

Novedades distinguidas

Los resúmenes de la sección Novedades distinguidas corresponden a estudios publicados en prestigiosas revistas internacionales, generales o especializadas. Por lo general, cada trabajo de Novedades distinguidas ocupa una página.

7 - Marco Conceptual para el Trauma Sexual y el Embarazo

Rodgers C, Lang A, Twamley E y colaboradores

VA San Diego Healthcare System, San Diego, California, EE.UU.

[Sexual Trauma and Pregnancy: A Conceptual Framework]

Journal of Women's Health 12(10):961-970, Dic 2

La especial atención a los síntomas físicos y psíquicos en las víctimas de traumas sexuales puede ayudar a prevenir evoluciones desfavorables de los embarazos en este grupo de riesgo.

Si bien las estimaciones acerca de los traumas sexuales varían considerablemente, la evidencia epidemiológica sugiere que es un problema social importante. Las cifras van desde el 7% al 17% para el ataque sexual, del 3% al 15% para la violación, y son tan altas como del 30% al 50% para el acoso sexual. Los antecedentes de traumas sexuales se asocian con índices incrementados de trastornos psiquiátricos, problemas de salud más frecuentes y comportamiento negativo relacionado con la salud.

Dada la alta prevalencia de los traumas sexuales, es probable que una elevada proporción de mujeres embarazadas hayan sido víctimas de traumas sexuales en algún momento de sus vidas. Además, la traumatización sexual se asocia con un número de comportamientos conocidos que afectan negativamente la salud materna y fetal. A pesar de esto, comentan los autores, es muy poca la investigación acerca de las consecuencias de los traumas sexuales sobre la salud física y psíquica durante el embarazo.

Las sobrevivientes de traumas sexuales se encuentran en alto riesgo de padecer problemas psicológicos. Muchos autores proporcionaron en la última década datos que analizan las secuelas psiquiátricas de los traumas sexuales a corto y a largo plazo. El trastorno de estrés postraumático (TEP) se asocia frecuentemente con la exposición a los traumas sexuales. No solamente los síntomas del TEP son perturbadores, sino que también aumentan el riesgo de enfermedad psiquiátrica adicional.

Por otra parte, entre las pacientes que buscan tratamiento psiquiátrico por múltiples trastornos de ansiedad, se registran mayores índices de abuso infantil con respecto a las pacientes que presentan un solo trastorno de ansiedad.

Frecuentemente aparece depresión inmediatamente después del evento traumático y perdura varios meses. Los traumas sexuales también parecen estar asociados con trastornos de la personalidad y síntomas disociativos. Varios autores informaron fuerte correlación entre el diagnóstico de trastorno de personalidad fronteriza y el contacto sexual no deseado forzado físicamente, violación, y el hecho de presenciar abuso sexual, tanto en la infancia como en la adultez.

La mayor parte de la literatura que trata los traumas sexuales y los trastornos psiquiátricos se basa en autoinformes retrospectivos más que en determinaciones objetivas tanto del

trauma como de los trastornos, y deja sin examinar la posibilidad de que esas variables estén mal registradas, por exceso o por defecto. Además, otros datos como el nivel socioeconómico, la raza y otras formas de traumas son difíciles de controlar debido a que se superponen significativamente con los traumas sexuales.

Durante un evento traumático una mujer puede ser contagiada o expuesta a enfermedades de transmisión sexual (ETS). Tanto el abuso sexual como la violación se han asociado con informes de síntomas y diagnósticos relacionados con las ETS. Los traumas sexuales pueden también aumentar indirectamente la posibilidad de lesiones. Cuando se comparan con las mujeres que no han sido abusadas sexualmente, las pacientes que tienen antecedentes de abuso sexual informan que sus relaciones íntimas incluyen más episodios de formas graves de violencia, como empujones, puntapiés y golpes. Esta gravedad aumentada de abuso del compañero sexual íntimo tiene la posibilidad de provocar lesiones aun más importantes.

En los estudios entre mujeres de la comunidad así como entre las pacientes que consultan, las víctimas de violación o abuso sexual perciben en la adultez que su salud física es peor e informan más síntomas somáticos y dolor que las mujeres no traumatizadas. Además, las mujeres que tienen antecedentes de abuso sexual infantil o en la edad adulta tienen mayores índices de enfermedades crónicas, mayores trastornos gastrointestinales y ginecológicos, patologías respiratorias, problemas cardíacos, hipertensión, artritis y diabetes. Los trastornos ginecológicos asociados con los traumas sexuales incluyen dismenorrea, excesivo sangrado menstrual, disfunción sexual, extendidos anormales de Papanicolaou, dolores abdominales bajos durante la menstruación, sensación de ardor en los órganos sexuales y dolor durante el coito.

Dados los elevados índices de síntomas y enfermedades informados, no resulta sorprendente que las mujeres traumatizadas tengan también mayores índices de discapacidad física y mayor empleo de recursos médicos. Si bien las razones para la asociación entre los traumas sexuales y los trastornos de la salud no son bien comprendidos, las diferencias en la sintomatología no parecen ser atribuibles a mayores índices de enfermedades pasadas o a antecedentes familiares patológicos entre las mujeres traumatizadas.

Existe evidencia creciente de que las mujeres que son víctimas de ataques sexuales, tanto en la niñez como durante la vida adulta, se involucran en más conductas de salud negativas que aquellas sin antecedentes de traumas sexuales. Una de esas conductas es el abuso de sustancias como tabaco, alcohol y drogas ilícitas.

Otra conducta negativa asociada con el trauma es el fracaso para mantener el peso corporal saludable, varios estudios demostraron mayores índices de obesidad entre las mujeres traumatizadas.

Los traumas sexuales también parecen estar asociados con las conductas sexuales riesgosas, y las mujeres víctimas informan inicio más temprano de las relaciones sexuales, mayor cantidad y desconocimiento de las parejas sexuales, menor uso de métodos anticonceptivos y más gestaciones antes de los 18 años, en comparación con las mujeres no abusadas.

Las complicaciones psiquiátricas no tratadas colocan durante el embarazo a la mujer y al niño en situación de riesgo mayor para muchas evoluciones desfavorables. Los trastornos de ansiedad maternos se han relacionado con bajo peso de nacimiento y comportamientos de irritabilidad neonatal, así como con riesgo doble de hiperactividad en los varones hacia los 4 años de edad.

La depresión prenatal pone a la mujer en riesgo de pérdida del cuidado prenatal, ingesta nutricional disminuida y empleo de nicotina y otras sustancias. Además, los niños de madres que estuvieron deprimidas durante el embarazo muestran cambios en el funcionamiento neurológico y son más irritables e inconsolables que los niños de madres asintomáticas. La depresión posparto parece tener consecuencias negativas para los hijos, tales como desregulación del comportamiento infantil, de la fisiología, y de los valores bioquímicos en sangre.

Muchos de los problemas de salud relacionados con los traumas sexuales tienen implicancias para el embarazo. La gestación puede alterar trastornos médicos preexistentes y los problemas de salud pueden afectar la gestación. Las mujeres con artritis tienen hijos con peso de nacimiento significativamente menor que las mujeres sin artritis; las pacientes asmáticas presentan mayor riesgo de parto prematuro, preeclampsia, hipertensión, corioamnionitis y parto por cesárea; las mujeres con trastornos cardíacos tienen riesgo de eventos cardíacos durante el embarazo; la diabetes produce mala evolución de la gestación, tanto para la madre como para su descendencia.

Las mujeres que han sufrido relaciones violentas es más probable que tengan partos por cesárea, y que sean hospitalizadas antes del embarazo por complicaciones como infecciones renales, parto prematuro y traumas debidos a golpes en el abdomen. Las ETS se relacionan con embarazo ectópico, ruptura prematura de membranas, nacimiento pretérmino y sepsis puerperal.

