edad del 1er parto, índice de masa corporal, y uso de anticonceptivos orales, pero no así, el consumo del cigarrillo, el cual, está asociado al incremento del riesgo de padecer un CaCU epidermoide, pero no para el adenocarcinoma.

Aunque Syrjänen y col (90) en el 2007 concluyeron que el cigarrillo no era un factor de riesgo independiente para el CIN 2+ excepto para las mujeres que resultaron ser VPH positivas y fumadoras activas; resultados similares a los reportados por Harris y col (38) in 2004.

Vaccarella y col (41) en el 2008, reportaron un análisis de 13 encuestas del IARC sobre la prevalencia del VPH realizadas en 11 países entre 1993 y 2005, ellos concluyeron que consumo de cigarrillo está asociado en una forma moderada con la prevalencia de la infección del VPH. También reportaron que en las fumadoras activas, el riesgo de tener el VPH aumenta en proporción al número de cigarrillos fumados por día. En aquellas que fuman 15 o más cigarrillos, tienen 2 veces incrementado el riesgo que con respecto con las que nunca han fumado. Este estudio demuestra que el fumar interfiere con la prevalencia del VPH. El mismo año, Kapeu y col (42) en mujeres de los países nórdicos, confirman que el cigarrillo es un factor de riesgo independiente para desarrollar el CaCU sobre todo en aquellas fumadoras con presencia del VPH oncogénico.

Xi y col (43) en el año 2009, reportaron que la carga viral para VPH 16 y 18 estaba asociada en aquellas pacientes fumadoras, pero no así, con las que habían dejado el cigarrillo, aunque la carga viral no parecía variar apreciablemente con la cantidad de cigarrillos y la duración del hábito.

En un estudio más reciente, Collins y col (44), realizado en 2.011 mujeres entre los 15 y 19 años seguidas periódicamente hasta 1997, se concluyó que no hay evidencias que sugieran que el riesgo de adquirir la infección del VPH de cualquier tipo incrementa con el número de paquetes/año fumados o la duración del hábito.

Carcinogénesis

La asociación entre el cigarrillo y el CaCU se ha establecido en bases a estudios epidemiológicos sobre en relación al número de cigarrillo por día consumidos y el tiempo de exposición al cigarrillo o hábito (45). El interés en el cigarrillo como factor o co-factor en la carcinogénesis cervical se debe: 1.- a la fuerte asociación epidemiológica que hay entre el cigarrillo, los NIC y el CaCU, 2.- el efecto biológico posible de los componentes carcinogénicos de la nicotina detectados en el moco cervical de las fumadoras.

El mecanismo exacto de como el cigarrillo puede llevar a la inducción de NIC y CaCU todavía es desconocido; se han formulado varias teorías o mecanismos (45). Se han sugerido algunos mecanismos moleculares de como el cigarrillo puede contribuir o formar parte de la carcinogénesis (46). Uno de ellos es la exposición directa del Ácido Desoxirribonucleico (ADN) de las células del epitelio del CU a la nicotina y cotinina y, el otro, es la

exposición de los metabolitos resultantes de la reacción de los otros componentes del cigarrillo como son los hidrocarbonados policíclicos aromáticos (PAH), y las aminas aromáticas produciendo efectos potencialmente mutagénicos.

El moco cervical de las fumadoras contiene cantidades medibles de los componentes del cigarrillo y sus metabolitos tales como el Benzo(α)pireno (BaP), nicotina y sus derivados tales como la nitrosamina 4-(metilnitrosamina)-1-(3-piridil)-1-butanona (47). La sobre-regulación del BaP sobre la amplificación del genoma del VPH puede incrementar la probabilidad de la integración del VPH al genoma de la célula huésped (48). El efecto a la exposición a la nicotina a largo plazo podría afectar la proliferación celular, inhibir la apoptosis, estimular el VEGF con incremento de los microvasculatura

Otros mecanismos que pueden explicar la carcinogénesis del CaCU relacionada al cigarrillo, serían con las anomalías en los sistemas inmunes sistémico y celular de la fumadora que incluye un desbalance sistémico, sobre la producción de pro y anti citosinas inflamatorias, elevado número de linfocitos T supresores/tóxicos, supresión de la actividad de los linfocitos T, disminución del número de los linfocitos T helper, disminución del número de los linfocitos killer naturales y niveles bajos de otras inmunoglobulinas diferentes a la E (49). Estos efectos pueden resultar en una disminución sustancial en el número de células de Langerhans en el CU de las fumadoras (50). Otro mecanismo posible para explicar la relación entre el CaCU y el cigarrillo sería la metilación aberrante del ADN inducida por el VPH. La metilación aberrante del gen tumoral supresor p16 (CDNK2A), está fuertemente asociado en las pacientes fumadoras activas con el CaCU escamoso y NIC de alto grado (51).

El cigarrillo parece afectar negativamente la historia natural del VPH; la regresión las lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LIE-BG) en un plazo de 2 años es significativamente más baja en las fumadoras que en las que nunca han fumado (52), sin embargo, la eliminación de la infección del VPH permanece como punto conflictivo (46), algunos autores mencionan que el cigarrillo no influencia la duración de la infección del VPH (44) pero otros reportan que retarda el aclaramiento o eliminación de la infección (53).

La formación de ADN dañado por alteración covalente del ADN celular es considerada como el paso más temprano para carcinogénesis química, por

lo tanto, la detección del ADN dañado provee una evidencia de la exposición del CU a elementos carcinógenos (46). Prokopczyk y col. (47) han demostrado la presencia de niveles significativamente más elevados de ADN dañado en el CU de fumadoras que en las no fumadoras. Sin embargo, no reportaron diferencia significativa en los niveles de ADN dañado entre las pacientes HPV positivas y las HPV negativas, sugiriendo que el ADN dañado por el cigarrillo no está relacionado con la infección del VPH.

La susceptibilidad a alteraciones genéticas en las fumadoras es otro importante elemento. El riesgo de desarrollar un CaCU puede estar modificado o alterado en las fumadoras por la presencia de variantes genéticas como la de la interleuquina (IL)-2 o el polimorfismo en el cromosoma 8q24 (54). En el 2010, se encontró que el tumor supresor p53, la histidina frágil y el IL-10 estaban expresados por debajo de lo normal pero la ciclooxigenasa-2 y el Ki-67 se encontraron sobre-expresados en fumadoras en comparación con las no fumadoras que tenían el diagnóstico de NIC (55).