La falta de alimentación saludable es otra conducta negativa asociada con mala evolución del embarazo y el menor peso de nacimiento y tiempo de gestación se relaciona con trastornos maternos del comportamiento alimentario. La obesidad durante el embarazo se relaciona con aumento del riesgo para la diabetes gestacional, preeclampsia, eclampsia, parto por cesárea, nacimiento de niños con macrosomía, espina bifida y muerte fetal. La correcta ingesta nutricional y los niveles adecuados de ejercicio son importantes para el desarrollo de la salud fetal. La ingesta de ácido fólico se relaciona con el cierre del tubo neural y el escaso aumento de peso durante la gestación parece también asociarse con mayor riesgo de trastornos del tubo neural. Por otra parte, el excesivo aumento de peso gestacional coloca a la mujer en riesgo de sufrir hipertensión. El ejercicio regular 3 o 4 veces por semana parece ser importante para el desarrollo fetal.

Los autores plantean la hipótesis de que las mujeres que han padecido traumas sexuales tienen mayores niveles de depresión y ansiedad y más síntomas somáticos, como dolor, y presentan más enfermedades crónicas, con mayor riesgo de obesidad, consumo de alcohol, tabaco y drogas ilícitas, así como de conductas sexuales riesgosas. Además, tienen peores ingestas nutricionales y más trastornos del comportamiento alimentario con menor actividad física que las mujeres no traumatizadas. Aun más importante, los autores destacan que esos problemas pueden presentarse durante el embarazo, lo que incrementa el riesgo de evolución desfavorable y de efectos negativos sobre los hijos.

Los antecedentes de traumas sexuales deben ser considerados como otro factor de riesgo asociado con la gestación, agregan. Esas mujeres deberían tener control adecuado, con evaluación más cuidadosa por parte del equipo de salud, específicamente para los síntomas de salud mental, las exacerbaciones de los trastornos de salud física y los comportamientos negativos respecto de su salud. Debería ser ofrecida la derivación hacia los especialistas en salud mental si se considera necesario, o si esos comportamientos parecieran subyacer a los problemas de salud físicos. Las acciones validadas empíricamente, y diseñadas específicamente para manejar los traumas sexuales, podrían ser adecuadas para controlar los síntomas en esta población.

Los autores concluyen que el marco conceptual presentado en este estudio indica que la atención especial hacia los síntomas físicos y psicológicos en las víctimas de traumas sexuales, podría ayudar a prevenir mala evolución de la gestación en ese grupo de mujeres en riesgo.

8 - Disminución de la Morbilidad Infecciosa en el Parto por Cesárea Mediante el Cambio de Guantes

Ventolini G, Neiger R, McKenna D

Department of Obstetrics and Gynecology, Wright State University, Dayton, EE.UU.

[Decreasing Infectious Morbidity in Cesarean Delivery by Changing Gloves]

Journal of Reproductive Medicine 49(1):13-16, Ene 2004

Es posible reducir el número de infecciones de la herida quirúrgica de la cesárea mediante el cambio de guantes de todo el equipo participante, después de la remoción de la placenta.

Luego del parto por cesárea, las infecciones de la herida quirúrgica son causa frecuente de morbilidad posparto ya que complican el 5% al 15% de los casos. La mayoría de estas infecciones son polimicrobianas; las bacterias más comúnmente implicadas incluyen aerobios (*Streptococcus*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus* y *Proteus*) y anaerobios (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus* y *Bacteroides*).

Los factores contribuyentes a las infecciones de la herida quirúrgica comprenden las patologías maternas subyacentes (diabetes, desnutrición, obesidad e inmunocompromiso), los factores obstétricos (parto, múltiples exámenes durante el trabajo de parto, uso de catéteres de presión intrauterina, ruptura prolongada de membranas, cesárea de emergencia) y las técnicas quirúrgicas (manipulación descuidada del tejido, fracaso en la realización cuidadosa de la hemostasia, rasurado del sitio quirúrgico con navaja, falta de utilización de antibióticos profilácticos). Una importante fuente potencial de infección de la herida luego de la cesárea puede ser la siembra de bacterias vaginales en la incisión de la pared abdominal de la paciente por los guantes del cirujano. Diversos estudios sugirieron que la remoción manual de la placenta contribuye a la morbilidad infecciosa poscesárea.

El objetivo de este ensayo fue evaluar si el cambio de guantes de todo el equipo quirúrgico, después de la extracción de la placenta, contribuye a reducir las infecciones de la herida luego de la cesárea.

Las mujeres sin factores de riesgo (obesidad, ruptura de membranas previa a la cirugía, más de 3 exámenes vaginales previos, diabetes pregestacional, intervención quirúrgica de emergencia, internación preoperatoria prolongada, inmunocompromiso) con indicación de cesárea fueron divididas al azar en dos grupos: en el grupo 1 el equipo de cirujanos cambió sus guantes luego de la remoción de la placenta, mientras que en el grupo 2 (control) no hubo cambios de guantes durante el procedimiento quirúrgico. En todos los casos se administró anestesia epidural, antibióticos profilácticos y se realizó hemostasia cuidadosa y la irrigación copiosa con solución salina.

Se definió fiebre en el posoperatorio como la aparición de 2 picos de 38.2°C o más al menos 6 horas después del procedimiento; mientras que se consideró infección de la herida quirúrgica la presencia de celulitis (hiperemia, induración y sensibilidad local), drenaje purulento de la incisión o bordes quirúrgicos eritematosos, fluctuantes o con sensibilidad. Además, se obtuvo información acerca de las características demográficas, las indicaciones de parto por cesárea y el curso posoperatorio de las pacientes.

En cuanto a la metodología estadística, se calculó que un

tamaño de la muestra de 46 pacientes en cada grupo fue suficiente para lograr el 82% de poder, con un nivel de significación del 5%, para detectar un incremento en la tasa de infecciones de la herida quirúrgica del 2% al 6%. Se utilizaron las pruebas de la t de Student, exacta de Fisher y chi cuadrado, se calculó el riesgo relativo (RR) y los intervalos de confianza del 95% (IC) y se consideró significativo un valor de p de 0.05 o menos.

De las 122 mujeres sometidas a operación cesárea entre agosto de 1996 y abril de 1999, se excluyeron 30; de modo que las 92 restantes fueron asignadas a uno de los dos grupos (n = 46 en cada uno). No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a las características demográficas, las indicaciones de parto por cesárea y el curso posoperatorio.

En comparación con el grupo control, las pacientes del grupo en el que todo el equipo quirúrgico cambió sus guantes durante la intervención tuvieron en forma significativa un menor drenaje de la incisión 24 horas después de la cirugía (8 mujeres *versus* 3, 22.2% *versus* 8.3%, respectivamente, p = 0.2, RR 2.7, IC 0.7-12.4) y menor incidencia de infecciones de la herida quirúrgica (9 *versus* 2 mujeres, 25% *versus* 5.5%, respectivamente, p = 0.05, RR 4.5, IC 0.982-29.8).

Comentan los autores que los estudios previos que examinaron el efecto del cambio intraoperatorio de guantes por parte del equipo quirúrgico en el parto por cesárea fracasaron en demostrar una reducción en la incidencia de morbilidad infecciosa poscesárea. Sin embargo, destacan que su ensayo se diferenció de los previos en diversos aspectos.

Primero, en el presente estudio se eligió para analizar un solo aspecto de la morbilidad infecciosa poscesárea (la infección de la herida quirúrgica), mientras que en los otros se incluyeron pacientes con factores de riesgo como ruptura prolongada de membranas y trabajo de parto, en las cuales no puede excluirse infección subclínica. Segundo, en este ensayo el cambio de guantes se efectuó en distintas etapas del procedimiento quirúrgico y por todos los miembros del equipo, mientras que en otros el cambio se efectuó luego de la salida del neonato pero antes de la remoción de la placenta, con el consiguiente riesgo de acarrear nuevamente gérmenes del tracto genital inferior y sólo por parte del equipo quirúrgico.

En conclusión, los autores sugieren que hay un aumento del riesgo de infección de la herida quirúrgica luego de la operación cesárea debido a la introducción de microorganismos del tracto genital inferior en la cavidad peritoneal y la pared abdominal de las pacientes por medio de los guantes contaminados del equipo quirúrgico. El cambio de guantes después de la remoción de la placenta por parte del personal participante del procedimiento puede reducir la tasa de infecciones de la herida quirúrgica.

9 - Relación entre Albuminuria y la Razón Albúmina/Creatinina durante el Embarazo Normal y la Preeclampsia

Risberg A, Larsson A, Olsson K y colaboradores

Department of Nursing and Health Sciences, Mid Sweden University, Örnköldsvik; Department of Medical Sciences, Clinical Chemistry, Uppsala; Suecia

[Relationship between Urinary Albumin and Albumin/Creatinine Ratio during Normal Pregnancy and Pre-Eclampsia]

Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation 64(1):17-24, 2004

La determinación de la razón albúmina/creatinina es una alternativa de utilidad a la recolección de orina de 24 horas para la detección de albuminuria en forma precoz durante el embarazo.

La preeclampsia es una complicación grave del embarazo y es importante detectarla lo más tempranamente posible. Uno de los métodos es a través de la determinación de la cantidad de albúmina en la orina. Un valor elevado (> 300 mg/24 h) se considera albuminuria manifiesta u ostensible y es un trastorno grave. La excreción de 30 a 300 mg/24 h se define como microalbuminuria y también se considera que es patológica.

La concentración de albúmina en la orina no representa por sí misma una buena medición de la filtración de albúmina ya que se ve afectada directamente por el grado en que los riñones concentran la orina. La razón entre la concentración urinaria de albúmina y de creatinina es independiente del manejo renal de líquidos. Así, la relación entre las concentraciones de albúmina y creatinina ha sido utilizada como alternativa a las muestras de orina de 24 horas para pacientes con diabetes mellitus.

Los autores investigaron si este método podría ser útil para el diagnóstico de albuminuria durante el embarazo, y estudiaron la excreción de albúmina, ya que parece ser un mejor predictor de mal funcionamiento renal. Compararon la excreción urinaria de albúmina medida en un período de 24 horas y la razón albúmina/creatinina en 46 embarazos normales y en 19 con preeclampsia, y formularon la hipótesis de que este método podría ser un complemento del método por tiras reactivas y una alternativa a la recolección de una muestra de 24 horas durante el embarazo.

El ensayo tuvo diseño prospectivo, longitudinal y abierto, y se llevó a cabo en siete clínicas prenatales de Suecia. Formaron parte 65 embarazadas en las cuales se llevaron a cabo mediciones en las semanas 12, 24 y 36 de gestación.

Entre las múltiparas, las pertenecientes al grupo con hipertensión tenían 1.0 ± 0.3 niños nacidos/mujer y en el grupo normotenso, este valor fue de 0.9 ± 0.2 niños nacidos/mujer. Todas las pacientes que completaron el estudio tuvieron bebés sanos, con una media del peso al momento del nacimiento de $3\,420 \pm 198$ g en el grupo con hipertensión y $3\,705 \pm 88$ g para aquellas pertenecientes al grupo normotenso.

Los criterios para el grupo normotenso fueron definidos de acuerdo con el valor de la presión arterial diastólica ≤ 89 mm Hg y el valor de la presión sistólica ≤ 139 mm Hg. La hipertensión inducida por el embarazo (HIE) quedó definida como la presión diastólica ≥ 90 mm Hg y la sistólica de 140 mm Hg.

Las muestras de sangre obtenidas fueron puestas inmediatamente en hielo y transportadas al laboratorio, en donde se las centrifugó y se congeló el plasma obtenido a -70°C hasta que se llevaron a cabo los análisis. La orina se recolectó durante un período de 24 horas y las muestras también se mantuvieron congeladas hasta su análisis posterior.



Información adicional en www.siiisalud.com: dirección de correspondencia, bibliografía completa, abstract, full text, aprobación y patrocinio.

La concentración urinaria y plasmática de creatinina se realizó mediante una prueba enzimática colorimétrica y la de albúmina urinaria se analizó a través de nefelometría.

Los análisis estadísticos se efectuaron de acuerdo con el sistema SPSS. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0.05$.

En ambos grupos estudiados (HIE y normotenso) se observó correlación significativa entre la excreción urinaria de albúmina de 24 horas y la razón albúmina/creatinina en las semanas 12, 24 y 36 de gestación.

La excreción de albúmina de 24 horas se correlacionó significativamente con la razón albúmina/creatinina en todas las mediciones realizadas de acuerdo con el coeficiente de correlación de Pearson. En la semana 12, estos valores fueron: $n = 44$, $r = 0.964$, $p < 0.001$ (grupo normotenso), y en el grupo con HIE, $n = 8$, $r = 0.789$, $p < 0.05$. Durante ese mismo período, todas las mujeres tenían valores de excreción urinaria de albúmina dentro de los parámetros normales a excepción de una sola paciente que presentaba microalbuminuria. Esta mujer desarrolló luego albuminuria manifiesta e hipertensión. Ocho de las pacientes que ingresaron al estudio en la semana 12 del embarazo desarrollaron HIE en un tiempo posterior.

En la semana 24, los valores de correlación fueron $r = 1.0$ y $p < 0.001$ en ambos grupos estudiados (41 pacientes normotensas y 11 con HIE). Una paciente de cada grupo presentaba valores ostensibles de excreción urinaria de albúmina: las pacientes normotensas no mostraron incrementos en la excreción urinaria de albúmina en la semana 36, y las pacientes con HIE seguían presentando albuminuria manifiesta durante esa etapa gestacional.

En la semana 36, los valores de correlación fueron $r = 0.791$ y $p < 0.001$ en el grupo normotenso (39 pacientes) y $r = 1.0$ y $p < 0.001$ en las que presentaron HIE.

Cuando se tomó en cuenta todo el período gestacional, cuatro mujeres (21%) del grupo HIE y 1 paciente (2%) del grupo normotenso habían desarrollado albuminuria manifiesta.

En el grupo de pacientes con HIE, los valores de flujo urinario fueron de entre 0.5 y 2.2 l en la semana 12, de entre 0.3 y 1.5 l en la semana 24 y de 0.4 a 2.6 l en la semana 36, y la osmolaridad urinaria para los mismos períodos fue de 262 a 896 mosm/kg, 347 a 698 mosm/kg y 280 a 846 mosm/kg, respectivamente. En el grupo de mujeres normotensas, el flujo urinario varió entre 0.3 y 2.1 l en la semana 12, entre 0.4 y 2.8 l en la semana 24 y entre 0.4 y 2.5 l en la semana 36; la osmolaridad urinaria hallada para los mismos períodos fue de 326 a 975 mosm/kg, 278 a 1 066 mosm/kg y 238 a 1 034 mosm/kg.

Se diagnosticó preeclampsia grave en dos de las pacientes, una de las cuales tenía microalbuminuria y la otra presentaba albuminuria ostensible. Ocho pacientes del grupo HIE se trataron con drogas antihipertensivas durante su último período del embarazo. Dos mujeres del grupo normotenso desarrollaron diabetes mellitus y se las trató con insulina.

Para los autores, los resultados de este estudio muestran que la medición de la razón albúmina/creatinina urinaria puede ser un buen complemento del método de las tiras reactivas y una alternativa al análisis de la concentración urinaria en muestras recolectadas durante un período de 24 horas.

Se ha informado que la variación circadiana en la excreción urinaria es pequeña o ausente en las mujeres embarazadas. En este estudio, se halló una correlación de tipo lineal entre la excreción urinaria de albúmina/24 hs. y la razón albúmina/creatinina en las semanas 24 y 36, tanto en el grupo de pacientes normotensas como en las que desarrollaron hipertensión inducida por el embarazo. Durante la semana 12, la correlación fue buena en el grupo de pacientes normotensas, pero no tan buena en el grupo con HIE, lo que podría haber sido secundario al pequeño número de mujeres en este último grupo durante ese período del estudio. Si bien existió una gran variación en el flujo urinario entre las pacientes en todas las semanas estudiadas, a pesar de este hecho la correlación entre la excreción de albúmina y la razón albúmina/creatinina fue buena.