Factores familiares y sociales son determinantes en el hábito del cigarrillo. Ser divorciado, ser de edad madura, tener amigos o familiares fumadores, tener padres fumadores, están asociado con el hábito del cigarrillo, siendo el amigo fumador es factor más importante que influencia en la adquisición del hábito en especial en mujeres jóvenes (56). Se ha demostrado que las fumadoras tienen menor tendencia y pobre actitud ante la realización de la citología vaginal (57).

El uso de contracepción hormonal se ha implicado como un co-factor en el desarrollo del CaCU. Appleby y col. (58) analizaron 24 estudios realizados en diferentes países donde se incluyeron 16.573 mujeres con CaCU y 35.509 mujeres sin CaCU, concluyeron que riesgo relativo para el CaCU está aumentado en las fumadoras que usa anticonceptivos orales. El factor nutrición parece ser otro co-factor importante en la carcinogénesis del CU. El estrés oxidativo inducido por deficiencia de micronutrientes anti-oxidativos pudiera cambiar el balance normal y favorecer a la célula infectada por el VPH transformarse e iniciar el proceso de carcinogénesis (59). La deficiencia de folato y vitamina B12 podría incrementar el riesgo de infección o persistencia de ella, producida por múltiples tipos del virus o una elevada carga viral de VPH-AR (60).

Se ha demostrado que las células TH están involucradas en la defensa contra la infección del VPH (61). La inmunosupresión, en particular, la depleción

de las células TH pueden interactuar con la infección del VPH, incrementando el riesgo del CaCU. Se ha demostrado que las mujeres HIV positivas y fumadoras, y en especial aquellas que tiene niveles bajos de las células TH bajas, tienen un riesgo significativamente elevado de desarrollar o presentar recurrencia de lesiones precancerosas o cancerosa del CU (62).

El cigarrillo también afecta la sobrevida de las pacientes con CaCU invasivo. Coker y col. (63) analizaron 226 mujeres con diagnóstico de CaCU invasivo y encontraron después de ajustar la edad, el estadio del cáncer, tipo histológico, raza, tratamiento recibido, fumadora activa, que hubo un 35% más de probabilidades de muerte por cualquier causa y un 21% más de probabilidades de morir por el CaCU en las fumadoras activas al compararlas con la no fumadoras.

Los mecanismos de acción del cigarrillo en la carcinogénesis del CaCU, así como también el papel que juega el VPH en ellos parece ser complejos y multifactoriales. Factores genéticos, inmunológicos y dietéticos parecen estar asociados a la susceptibilidad de epitelio cervical a la infección viral y a las alteraciones carcinogénicas inducidas por el cigarrillo en aquellas mujeres fumadoras activas (46). La adquisición de la infección del VPH-AR es un evento independiente al hábito de fumar, sin embargo, la progresión de la infección es favorecida en la fumadora activa pero no en la antigua fumadora (46).

El elevado riesgo que tienen las fumadoras activas para desarrollar CaCU ha sido demostrado en numerosos estudios casos-controles realizados alrededor del mundo (64). Se ha mencionado que la relación entre el cigarrillo y el CaCU pueda ser casual, o sea, no refleja un factor o elemento de riesgo independiente entre las pacientes infectadas con el VPH o pueda reflejar un efecto del cigarrillo sobre la infección del virus. Sin embargo, la asociación entre el cigarrillo y el CaCU se puede deber o que refleje un efecto directo o factor de riesgo independiente a la infección por VPH (64,65)

Según IARC, en el 2009 1.1 billones de personas en mundo eran fumadores activos, el 20% eran mujeres y el mayor consumo de cigarrillos en mujeres se ubicó en el continente europeo y americano con un 40% y 26%, respectivamente, con incremento más sustancial en el grupo de las mujeres jóvenes (65); por supuesto, esto representa un elemento o factor de preocupación ya que esto va o podría impactar en la incidencia de las lesiones premalignas y malignas del

CU en el futuro, por lo que habría que intensificar los esfuerzos preventivos.

El hábito del cigarrillo es un co-factor bastante importante en la carcinogénesis del CaCU, por lo tanto, debe ser tomado en cuenta en los futuros estudios e investigaciones. El médico debe entender los efectos negativos del cigarrillo en la carcinogénesis del CaCU en aquellas mujeres fumadoras activas que tengan un diagnóstico de Ca, NIC o infección por VPH, de esa manera él podrá jugar un rol activo en la recomendación o invitación a que abandone el hábito del cigarrillo.

Referencias

- 1.- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jermal A. Cancer statistics, 2014. *Ca Cancer Clin* 2014; 64:9-29.
- 2.- World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004 Update. Geneva: World Health Organization; 2008.
- 3.- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistic. *Ca Cancer J Clin*. 2011;61:69-90.
- 4.- Glocan 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx. Revisado el 27-05-2015.
- 5.- Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaran C, Harikumar, KH, Tharakan ST, Lai LO, Sung B, Aggarwal BB. Cancer is a preventable disease that requires a major lifestyles changes. *Pharmac Res*. 2008. 25(9):2097-2116.
- 6.- Chen RJ, Chang LW, Lin P, Wang YJ. Epigenetic effects and molecular mechanisms of tumorigenesis induced by cigarette smoke: an overview. *J Oncol* 2011: Article ID: 654931. Doi:10.1155/2011/654931
- 7.- IARC, tobacco smoking and tobacco smoke, IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks of chemicals to human, Vol 83, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France. 2004.
- 8.- Ayanian JZ, Cleary PD. Perceived risks of heart disease and cancer among cigarette smokers. *JAMA* 1999; 281:1019-1021.
- 9.- Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GI, Lok AS. Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2005; 42:218-224.
- 10.- Oliveira P, Colaco A, Chávez R, Guedes-Pinto H, De La Cruz LF, López C. Chemical carcinogenesis. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*. 2007; 79(4): 593-616.
- 11.- Sutandyo N. Nutritional carcinogenesis. *Acta Med Indonesiana*. 2010; 42(1):36-42).
- 12.- International Human Papillomavirus Reference Center. Disponible en

- <http://www.hpvcenter.se/html/refclones.html>.
Revisado diciembre 20161
- 13.- Parkin DM, Almonte M, Bruni L, Clifford G, Curado MP, Pineros M. Burden and trends of type-specific human papillomavirus infections and related diseases in the Latin America and Caribbean region. *Vaccine* 2008; 26 Suppl 11: L1–15.
 - 14.- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370:890-907.
 - 15.- Li N, Franceschi S, Howell-Jones R, Snijders PJ, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in 30,848 invasive cervical cancers worldwide variation by geographical region, histological type and year of publication. *Int J Cancer* 2011; 128:927-935.
 - 16.- Schottenfeld D, Beebe-Dimmer J. Chronic Inflammation: A common and important factor in the pathogenesis of neoplasia. *Ca Cancer J Clin* 2006; 56:69-83.
 - 17.- Winer RI, Xi LF, Shen Z, Stern JE, Newman I, Feng Q, Hughes JP, Koutsky LA. Viral load and short-term natural history of type-specific oncogenic human papillomavirus in a high-risk cohort of midadult women. *Int J Can* 2013; 134(8):1889-1898.
 - 18.- Shlecht NF, Trevisan A, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, Franco EL. Viral load as predictor of the risk of cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2003; 103:519-524.
 - 19.- Castellsague X, Bosch FX, Munoz N. Environmental co-factors in HPV carcinogenesis. *Virus Res.* 2002; 89:191-199.
 - 20.- Carrero Y, Callejas D, Estévez J, Gotera J, Núñez J, Atencio R, Porto L, Monsalve L. Relación entre el herpes simple tipo 2y las lesiones preinvasivas del cuello uterino. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2006; 23(4):253-258.
 - 21.- Núñez-Troconis J. Cervical intraepithelial neoplasia: Chlamydia trachomatis and other co-factors. *Invest Clin* 1995; 36: 101–116. (in Spanish with English abstract).
 - 22.- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical carcinoma and reproductive factors: collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *Int J Cancer.* 2006; 119:1108-1124.
 - 23.- International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Cervical cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data for 16,573 women with cervical cancer and 35,509 women without cervical cancer from 24 epidemiological studies. *Lancet.* 2007; 370:1609-1621.
 - 24.- Núñez JT, Delgado M, Pino G, Girón H, Bolet B. Smoking as a risk factor for invasive and invasive cervical lesions in female sex workers in Venezuela. *Int J Gynecol Obstet* 2002; 79:57–60
 - 25.- Núñez JT, Delgado M, Girón H, Pino G. Prostitution and others co-factors in preinvasive and invasive lesions of the cervix. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 2004; 44:239-243.
 - 26.- Bernard HU. The clinical importance of the nomenclature, evolution and taxonomy of human papillomavirus. *J Clin Virol* 2005; 32S:S1-S6.
 - 27.- Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S: Human Papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007, 370(9590):890–907.
 - 28.- International Agency for Research on Cancer. IARC: Monograph on biological agents: a review of human carcinogens. Lyon, France: International Agency for Cancer Research; 2012.
 - 29.- Winkelstein W, Sacks ST, Ernster L, Selvin S. Correlations of incidence for selected cancers in the nine areas of the third national cancer survey. *Am J Epidem* 1977;105(5):407-419.
 - 30.- Winkelstein W. Smoking and cancer of the uterine cervix: hypothesis. *Am J Epidem.* 1977;106(4):257-259.
 - 31.- American Cancer Society. Cancer facts and figures 2015. Atlanta. GA. American Cancer Society. 2015.
 - 32.- Bosch FX, Muñoz N, de Sanjose S, Izarzugara I, Gili M, Viladu P, Tormo MJ, Moreo P, Asuncion N, Gonzalez LC, Tafur L, Kaldor JM, Guerrero E, Aristizabal N, Santamaria M, Alonso De Ruiz P, Shah K. Risk factors for cervical cancer in Colombia and Spain. *Int J Cancer.* 1992;52: 750–758.
 - 33.- Chaouki N, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJ, El Gueddari B, El Gahzi A, Deacon J, Castellsagué X, Walboomers JM. The viral origin of cervical cancer in Rabat, Morocco. *Int J Cancer* 1998;75: 546–554.
 - 34.- Chichareon S, Herrero R, Muñoz N, Walboomers JM. Risk factors for cervical cancer in Thailand: a case–control study. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90: 50–57.
 - 35.- Eluf-Neto J, Booth M, Muñoz N, Bosch FX, Meijer CJ, Walboomers JM. Human papillomavirus and invasive cervical cancer in Brazil. *Br J Cancer* 1994;69: 114–119.
 - 36.- Plummer M, Herrero R, Francheschi S, Meijer CJ, Snijders P, Bosch FX, de Sanjose S, Muñoz S for the IARC Multi-centre Cervical Cancer Study Group. *Cancer Causes Control* 2003; 14:805-814.
 - 37.- International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. 2004; 83:743-787. Press, Lyon, France.
 - 38.- Harris TG, Kulasingam SH, Kiviat NB, Mao C, Agoff SN, Feng Q, Koutsky LA. Cigarette smoking, oncogenic human papillomavirus, Ki-67 antigen, and cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Epidemiol.* 2004;159(9):834-842
 - 39.- Rajkumar T, Cuzick J, Appleby P, International Collaborative of Epidemiological Studies of Cervical Cancer. Comparison of risk factors for invasive squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the cervix: Collaborative reanalysis of individual data on 8,097 women with