Los autores concluyen que la determinación de la razón albúmina/creatinina es una alternativa práctica y de utilidad a la recolección de orina de 24 horas para la detección temprana de albuminuria durante el embarazo.

10 - Carcinoma Cervical en Estadio Inicial, Histerectomía Radical y Función Sexual. Estudio Longitudinal

Jensen P, Groenvold M, Klee M y colaboradores

Department of Gynecology and Obstetrics, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Dinamarca

[*Early-Stage Cervical Carcinoma, Radical Hysterectomy, and Sexual Function: A Longitudinal Study*]

Cancer 100(1):97-106, Ene 2004

Dado que la histerectomía radical tiene impacto negativo sobre el interés sexual y la lubricación vaginal, los trastornos a corto y a largo plazo deberán ser discutidos con la paciente antes y después de la cirugía.

La mayoría de las pacientes con diagnóstico de carcinoma cervical en estadio inicial son jóvenes o de mediana edad y presentan excelente sobrevida a largo plazo, si bien viven con las secuelas del tratamiento recibido. Las opciones terapéuticas incluyen la histerectomía radical (HR) sola, la radioterapia o una combinación de ambas, así como la quimioterapia concurrente en pacientes seleccionadas. Las mujeres con factores de riesgo intermedio, como las que presentan afectación del espacio de los capilares linfáticos, pueden beneficiarse con la radioterapia adyuvante luego de la HR. Sin embargo, para la mayoría de las pacientes con afectación nodular linfática, no existe evidencia de que una modalidad de tratamiento sea superior a la otra con respecto a la supervivencia.

Se publicaron varios estudios concernientes a la función sexual luego del tratamiento del carcinoma cervical, señalan los autores, pero frecuentemente se incluyeron grupos heterogéneos en relación con el diagnóstico ginecológico, el estadio de la enfermedad, la forma de tratamiento o el pronóstico de supervivencia. La mayoría de los ensayos sugieren que la HR sola no presenta impacto adverso sobre la función sexual de las pacientes que reciben el tratamiento. De todas maneras, debido a que se analizaron grupos de muestras heterogéneas no se ha podido determinar si la HR *per se* tiene algún efecto sobre la función sexual.

Entre febrero de 1992 y diciembre de 1995 se derivaron 245 pacientes hacia 4 centros ginecológicos de Dinamarca. Para ser incluidas en el estudio las mujeres debían presentar carcinoma cervical en estadio IA2, IB1, IB2 o IIA de la clasificación de la FIGO, tratadas con HR y linfadenectomía pélvica, con edades entre 18 y 75 años. Las pacientes posmenopáusicas sufrieron ovariectomía bilateral, mientras que en las premenopáusicas se preservó un ovario o ambos. Como grupo control se incluyeron mujeres danesas nacidas entre 1913 y 1971 que completaron el mismo cuestionario enviado a las pacientes tratadas.

Se desarrolló un cuestionario sobre cambios vaginales y de la función sexual, con 20 tópicos que determinaban 5 principales áreas de disfunción sexual femenina: interés sexual, lubricación, orgasmo, dolor y satisfacción sexual, así como trastornos vaginales, imagen corporal y problemas con la pareja sexual.

Se trató de un estudio prospectivo multicéntrico, basado en el cuestionario. De los 892 formularios enviados 433 se contestaron completos; el índice más elevado de respuestas (60%) se observó entre las mujeres más jóvenes, con edades entre 20 y 29 años. El primer cuestionario se envió a las 5 semanas posteriores a la HR, y luego a los 3, 6, 18 y 24 meses posteriores a la cirugía.

Resultaron elegibles 173 pacientes de los cuales se analizaron los datos obtenidos. No se observaron diferencias en relación con la supervivencia global y la supervivencia libre de recurrencia,

edad, estadio FIGO, estado de la pareja sexual, actividad sexual previa al diagnóstico, situación laboral, estado con respecto a la menopausia, empleo de terapia de reemplazo hormonal, y con respecto a la cirugía. Los índices de aceptación del estudio variaron entre el 75% y el 95%, y los menores índices se observaron en la primera determinación y en la última. La falta de interés sexual o el bajo interés sexual y la grave ausencia de lubricación se informó más frecuentemente en las pacientes, en comparación con las mujeres del grupo control, a lo largo de los 2 primeros años luego de la cirugía. Comparativamente, pocas mujeres comunicaron dispareunia grave en ese período, aunque cuando se compararon con los controles, significativamente más pacientes informaron dispareunia grave durante los 3 primeros meses luego de la cirugía. Los problemas graves del orgasmo aparecieron a los 6 meses poscirugía, mientras que la insatisfacción sexual se informó solamente a las 5 semanas posquirúrgicas.

Se había constatado previamente que el tamaño vaginal reducido tiene impacto negativo sobre la actividad sexual durante los primeros 6 meses de la cirugía, si bien en este ensayo la capacidad para la relación sexual completa sólo se vio gravemente afectada a las 5 semanas poscirugía. A pesar de los muchos problemas que aparecieron en esas 5 semanas posquirúrgicas, el 40% informó tener algún tipo de actividad sexual. Con el paso del tiempo, más pacientes volvieron a ser sexualmente activas y a los 6 meses la cantidad se acercaba a la de las mujeres en el grupo control.

Las comparaciones retrospectivas precáncer *versus* las de los 12 meses posteriores a la cirugía confirmaron los hallazgos de las pacientes *versus* el grupo control. La mayoría de las mujeres que eran sexualmente activas antes del diagnóstico de la neoplasia, lo fueron nuevamente luego de los 12 meses de la cirugía (91%).

Los resultados acerca de la percepción de los cambios en la función sexual de las pacientes, en comparación con el período previo a que experimentaran los primeros síntomas, mostraron que aproximadamente 1/3 de ellas tuvieron disminución del interés sexual, de la lubricación vaginal y del tamaño de la vagina.

El presente ensayo demuestra, comentan los autores, que la HR para el tratamiento del carcinoma de cuello uterino en estadios iniciales presenta efectos adversos de corto y largo plazo sobre la función sexual. Los trastornos a corto plazo incluyen dificultades para alcanzar el orgasmo, dispareunia, insatisfacción sexual, molestias por reducción del tamaño vaginal, problemas para completar la relación sexual, y falta de relajación en la fase de resolución. Estos problemas de la imagen corporal, sexual y vaginal persistieron desde las 5 semanas hasta los 6 meses posteriores a la cirugía.

Por el contrario, la HR parece tener impacto negativo persistente sobre el interés sexual de las pacientes y sobre la lubricación vaginal durante los 2 primeros años luego de la cirugía. Estos efectos adversos de largo plazo se confirmaron independientemente del método utilizado para el análisis.

Los autores consideran que se podría argumentar que hubiera sido de utilidad contar con evaluaciones basales antes de la HR. Sin embargo, en este estudio con propósito principalmente descriptivo, se pueden esgrimir dos argumentos en contra de la utilización de valores basales. En primer lugar, la validez de los valores basales es limitada debido a que aproximadamente desde el mismo día del diagnóstico de la neoplasia la paciente se encuentra en situación extremadamente estresante. Además, las semanas hasta el día del diagnóstico no son representativas de un nivel normal de funcionamiento sexual. En segundo lugar, la HR generalmente se practica inmediatamente luego de la admisión hospitalaria, precedida por la preparación quirúrgica y los procedimientos de información. Es posible anticipar que muchas pacientes no aceptarían participar si se les preguntara en

ese momento, debido a su situación estresante. Por el contrario, los autores juzgaron que la información retrospectiva proporcionaría datos más completos, o por lo menos más válidos, sin la necesidad de atormentar a la paciente en un momento crítico, inmediatamente antes de la cirugía. Por otra parte, la inclusión de un grupo control compatibilizado de acuerdo con la edad, permitió las comparaciones con la normalidad entre la población general.