- squamous cell carcinoma and 1,374 women with adenocarcinoma from 12 epidemiological studies. *Int J Cancer*. 2006; 120:885-891.
- 40.- Syrjänen K, Shabalova I, Petrovichev N. *Eur J Epidemiol* 2007; 22(10): 723-735. doi:10.1007/s10654-007-9180-8
- 41.- Vaccarella S, Herrero R, Snijders PJ, Dai M, Thomas JO, Hieu NT, Ferreccio C, Matos E, Posso H, de Sanjose S, Shin HR, Sukvirach S, Lazcano-Ponce E, Muñoz N, Meijer CJ, Franceschi S, IARC HPV Prevalence Surveys (IHPS) Study Group. Smoking and human papillomavirus infection: pooled analysis of the International Agency for Research on Cancer HPV Prevalence Surveys. *Int J Epidemiol*. 2008;37(3):536-546.
- 42.- Kapeu AS, Luostarinen T, Jellum E, Dillner J, Hakama M, Koskela P, Lenner P, Löve A, Mahlamaki E, Thoresen E, Tryggvadottir L, Wadell G, Youngman L, Lehtinen M. Is Smoking an Independent Risk Factor for Invasive Cervical Cancer? A Nested Case-Control Study Within Nordic Biobanks. *Am J Epidemiol* 2008;169(4):480-488.
- 43.- Xi LF, Koutsky LA, Castle PE. Relationship between cigarette smoking and human papilloma virus types 16 and 18 DNA load. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18(12):3490-3496.
- 44.- Collins S, Rollason TP, Young LS, Woodman CBJ. Cigarette smoking is an independent risk factor for cervical intraepithelial neoplasia in young women: a longitudinal study. *European J Cancer*. 2010;46(2):405-411.
- 45.- Bittencourt-Campaner A, Eras AE, Lecciolle-Paganini CB, Galvão MA, The effect of cigarette smoking on cell proliferation in normal uterine cervix epithelium. *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 284:119-123. DOI 10.1007/s00404-010-1586-y.
- 46.- Fonseca-Moutinho JA. Smoking and cervical cancer. *ISRN Obstet Gynecol*. 2011. ID 847684. Doi:10.5402/2011/847684.
- 47.- Prokopczyk B, Cox JE, Hoffmann D, Waggoner SE. Identification of tobacco specific carcinogen in the cervical mucus of smokers and non-smokers. *J Nat Cancer Institute*. 1997;89(12):868-873.
- 48.- Alam S, Conway MJ, Chen HS, Meyers C. The cigarette smoke carcinogen benzo[α] pyrene enhances human papillomavirus synthesis. *J Virol* 2008;82(2):1053-1058.
- 49.- Zeidel A, Beilin A, Yardeni I, Mayburd E, Smirnov G, Bessler H. Immune response in asymptomatic smokers. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;46(8):959-964.
- 50.- Poppe WA, Drijkoningen M, Ide PS, Lauweryns JM, Van Assche FA. Langerhans' cells and L1 antigen expression in normal and abnormal squamous epithelium of the cervical transformation zone. *Gynecol Obstet Invest* 1996;41(3):207-213.
- 51.- Lea JS, Coleman R, Kurien A, Schorge JO, Miller DS, Minna JD, Muller CY. Aberrant p16 methylation is a biomarker for tobacco exposure in cervical squamous cell carcinogenesis. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(3):674-679.
- 52.- Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, Hirai Y, Mitsuhashi A, Fuji T, Iwasaka T, Yaeqashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa Y, Yoshikawa H, Japan HPV and Cervical cancer (JHACC) Study Group. tobacco smoking and regression of low-grade cervical abnormalities. *Cancer Sci*. 2010;101(9):2065-2073.
- 53.- Giuliano AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Inserra P. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13(9):839-846.
- 54.- Hussain SK, Madelaine MM, Johnson LG, Du Q, Malkiki M, Wilkenson HW, Farin FM, Carter JJ, Galloway DA, Daling JR, Petersdorf EW, Schawrtz SM. Cervical and vulvar cancer risk in relation to the joint effects of cigarette smoking and genetic variation in interleukin 2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17(7): 1790-1799.
- 55.- Samir R, Asplund A, Tot T, Pekar G, Hellberg D. Tissue tumor marker expression in smokers, including serum cotidine concentrations, in women with cervical intraepithelial neoplasia or normal squamous cervical epithelium. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(6): 579.e1-570.e7.
- 56.- Oh DL, Heck JE, Dressler C, Allwright S, Haqlund M, Del Mazo SS, Kralikova E, Stucker I, Tamanq E, Gritz ER, Hashibe M. Determinants of smoking initiation among women in five European countries: a cross-sectional survey. *BMC Public Health*. 2010; 17:10:74. doi:10.1186/1471-2458-10-74.
- 57.- Marteau TM, Hankins M, Collins B. Perceptions of risk of cervical cancer and attitudes forward cervical screening a comparison of smokers and non-smokers. *Fam Pract*. 2002;10(1):18-22.
- 58.- Appleby P, Beral P, de González BA, Colin D. Cervical cancer prevention and hormonal contraception. *Lancet*. 2007;370(9599):1591-1592.
- 59.- Perluigi M, Giorgi A, Blarmino C, De Marco F, Foppoli C, Di Domenico F, Butterfield DA, Schininà ME, Cini C, Coccia R. Proteomics analysis of protein expression and specific protein oxidation in human papillomavirus transformed keratinocytes upon UVB irradiation. *J Cell Mol Med*. 2009;13(8B):1809-1822.
- 60.- Dhur A, Galan P, Hercberg S. Folate status and the immune system. *Prog Food Nutr Sci*. 1991;15(1-2):43-60.
- 61.- Kast WM, Feltkamp MCW, Resing ME, Vierboom MPM, Brandt RMP, Melief JM. Cellular immunity against human papillomavirus associated cervical cancer. *Semin Virol*. 1996;7(2):117-123.
- 62.- Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, Bartley L, Camilien L, Arriastia CD. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the

- human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol.* 1996;87(3):338-344.
- 63.- Coker AL, de Simone C, Eggleston KS, Hopenhayn C, Nee J, Tucker T. Smoking and survival among Kentucky women diagnosed with invasive cervical cancer:1995-2005. *Gynecol Oncol.* 2009;112(2):365-369. e.
- 64.- IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. 2004;43: 743-792.
- 65.- IARC Monographs on tobacco smoking. IARC Working Groups. 2016:43-211 Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100E/mono100E-6.pdf>.
-

Casos Clínicos

Cancer sincronico de endometrio y trompa

Baquadano L¹, Del Agua C², José Y¹, Rubio P¹, Villalobos F¹, Adiego I¹, Ruiz-Conde MA¹

¹ Servicio de Ginecología Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

² Servicio de Anatomía Patológica Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

Los tumores sincrónicos del tracto genital femenino son un entidad infrecuente que plantea un reto en el diagnóstico diferencial con la enfermedad metastásica. La mayoría de ellos son cánceres de endometrio y ovario, siendo los tumores sincrónicos de endometrio (CE) y trompa (CT) una asociación excepcional. Presentamos el caso de una paciente de 54 años con un diagnóstico preoperatorio de CE en la en la pieza quirúrgica se desveló la existencia de un tumor sincrónico de trompa izquierda. A propósito de este caso se realiza una revisión del tema haciendo hincapié en cómo llegar a un correcto diagnóstico de los tumores independientes descartando la extensión tumoral y la enfermedad metastásica.