Los resultados del presente estudio plantean preguntas importantes, destacan los autores. Por ejemplo, ¿cuál es el curso y la naturaleza de los efectos adversos sexuales y vaginales luego de la cirugía más conservadora, en comparación con la HR en pacientes con estadios iniciales de carcinoma de cuello uterino? ¿A qué subgrupos de pacientes en ese estadio de la patología se les podría ofrecer cirugía más conservadora, con el mismo índice de sobrevida pero con posiblemente menos efectos adversos sexuales tempranos y tardíos? ¿Es posible prevenir los problemas sexuales de corto y largo plazo en este grupo de pacientes a través de acciones de educación psicológicas, o por medio del mejor manejo de los efectos físicos adversos luego de la HR?

Los resultados del ensayo, concluyen los autores, demuestran que la HR para las pacientes con carcinoma cervical en estadios iniciales, se asocia con efectos adversos sobre la función sexual tanto de corto como de largo plazo. La variación, el curso y la gravedad de los problemas experimentados por ese tipo de pacientes muestran con énfasis que el riesgo de presentación de trastornos sexuales luego de la HR debería ser discutido con las pacientes, individualmente, antes y después del acto quirúrgico.

11 - Influencia del Hábito de Fumar en el Bajo Peso de Nacimiento

Magee BD, Hattis D y Kivel NM

Department of Obstetrics and Gynecology, University of Massachusetts Medical School and Center for Technology, Environment and Development, George Perkins Marsh Institute, Clark University, Worcester, EE.UU.

[Role of Smoking in Low Birth Weight]

Journal of Reproductive Medicine 49(1):23-27, Ene 2004

Entre las mujeres fumadoras, el bajo peso de nacimiento fue 58% más probable que entre las no fumadoras y el 60% del efecto del hábito de fumar sobre la incidencia de bajo peso de nacimiento en la población general se produjo en la categoría de fumadoras leves.

Se sabe que el hábito de fumar es riesgoso para el embarazo, ya que se asocia con tasas elevadas de infertilidad, aborto, ruptura placentaria, retardo de crecimiento intrauterino y parto prematuro. Las causas del bajo peso de nacimiento (BPN) son múltiples. El hábito de fumar representa una conducta potencialmente modificable que podría disminuir la tasa de BPN. Sin embargo, a pesar de la reducción en la prevalencia e intensidad del hábito a lo largo de los años, la incidencia de BPN se incrementó en un 11.8% en los últimos 20 años. En este estudio los autores analizaron el papel del hábito de fumar sobre el BPN.

En este estudio observacional se utilizó una gran base de datos de los certificados de nacimiento de todo el estado de



Información adicional en www.siiusalud.com:
dirección de correspondencia, bibliografía completa, abstract,
full text, aprobación y patrocinio.

Massachusetts de 1998. La recolección de datos se realizó mediante cuestionarios y revisión de historias clínicas justo después del nacimiento a fin de obtener información sobre la cantidad de cigarrillos fumados por día antes y durante el embarazo, raza materna, peso de nacimiento, edad gestacional y embarazos múltiples.

Inicialmente se efectuó el análisis univariado, con los datos convertidos a variables binomiales, del hábito de fumar *versus* el BPN (peso < 2 500 g) mediante el método de regresión logística para obtener el *odds ratio* (OR). Luego se examinó el efecto del hábito de fumar en el embarazo sobre el peso de nacimiento por medio de la estratificación en grupos con riesgo aumentado de BPN: raza, embarazos múltiples y edad gestacional con un análisis de regresión logística similar.

También se evaluó el efecto del hábito de fumar sobre el muy bajo peso de nacimiento (MBPN, peso < 1 500 g). Asimismo, se analizó el efecto de la cantidad de cigarrillos sobre el BPN mediante la categorización en 3 subgrupos: fumadoras leves (< 11 cigarrillos por día), moderadas (11-20 cigarrillos por día) y fuertes (> 20 cigarrillos por día). La variable dependiente principal para este estudio fue la fracción etiológica (FE) que estima qué porcentaje de casos con BPN son atribuibles al hábito de fumar. Para su cálculo se toma en cuenta la prevalencia del hábito en la población estudiada y el riesgo relativo (RR) de BPN o MBPN entre fumadoras *versus* no fumadoras. En los casos en los que se generaron OR por el análisis de regresión logística se efectuó la conversión a RR por una fórmula estandarizada. Se calcularon los intervalos de confianza del 95% (IC) para la FE.

El número total de partos analizados fue 79 904. Reconocieron fumar durante el embarazo 11.7% de las 79 752 mujeres (99.8% de la población estudiada) que respondieron la pregunta. La incidencia global de BPN fue del 6.8%; en el subgrupo de mujeres fumadoras la incidencia de BPN fue del 10.1%. El RR de BPN entre las fumadoras fue de 1.58. Cuando se examinaron el tabaquismo y el BPN como variables binomiales, para todos los nacimientos la FE del hábito de fumar sobre el BPN fue del 6.4% (IC 5.4-7.3). En el subgrupo de embarazos únicos fue del 10.9% (IC 9.6-12.1), 14% (IC 12.3-15.7) en los embarazos únicos de madres de raza blanca y 7.2% (IC 4.2-10.2) en aquellos de mujeres de raza negra. En los embarazos de término, la FE fue del 13.4% (IC 11.5-15.3), 16.7% (IC 14.5-18.7) para los embarazos únicos de término (21.4% [IC 18.4-24.2] en las mujeres de raza blanca y 14.6% [IC 8.6-20.6] en aquellas de raza negra). Entre los recién nacidos de MBPN, el tabaquismo explicó el 1.7% (IC -0.5-3.8) de este resultado (5.8% [IC 2.8-9] en los embarazos únicos).

Cuando se estratificó por el grado de fumador (ninguno, leve, moderado, fuerte), la tasa de BPN fue del 6.38% en las no fumadoras, 9.5% (RR 1.48, IC 1.38-1.61) en las fumadoras leves, 11.67% (RR 1.82, IC 1.63-2.05) en los moderados y 11.72% (RR 1.84, IC 1.33-2.54) en los fuertes. La FE para la población obstétrica general fue del 3.9% para los fumadoras leves, 2.3% para los moderados y 0.3% para los fuertes, mientras que para los embarazos únicos fue de 10.6%, 5.05% y 0.84%, respectivamente. De modo que el 60% del efecto del tabaquismo sobre la incidencia de BPN en la población general se produjo en la categoría de fumadoras leves. Para los neonatos de MBPN la FE fue del 1.7% para todos los niveles de tabaquismo; entre los embarazos únicos fue del 5.9%.

Según los autores, este estudio avala la conclusión de que el hábito de fumar es un factor de riesgo para BPN, aunque la FE del 6.4% es significativamente menor que la estimada en el pasado, con cifras de hasta un 36%. Otros factores tales como los embarazos múltiples parecen ganar prominencia en la etiología del BPN. Sin embargo, aunque pequeño, el papel del tabaquismo no debe ser subestimado. El riesgo relativo de BPN para las mujeres fumadoras en la población general fue casi un 60% mayor y entre las de raza blanca con embarazos únicos fue un 120% mayor. Las consecuencias del hábito de fumar no son lineales y las fumadoras leves explican el 60% del impacto.

Estos hallazgos sugieren que a menos que se interrumpa el

tabaquismo, hay un escaso beneficio en la reducción en el número de cigarrillos. Además, el efecto no lineal del hábito de fumar sobre el peso de nacimiento, con una meseta luego de los 5 a 10 cigarrillos por día es avalado por estudios que utilizaron marcadores bioquímicos para determinar el nivel de exposición al tabaco. Los investigadores destacan que los resultados de este artículo son dependientes de la exactitud de la información provista por los certificados de nacimiento y por las participantes y, por ende, son sujeto de problemas de recolección. Por lo tanto, el número de cigarrillos fumados por día pudo haber sido subestimado. A pesar de estas limitaciones, las conclusiones de este estudio son válidas ya que la magnitud del efecto del tabaquismo sobre la prevalencia de BPN en las mujeres fumadoras de la población general (aproximadamente 60%) concuerda con otros ensayos.

En conclusión, la proporción de recién nacidos de bajo peso atribuibles al hábito de fumar fue del 6.4% en esta muestra. Entre las mujeres fumadoras, el BPN fue un 58% más probable que en las no fumadoras y el 60% del efecto del hábito de fumar sobre la incidencia de BPN en la población general se produjo en la categoría de fumadoras leves.

12 - Diagnóstico Prenatal de Enfermedad de Chagas Congénita

Okumura M, Dos Santos V, Camargo M y colaboradores

Department of Obstetrics; Institute of Tropical Medicine, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; Division of Clinical Pathology, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; San Pablo, Brasil

[Prenatal Diagnosis of Congenital Chagas' Disease (American Trypanosomiasis)]

Prenatal Diagnosis 24(3):179-181, Mar 2004

*Los autores informan el primer caso de enfermedad de Chagas congénita diagnosticado en forma prenatal a través de la visualización directa de tripomastigotes de *Trypanosoma cruzi* en la sangre fetal.*

La enfermedad de Chagas o tripanosomiasis americana afecta, aproximadamente, entre 16 y 18 millones de personas en América Central y del Sur y es causada por el parásito *Trypanosoma cruzi*, que se transmite a través de insectos triatómidos hematófagos. Las picaduras se contaminan cuando la forma infecciosa (el tripomastigote metacíclico) es eliminada por las heces cuando el insecto ingiere la sangre. La fase aguda de la enfermedad tiene lugar a partir del primer encuentro del huésped con el parásito y es seguida por una fase crónica y de larga duración durante la cual pueden aparecer síntomas clínicos en el 30% al 40% de las personas infectadas.

El corazón es el órgano que se compromete con mayor frecuencia (30% a 40% de los casos crónicos), con alteraciones del ritmo cardíaco, insuficiencia cardíaca y tromboembolismo. El daño al plexo de Auerbach puede provocar megaesófago y megacolon (10% de los casos), los pacientes en estos casos

presentan disfgia y regurgitación o constipación crónica y dolor abdominal. Sin embargo, entre el 60% y el 70% de los pacientes permanecen en la llamada fase "indeterminada", la cual se caracteriza por parasitemia de bajo grado, presencia de anticuerpos séricos contra *T. cruzi* y ausencia de síntomas y signos clínicos.

En Brasil y en otros países de América Latina la enfermedad de Chagas es un problema de salud pública entre las personas más pobres que habitan en áreas rurales. Como resultado de la emigración a partir de áreas endémicas, un número importante de personas infectadas viven en San Pablo y otras áreas urbanas en donde la enfermedad no es endémica. Además de la transmisión por los insectos, la infección también puede producirse a través de transfusiones de sangre o en forma accidental en el laboratorio.

La transmisión congénita puede tener lugar en cualquier fase de la enfermedad materna, pero el riesgo es mayor durante la etapa aguda ya que la parasitemia es intensa y persistente. Este período, sin embargo, es corto, y podría explicar el bajo número de informes de transmisión durante su curso. En la fase crónica, la parasitemia es intermitente, pero la transmisión también puede producirse.

Una mujer de 30 años, con seis embarazos y cinco partos, proveniente de un área endémica del estado de Minas Gerais, tenía antecedentes de la enfermedad, diagnóstico que se realizó mediante prueba serológica positiva para la enfermedad durante su embarazo previo, pero no presentaba signos o síntomas y su electrocardiograma era normal, lo que demostró la fase indeterminada de la enfermedad. Los resultados de las pruebas para toxoplasmosis, rubéola y sífilis fueron normales. La ecografía realizada en la trigésima primera semana de gestación reveló ascitis fetal, hidrocele y engrosamiento placentario. Se efectuó cordocentesis y el análisis de sangre fetal presentó un cariotipo normal, hemoglobina de 10.3 g/dl, anticuerpos IgM totales de 204 mg/dl, enzima láctico deshidrogenasa de 496 U/l y gamma-glutamyltranspeptidasa de 73 U/l. Debido a la anemia, se llevó a cabo el intercambio intrauterino de sangre, luego de la recolección inicial de sangre para la búsqueda del parásito. Se observaron numerosos tripomastigotes móviles en la capa leucocítica de la muestra.

Al día siguiente se produjo el fallecimiento fetal. Se indujo el parto y se dio a luz a un prematuro de 2 030 g. La histología de la placenta mostró vellosidades granulomatosas y nidos de *Trypanosoma* en el estroma vellositario. El estudio histológico del feto prematuro informó la infiltración por células mononucleares y amastigotes en las miofibras cardíacas y en el tejido cerebral.

De acuerdo con el conocimiento de los autores, éste es el primer caso de enfermedad de Chagas congénita diagnosticada en forma prenatal a través de la visualización directa de tripomastigotes de *T. cruzi* en la sangre fetal.

El diagnóstico prenatal de una infección fetal recae en la identificación del organismo o la detección de sus antígenos o genoma en el compartimento fetal (líquido amniótico, sangre fetal, líquido ascítico) o la detección de inmunoglobulina M específica en la sangre fetal o líquido amniótico. La presencia de inmunoglobulina de tipo G no tiene valor debido al pasaje pasivo de anticuerpos maternos a través de la placenta. La producción de anticuerpos IgM específicos depende de la madurez del sistema inmunitario fetal. De esta manera, la detección de este tipo de inmunoglobulina aporta una evidencia fidedigna de infección fetal, pero su ausencia no la descarta. Durante los primeros meses de vida se informaron resultados falsos positivos y negativos de ensayos con IgM específica, y algunas determinaciones realizadas en forma seriada han demostrado que estos anticuerpos pueden estar ausentes en el momento del nacimiento y que pueden aparecer en forma más tardía.

De acuerdo con otro estudio, un número considerable de bebés infectados menores de 6 meses tienen resultados negativos o contradictorios cuando se los evalúa mediante los métodos serológicos convencionales, quizá debido al desarrollo

de complejos inmunes específicos que han sido documentados en la fase aguda de la enfermedad de Chagas. Además, se evidenció que los anticuerpos antitripanosoma de tipo IgM e IgG podrían ser absorbidos por las formas del parásito que circulan por el torrente sanguíneo. Así, en niños menores de seis meses, el diagnóstico de infección congénita se ha basado en pruebas parasitológicas, como la visualización directa del parásito en la sangre.

En este caso analizado, las pruebas serológicas realizadas en la sangre fetal informaron un aumento de la IgM total, pero fue negativo para anticuerpos de tipo IgM e IgG específicos, lo cual podría atribuirse a la inmadurez del sistema inmunitario, a la formación de complejos inmunobiológicos o a su absorción por las formas circulantes del parásito. La identificación de tripomastigotes en la capa leucocítica fetal resultó positiva, lo que indica que el mejor método de diagnóstico prenatal debe ser el parasitológico, como lo ha sido el caso de los niños con menos de seis meses de vida.

13 - Intervalos de Referencia para Niveles Plasmáticos de Fibronectina, Factor de Von Willebrand, Proteína S Libre y Antitrombina durante el Tercer Trimestre del Embarazo

Wickström K, Edelstam G, Löwbeer C y colaboradores

Department of Obstetrics and Gynecology, Karolinska Institute at Stockholm Söder Hospital; Department of Clinical Chemistry, Huddinge University Hospital; Department of Clinical Chemistry, Karolinska Institute and Karolinska Hospital, Estocolmo, Suecia

[Reference Intervals for Plasma Levels of Fibronectin, von Willebrand Factor, Free Protein S and Antithrombin during Third-Trimester Pregnancy]

Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation 64(1):31-40, 2004

Durante el embarazo normal se producen cambios notorios en el sistema de coagulación, según la determinación de diferentes parámetros como los valores de factor de Von Willebrand, fibronectina, proteína S libre y antitrombina.