ABSTRACT

Synchronous primary cancers of gynecological tract are uncommon and a challenge in the differential diagnosis with metastatic disease. Most of them are endometrial and ovarian cancers. Synchronous primary endometrial (EC) and tube fallopian cancers (TC) are a very rare association. We report the case of a patient of 54 years with EC preoperative diagnosis with synchronous left TC postoperative diagnosis. We review the topic emphasizing how to reach a correct diagnosis of tumors independent refusing the tumor invasion and metastatic disease.

INTRODUCCIÓN

Los tumores primarios múltiples o sincrónicos son una rara entidad que reviste un especial interés clínico y patológico. Se denomina así a aquellas neoplasias que se presentan en un mismo paciente, simultánea o sucesivamente y cumplen los siguientes criterios: 1. Cada tumor debe tener un patrón definido de malignidad.

2. Se debe excluir que uno constituya metástasis de otro.

3. Cada tumor presenta una histología diferente, y si ambos son similares dentro del mismo órgano, que no se pueda demostrar ninguna conexión entre ellos.

4. Cada tumor debe seguir su historia natural y puede presentar una evolución independiente.

5. Cada tumor puede presentarse con síntomas propios o ser un hallazgo en el curso del estudio necesario para el diagnóstico, estadificación o seguimiento del primero, o ser hallado post mórtem, durante la necropsia.

6. El diagnóstico de los tumores puede ser sucesivo (metacrónico) o simultáneo (sincrónicos).

El pronóstico de las pacientes con neoplasias sincrónicas es mejor que aquéllas con afectación simultánea de varios órganos por enfermedad metastásica y su tratamiento es similar al indicado para cada tumor de forma individual.

En el contexto de un cáncer de endometrio (CE), el tumor sincrónico más frecuente es el de ovario, que plantea la duda a la hora de diferenciar si se trata de un estadio IIIA de CE o un cáncer sincrónico. El carcinoma primario de trompa es un tumor muy poco frecuente que constituye el 0.3-1% de todos los

tumores malignos ginecológicos. La asociación de carcinoma de endometrio y trompa (CT) sincrónicos está poco estudiada y la bibliografía al respecto es muy limitada.

El objetivo de este artículo es presentar un caso de CE y CT sincrónico diagnosticado en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y hacer una revisión de la literatura al respecto.

CASO CLINICO

Paciente de 59 años, nuligesta, sin antecedentes familiares de interés oncológico. Como antecedentes personales la paciente era hipertensa, dislipémica y se encontraba bajo tratamiento psiquiátrico por trastorno de esquizofrenia paranoide. Acudió a consulta por presentar sangrado postmenopáusico discontinuo el mes previo, por lo que se realizó una exploración física, que fue normal y un ecografía ginecológica en la que se advirtió un endometrio heterogéneo y engrosado de 9 mm. En ese momento se practicó una biopsia endometrial a ciegas con resultado de carcinoma de endometrio tipo endometriode moderadamente diferenciado (G2) y áreas mucinosas. El estudio preoperatorio fue normal, incluidos los marcadores tumorales y en el TAC abdominopélvico realizado formando parte del estudio de extensión se observaron varias adenopatías en el territorio iliaco derecho de dudosa afectación metastásica.

Por todo ello se practicó la cirugía de estadificación para CE incluyendo la realización de histerectomía total, anexectomía bilateral, toma de muestra para estudio citológico peritoneal y análisis intraoperatorio de la pieza quirúrgica para valorar la invasión miometrial que fue informada de infiltración menor al 50%, por lo que se desestimó continuar la cirugía.

Durante el acto quirúrgico no se evidenció enfermedad extrauterina ni se objetivaron ganglios de aspecto sospechoso. El postoperatorio cursó de forma tórpida debido a la aparición de un íleo paralítico al tercer día del postoperatorio que se resolvió favorablemente con sonda nasogástrica y tratamiento médico.

El resultado anatomopatológico definitivo de la pieza quirúrgica fue de CE de tipo endometriode moderadamente diferenciado (G2) con áreas de diferenciación escamosa de 20 mm con invasión superficial del miometrio (<50%) sin afectación del espacio linfovascular y presencia de neoplasia

intraepitelial acompañante (hiperplasia atípica del endometrio) (Fig 1). Los márgenes quirúrgicos estaban libres de enfermedad. No se objetivó afectación del istmo uterino, cérvix, parametrios ni otras estructuras adyacentes. El análisis citológico de los lavados peritoneales fue negativo. Al realizar cortes seriados de las trompas de Falopio, se encontró un tumor de 25 mm en la región fúndica de la trompa izquierda de tipo endometriode G2 sin presencia de tumor en la superficie tubárica ni afectación del espacio linfovascular (Fig 2 y 3).

Dado el resultado definitivo de la pieza quirúrgica, en la sesión del Comité de tumores se decidió programar una nueva laparotomía a fin de efectuar cirugía completa de estadificación realizando omentectomía, apendicectomía y linfadenectomía de territorios pélvicos y paraaórtico.

Durante la misma los hallazgos fueron de normalidad aparente en el abdomen y la pelvis. Se aislaron 12 ganglios linfáticos en los que no se evidenció infiltración neoplásica y tanto el epiplón como el apéndice estaban libres de enfermedad. Por todo ello se etiquetó el cuadro de CE y CT sincrónicos con estadios FIGO para ambos IA. En nueva sesión de Comité de tumores se decidió dado los estadios precoces de ambos tumores desestimar adyuvancia y realizar seguimiento de la paciente en la consulta de Ginecología Oncológica. Tras 6 meses de la cirugía, la paciente se encuentra libre de enfermedad.