El embarazo está asociado con cambios significativos en el sistema hemostático y se sabe que induce un estado procoagulatorio exagerado con incremento en los niveles de diversos factores de coagulación, así como descenso o falta de cambios en los inhibidores de este sistema. La actividad en el sistema fibrinolítico se halla reducida, principalmente a través de la inhibición incrementada de la activación de la fibrinólisis a través de los valores elevados de los inhibidores del activador del plasminógeno (PAI-1 y PAI-2). A pesar de esto, existe evidencia de que el equilibrio entre los sistemas fibrinolíticos y de la coagulación se encuentra preservado durante el embarazo normal y el parto.

En este estudio, de diseño longitudinal, el objetivo fue el análisis de los sistemas fibrinolítico y de la coagulación durante el embarazo normal y el parto, y el establecimiento de intervalos de referencia adecuados para algunos parámetros hemostáticos en estas pacientes.

Se recolectaron muestras de sangre durante las semanas 33, 36

y 39 del embarazo y entre 1 y 3 horas posparto de 153 mujeres de entre 19 y 41 años, con un valor medio de 30 años \pm 3 meses, las cuales realizaban una dieta con suplementos de hierro y que tuvieron al menos un embarazo previo no patológico. Las pacientes no tenían antecedentes de preeclampsia, hipertensión o abortos recurrentes. Cuatro eran asmáticas y realizaban inhalaciones de terbutalina a demanda; otra tenía hipotiroidismo y se encontraba en tratamiento de sustitución hormonal. Las restantes no recibían medicaciones. Ninguna tenía historia personal o familiar de trombosis ni consumía alcohol. Once pacientes fumaban durante el tercer trimestre (momento en el cual se obtuvieron las muestras de sangre): nueve consumían menos de 10 cigarrillos diarios y las otras dos, más de 10.

Las muestras de plasma se congelaron a -20°C hasta la determinación de los valores de antitrombina, factor de Von Willebrand (fVW), proteína S libre y fibronectina. Los valores de esta última se convirtieron a fibronectina en plasma con EDTA, empleando un factor de 1.16 (correspondiente a la dilución promedio del plasma colocado en los tubos con citrato de sodio), ya que la mayoría de los valores de referencia están basados en el plasma con EDTA.

Se utilizaron los ensayos comerciales de ELISA para la determinación de proteína S libre y fVW. Las variaciones intraensayo e interensayos estuvieron por debajo del 7% para el fVW y por debajo del 6% para la proteína S. La antitrombina se analizó con el ensayo antitrombina LR Coamatic. En un grupo de 73 personas de entre 20 y 60 años, los intervalos de referencia para la proteína S fueron $> 70\%$; para fVW, 65%–150%, y para antitrombina, 80%–120%. La fibronectina plasmática se analizó mediante un sistema de inmunoensayo.

Para comparar los resultados de diferentes puntos en el tiempo se utilizaron las pruebas pareadas de Wilcoxon, y para calcular los intervalos de referencia se determinaron los percentilos 2.5 y 97.5 mediante el empleo del método de distribución de la función empírica.

En comparación con los intervalos de referencia actuales basados en 73 individuos sanos (50% hombres y 50% mujeres no embarazadas de entre 20 y 60 años), se establecieron las siguientes diferencias:

Los valores del tercer trimestre para el fVW de 121%–260% (percentilos 2.5–97.5, valores medianos 180%–206%) fueron más elevados que los valores actuales de referencia. El fVW se incrementó en forma significativa desde la semana 33 a la 36 del embarazo ($p = 0.00010$) y continuó incrementándose en el período posparto luego de partos vaginales a valores entre 139% y 282% ($p = 0.0039$) en comparación con la semana 39 de embarazo.

Se halló una amplia distribución en el nivel plasmático para la fibronectina durante el embarazo, con valores comprendidos entre 0.08 y 0.94 g/l en las semanas 33 a 39 del embarazo (percentilos 2.5–97.5, valor mediano 0.28–0.34 g/l), en especial durante la semana 39, en comparación con los intervalos de referencia para los adultos (0.20–0.50 g/l). En el posparto, también se evidenció una distribución amplia (0.16–0.98 g/l). De acuerdo con los valores de referencia, se evidenció un incremento significativo durante las semanas 33 a 36 ($p = 0.00013$), y de la 36 a la 39 ($p = 0.000009$), con una caída leve, no significativa, luego del parto ($p = 0.35$).

Se evidenció un descenso pequeño pero significativo en la concentración de antitrombina desde la semana 33 a la 39 de gestación ($p = 0.0098$) pero no entre las semanas 33 a 36 o 36 a 39. Un descenso adicional y también significativo se observó en el posparto (valor de referencia para los adultos: 80%–120%).

Se demostró un descenso significativo, con valores entre 26% y 70% (percentilo 2.5–97.5, mediana 45.5%–51%) en comparación con el intervalo actual de referencia para los adultos de $> 70\%$ para los niveles de proteína S libre. Esta proteína fue marcadamente menor que la hallada en personas no embarazadas pero no se observó un descenso adicional significativo desde las semanas 33 a 36 ($p = 0.73$) o desde la 36 a 39 ($p = 0.70$) de edad gestacional. En el período posparto, los valores continuaron con un descenso significativo ($p = 0.016$) en

comparación con el hallado en la semana 39.

Los autores demostraron que se encontraron niveles incrementados de proteínas relacionadas con el sistema de la coagulación y con la fibronectina plasmática durante el tercer trimestre del embarazo y en el puerperio temprano.

El valor de fVW durante este período fue casi del doble de los valores de referencia actuales en personas no embarazadas, lo que concuerda con otros estudios. Su valor se halló aumentado en forma significativa desde las semanas 33 a 39 y también luego del alumbramiento, lo que puede atribuirse como una precaución de tipo fisiológica para disminuir al mínimo el sangrado durante el momento del parto. Así, el fVW contribuye al aumento en el riesgo de trombosis durante el embarazo y el puerperio.

Los niveles de fibronectina en plasma con EDTA permanecieron dentro de los valores normales de referencia descritos en pacientes no embarazadas, pero con una variación mucho mayor en la semana 39 de gestación y en el posparto. En este estudio se halló un incremento significativo durante el tercer trimestre del embarazo, desde las semanas 33 a 39, y una caída leve, no significativa, en el período posparto. Estudios previos mostraron resultados diversos, y no existe consenso en la actualidad acerca de cómo su nivel cambia durante el embarazo.

En esta investigación no se hallaron cambios significativos en los niveles de fibronectina 1 a 3 horas luego del parto en comparación con la semana 39. Debido a que la fibronectina se utiliza como marcadora de daño de las células endoteliales en la preeclampsia y ya que se informaron incrementos significativos en sus valores en pacientes con esta patología, valores adecuados durante el segundo y tercer trimestre del embarazo son cruciales para realizar diagnósticos correctos. Este estudio sugiere que los parámetros normales de referencia para esta determinación en el tercer trimestre del embarazo deberían elevarse de forma gradual. Al final de la gestación (39 semanas), deberían ser de entre 0.17 a 0.94 g/l, valores que son más altos que los informados previamente y con un espectro más amplio que los que se utilizan en la actualidad.

Esta investigación mostró que el valor de fibronectina se eleva durante el tercer trimestre del embarazo en mujeres embarazadas sanas y no hipertensas. En pacientes que desarrollan preeclampsia, su valor se encuentra elevado aun en un período más temprano del embarazo (menor a 20 semanas), pero también se constató que la elevación es más alta en mujeres con preeclampsia que en controles normotensos. Se deben realizar estudios con mayor cantidad de pacientes para encontrar valores de referencia confiables para edades gestacionales diferentes.