DISCUSION

El cáncer sincrónico supone un hallazgo inusual en ginecología oncológica representando alrededor del 5% de los casos. En el contexto de un CE, el tumor sincrónico más frecuente es el de ovario, que plantea la duda de que se trate de un estadio IIIA para CE. Los CE y ovario sincrónicos se encuentran en el 5% de las mujeres con CE y en el 10% de las pacientes con cánceres de ovario.

La etiología de este tipo de tumores es incierta. Se ha propuesto que el sistema mülleriano extendido, descrito por Lauchlan en 1968 y que abarca el epitelio de la superficie ovárica, trompas de Falopio, útero (cuerpo y cérvix) con un mismo origen embrionario común, podría responder como una unidad morfológica única para producir distintas neoplasias primarias en múltiples sitios ante un mismo estímulo carcinogénico u hormonal.

El carcinoma primario de trompa es un tumor raro, que generalmente aparece en mujeres

postmenopáusicas y la histología más común es el tipo seroso, seguido del endometriode. La existencia de tumores sincrónicos en el endometrio y en las trompas es un evento muy raro y poco conocido, con pocos casos descritos en la literatura médica. La serie más amplia publicada incluye 13 casos procedentes del Departamento de Anatomía Patológica del Centro MD Anderson en un periodo de 8 años, siendo 3 de ellos carcinomas in situ en la trompa.

La edad al diagnóstico de nuestra paciente fue de 54 años, lo cual coincide con edad media de presentación de los cánceres primitivos de trompa que se sitúa en la década de los 50 y es significativamente superior a la edad de las pacientes con cánceres sincrónicos de endometrio y ovario, que ronda los 40 años. La forma de presentación en forma de sangrado anómalo es la habitual tanto para el CE como el CT. Latzko describió en 1916 la tríada clásica de presentación compuesta por dolor abdominal, hidrohemorrea y masa anexial palpable, que es característica del cáncer de trompa pero muy infrecuente.

La localización distal o fimbriada, concordante con nuestro caso es la más frecuente. En caso de encontrarse el carcinoma en la porción media, el istmo ha de estar libre de tumor para poder considerarse sincrónico con el tumor endometrial y no una extensión directa del mismo.

Las histología más habitualmente informada para este tipo de tumores es el subtipo endometriode, tanto en el endometrio como en la trompa y habitualmente con grado histológico tumoral bajo o intermedio (bien o moderadamente diferenciado). 9 Varias publicaciones que han estudiado los tumores sincrónicos del tracto genital han señalado que suelen tratarse de tumores en estadios precoces al diagnóstico. 9, Ello coincide con nuestra paciente, en la que tanto en la trompa como en el endometrio fueron carcinomas de tipo endometriode G2 estadio FIGO IA. El tratamiento debe ser el apropiado para cada tipo de tumor, evitando terapias incompletas que darían lugar a resultados desfavorables.

Para considerar que dos carcinomas son independientes es preciso descartar en primer lugar que se trata de la extensión directa de una a otra localización, determinando en este caso que la superficie uterina y de la trompa están libres de tumor. El principal obstáculo ante la coexistencia de lesiones tumorales en el endometrio y la trompa reside en distinguir los tumores sincrónicos primarios de los metastásicos lo cual es particularmente complicado si

los tumores tienen una histología similar. En 1985 Ulbrigh y Roth establecieron los criterios histopatológicos para el diagnóstico de tumores sincrónicos de endometrio y ovario. Estos hallazgos fueron revisados y modificados en 1998 por Scully y cols y son actualmente con los que se basa el diagnóstico de esta entidad.

Sin embargo, no existen criterios específicos anatomopatológicos para el diagnóstico del CE y trompa sincrónicos. Es necesario guiarse por los criterios de Alvarado- Cabrero en referencia al diagnóstico de tumores primitivos de trompa. Para considerar que un tumor es primitivo y no metastásico de trompa debe ser macro y microscópicamente indistinguible de uno primario y al menos se deben cumplir dos de los siguientes criterios:

1. Presencia de discontinuidad entre el tumor tubárico y el/los otros carcinomas.
2. Existencia de diferencias histológicas entre ambos tumores.
3. Mayor tamaño del tumor en las trompas.
4. Estadio más avanzado en las trompas que el del tumor en la otra localización.

A pesar de las limitaciones en la experiencia acerca de la evolución de estas pacientes dada la escasez de series publicadas, parece que su pronóstico es favorable y en cualquier caso mejor que aquéllas con tumores coincidentes pero no independientes sino de naturaleza metastásica, con intervalos libres de enfermedad y de supervivencia global más limitados. De ahí que sea de crucial importancia realizar un correcto diagnóstico diferencial entre estas dos entidades.

En conclusión, la aparición sincrónica de un CE y CT es una patología muy rara y controvertida desde el punto de vista de su diagnóstico. Sin embargo, debido a las implicaciones pronósticas que se derivan de distinguir esta entidad de la afectación metastásica, es muy importante realizar una correcta filiación de la misma.

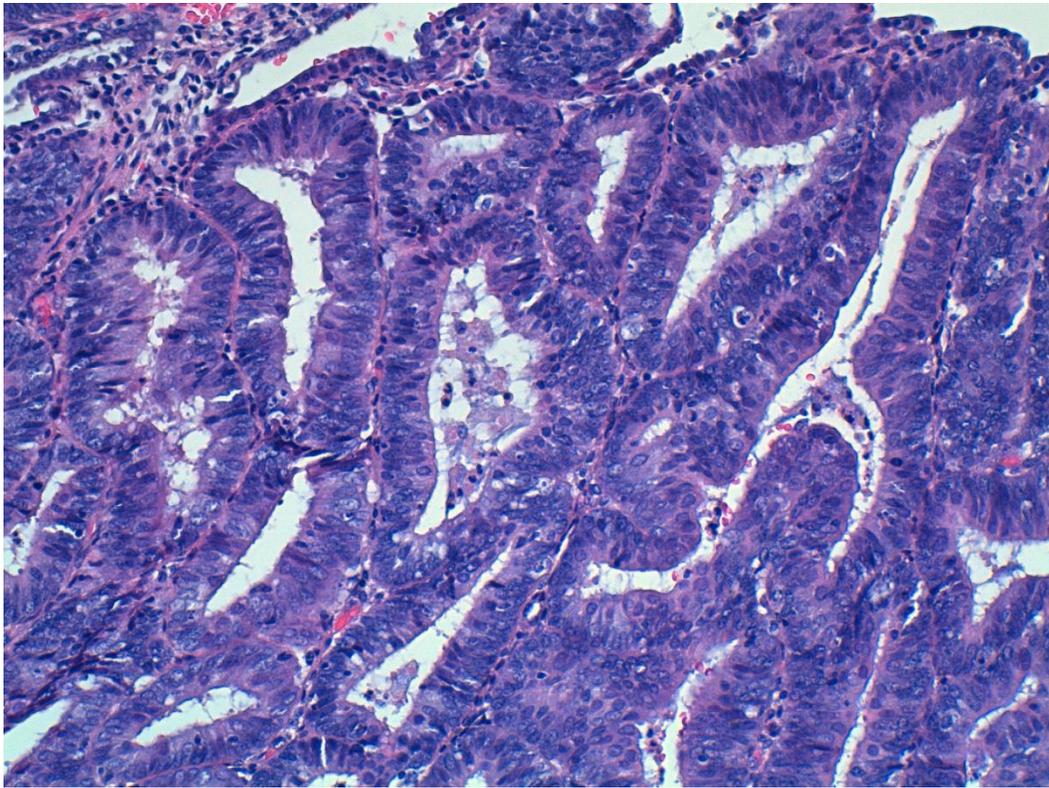


Fig 1. Imagen histológica del adenocarcinoma endometriode de endometrio

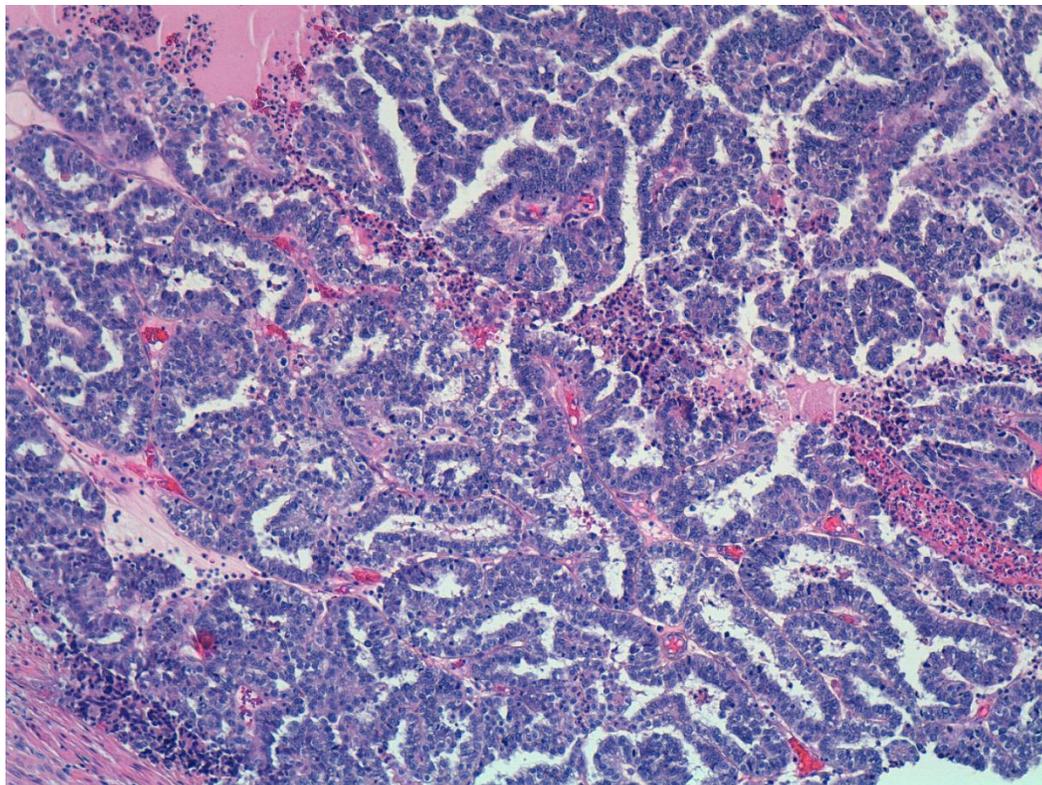


Fig 2. Imagen histológica del adenocarcinoma endometriode de trompa.

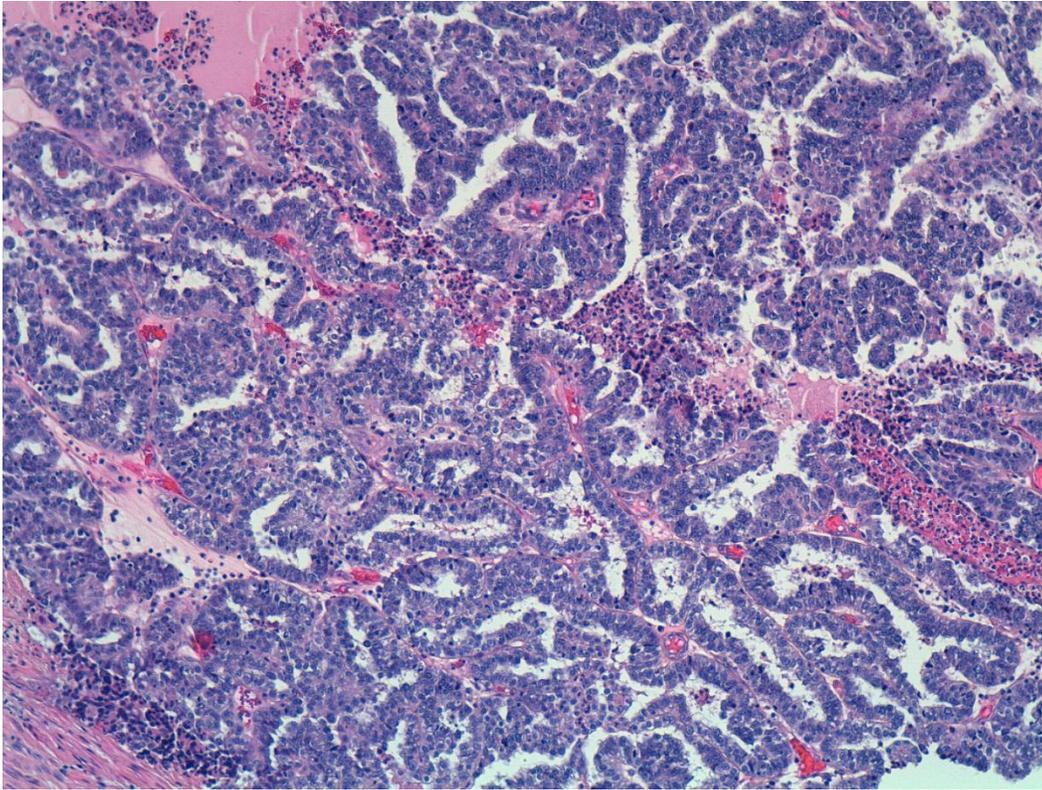


Fig 3. Imagen panorámica de lesión intraluminal tubárica, ocupando el tercio distal de la trompa

Bibliografía

- Gallo JL, González-Paredes A, López-Criado S, López-Gallego MF, Quiles C. Neoplasias primarias sincrónicas de endometrio y ovario. *Clin Invest Gin Obst.* 2008;35:35-7
- Oranratanaphan S, Manchana T, Sirisabya N. Clinicopathologic Variables and Survival Comparison of Patients with Synchronous Endometrial and Ovarian Cancers versus Primary Endometrial Cancer with Ovarian Metastasis. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2008; 9: 403-8
- D. Pectasides, E. Pectasides, T. Economopoulos. Fallopian tube carcinoma: a review *Oncologist.* 2006; 11: 902-12
- Zaino R, Whitney C, Brady M, Degeest K, Burger R, Buller R. Simultaneously detected endometrial and ovarian carcinomas – a prospective clinicopathologic study of 74 cases: a Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol* 2001;83:355-62
- Lauchlan SC. Conceptual unity of the müllerian tumor group. A histological study. *Cancer.* 1968;22:601-10
- Eisner RF, Nieberg RK, Berek JS (1989) Synchronous primary neoplasms of the female reproductive tract. *Gynecol Oncol* 33:335–339
- Baekelandt M, Nesbakken AJ, Kristensen GB, et al. Carcinoma of the fallopian tube. Clinicopathologic study of 151 patients treated at the Norwegian Radium Hospital. *Cancer.* 2000;89:2076–2084
- Culton LK, Deavers MT, Silva EG, Liu J, Malpica A. Endometrioid carcinoma simultaneously involving the uterus and the fallopian tube: a clinicopathologic study of 13 cases. *Am J Surg Pathol.* 2006 Jul;30(7):844-9
- Walsh C, Holschneider C, Hoang Y, Tieu K, Karlan B, Cass I. Coexisting ovarian malignancy in Young women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol* 2005;106:693-9

Ajithkumar TV, Minimole AL, John MM. primary fallopian tube carcinoma. *Obstet Gynecol Surv.* 2005;60:247-52

Yong Kuei Lim, Rama Padma, Lilian Foo, Yin Nin Chia, Philip Yam, John Chia. Et al. Survival outcome of women with synchronous cancers of endometrium and ovary: a 10 year retrospective cohort study. *J Gynecol Oncol* 2011; 22(4):239-43

Ulbricht TM, Roth LM. Metastatic and independent cancers of the endometrium and ovary: a clinicopathologic study of 34 cases. *Hum Pathol* 1985;16:28-34

Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. *Atlas of tumor pathology.* Bethesda, MD: Armed Forces Institute of Pathology; 1998

Alvarado-Cabrero I, Young RH, Vamvakas EC, et al. Carcinoma of the fallopian tube: a clinicopathological study of 105 cases with observations on staging and prognostic factors. *Gynecol Oncol.* 1999;72:367–379

Oranratanaphan S, Manchana T, Sirisabya N. Clinicopathologic variables and survival comparison of patients with synchronous endometrial cancer with ovarian metastasis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008

Fe de Erratas

En la edición anterior Volumen 82 (1) 2017 se cometieron los siguientes errores en el artículo descrito a continuación. Rosario Redondo Aguilar, Longinos Aceituno Velasco, Gador Manrique Fuentes, Luis Delgado Martínez, Valois González Acosta y Leonardo Mauro Aisa Denaroso. "Seguridad del alta a las 48 horas en las mujeres intervenidas de cesárea".

En la página 35 y a continuación de la Bibliografía, se omitieron las siguientes figuras:

Figura 1: Porcentaje de altas precoces según el periodo de tiempo analizado.

El test de tendencia es estadísticamente significativo. $\chi^2=12,04$. $P=0,0005$

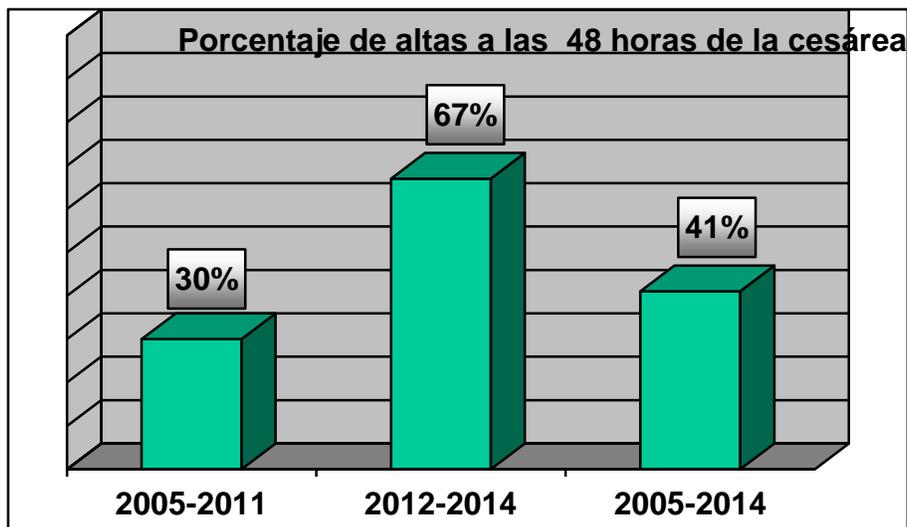


Figura 2. Porcentaje de altas y reingresos según el momento del alta.

Las diferencias en los reingresos son estadísticamente significativas: $\chi^2=12,04$. $P=0,0005$