Los niveles de antitrombina permanecieron casi dentro de los intervalos actuales de referencia para pacientes no embarazadas, es decir, entre 80%–120%. Este intervalo para mujeres durante el tercer trimestre de su gestación y el posparto puede ser de alguna manera más amplio y más elevado que en el intervalo de referencia actual. La importancia de disponer de valores de referencia adecuados radica en que su valor se encuentra descendido en la coagulación intravascular diseminada y porque se utiliza en el monitoreo del desarrollo y del tratamiento de esta patología.

El nivel plasmático de la proteína S libre fue significativamente menor que los valores de referencia en ausencia de embarazo y que estuvieron de acuerdo con otros estudios publicados. Los valores bajos de esta proteína durante el embarazo y el posparto –es decir, actividad inhibitoria disminuida– son signos de un estado hipercoagulable durante el embarazo, lo que disminuye la pérdida de sangre durante el parto. Este estudio indica que el intervalo de referencia para esta proteína durante el tercer trimestre del embarazo debería estar por debajo del límite de 70% establecido en mujeres no embarazadas.

En resumen, en esta investigación se establecieron intervalos de referencia adecuados durante el embarazo normal y el posparto inmediato. Esto es importante para la comprensión de los cambios en el sistema de la coagulación que se producen durante el embarazo y remarcan la necesidad de establecer intervalos de referencia adecuados durante su curso.

14 - Uso de Anticonceptivos Orales de Tercera Generación y Factores de Riesgo Cardiovasculares

Döring A, Frölich M, Löwel H y Koenig W

Department of Internal Medicine VI, Clinical Pharmacology and Pharmacoepidemiology, University Hospital of Heidelberg, Heidelberg; Department of Internal Medicine II, University of Ulm Medical Centre, Ulm, Alemania

[Third Generation Oral Contraceptive Use and Cardiovascular Risk Factors]

Atherosclerosis 172(2):281-286, Feb 2004

Las mujeres que consumen anticonceptivos de tercera generación tienen mejor perfil lipídico pero riesgo menos favorable debido al incremento de la respuesta inflamatoria. Esto es más marcado en las mujeres fumadoras.

Alrededor de 1970 apareció la segunda generación de píldoras anticonceptivas orales (ACO), caracterizadas por el menor contenido de estradiol y nuevas generaciones de progestágenos (los de tipo norgestrel). En los años '80, salieron al mercado las píldoras de tercera generación, con bajo contenido de estrógenos y progestágenos de tipo gonano con baja androgenicidad (desogestrel y gestodene).

A partir de entonces algunos estudios sugirieron mayor riesgo de tromboembolismo en las usuarias de gestodene. Varias investigaciones epidemiológicas indican una fuerte asociación entre marcadores de inflamación y riesgo de enfermedad coronaria (EC). La terapia de reemplazo hormonal (TRH) se asocia con incremento de la respuesta inflamatoria, especialmente con aumentos del marcador de fase aguda proteína C reactiva (PCR). El objetivo de este estudio fue describir el perfil de riesgo cardiovascular, incluidos marcadores de inflamación, en usuarias de ACO de tercera generación (ACO3), en comparación con usuarias de productos más antiguos (ACOA) o no usuarias (noACO).

El proyecto de la Organización Mundial de la Salud *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease* (MONICA) fue diseñado para analizar tendencias en mortalidad cardiovascular, morbilidad y letalidad en un período de 10 años en poblaciones definidas. Para esto se requiere el control continuo de enfermedades cardiovasculares y evaluación periódica de factores de riesgo cardiovascular.

En Augsburg, Alemania, las participantes del MONICA constituyeron la cohorte del estudio MONICA/KORA. Este estudio se realizó en 1994-1995, en la forma de entrevistas estandarizadas y exámenes médicos. Fueron incluidas en el MONICA/KORA 841 mujeres de 25 a 44 años, usuarias de ACO. En 1994 existían en el mercado alemán 9 tipos de progestágenos: acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, desogestrel, linestrenol, noretindrona, acetato de noretindrona, norgestrel y levonorgestrel, gestodene y norgestimato. Los ACO de tercera generación son los que contienen desogestrel o gestodene.

Se tomaron muestras de sangre a las participantes para determinar los niveles de colesterol total (CT), colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (HDLc), colesterol asociado a lipoproteínas de baja densidad (LDLc), concentración de fibrinógeno y albúmina, recuento de glóbulos blancos (RGB) y niveles de PCR. Se midió la viscosidad plasmática (VP).

De las 254 mujeres, 54% consumían ACO de tercera generación (con desogestrel o gestodene). El segundo progestágeno utilizado era levonorgestrel (27%).

Los valores de CT y HDLc fueron superiores en las usuarias de

ACO de tercera generación, mientras que los niveles de LDLc fueron inferiores en este grupo. Entre las usuarias de ACO de tercera generación los valores de PCR, fibrinógeno y VP fueron más elevados.

Los grupos ACO3 y ACOA tuvieron diferencias significativas en los niveles de HDLc, fibrinógeno, VP y PCR. Todos los parámetros excepto LDLc y RGB fueron significativamente diferentes entre los grupos ACO3 y noACO. Entre los grupos ACOA y noACO hubo diferencias en HDLc y PCR. El fibrinógeno y la VP fueron similares entre noACO y ACOA. La PCR fue estadísticamente más elevada en los grupos ACO3 y ACOA que en el noACO, con valores levemente superiores en el grupo ACO3 respecto del ACOA.

Se analizó la interacción entre uso de ACO y tabaquismo, y sólo se encontró relación con niveles de VP en las fumadoras, así como de HDLc en las no fumadoras. En las mujeres no fumadoras no se vieron diferencias en la VP entre los tres grupos. Un patrón similar se observó cuando se analizó la asociación con fibrinógeno. Las mujeres fumadoras que consumen ACO de tercera generación mostraron los niveles más elevados de fibrinógeno. El tipo de ACO fueron predictores independientes de los niveles de PCR, con mayores valores en el grupo de tercera generación. El RGB fue fuertemente dependiente de tabaquismo, sin asociación con el tipo de ACO, se comprobaron también los valores más elevados en el grupo de tercera generación. La albúmina no mostró asociación con el tabaquismo y no se observó interacción entre tipo de ACO y tabaquismo.

Se vio que las fórmulas más antiguas de ACO aumentan el LDLc y disminuyen el HDLc más que las fórmulas nuevas. En contraste, los ACO de tercera generación aumentan las concentraciones de HDLc, como se puede observar en el presente estudio. Esto es más evidente aun en mujeres que consumen ACO de tercera generación, en las que la concentración de CT también es significativamente mayor, lo que se debe principalmente al aumento del HDLc.

Al analizar el tipo de ACO usado, con el tabaquismo, se vio que la asociación entre tipo de ACO y HDLc se limitaba a las mujeres no fumadoras.

Numerosos estudios indicaron que la presión arterial está moderadamente elevada en las usuarias de ACO, independientemente de su formulación. Los valores de presión arterial sistólica estaban en promedio 3 mm Hg por encima, y los de presión diastólica 2 mm Hg, en ambos grupos de usuarias de ACO en comparación con las no usuarias. No hubo diferencias entre los grupos ACO3 y ACOA.

Parece ser que en las mujeres que consumen ACO hay una tendencia procoagulatoria. Hay consenso general de que los efectos observados en el sistema hemostático disminuyen cuando se reduce el contenido de esteroides en las píldoras.

En análisis previos los autores demostraron mayores valores de PCR y VP en usuarias de ACO en comparación con las que no las usan. En este estudio se extendió el análisis y se comprobaron concentraciones significativamente más elevadas de PCR entre usuarias de ACO de tercera generación.

Sólo las mujeres del grupo ACO3 tuvieron valores VP elevados en relación con las noACO, si bien la diferencia fue pequeña, lo que no implica mayor riesgo aterotrombótico. El fibrinógeno es uno de los principales determinantes de VP, por lo que la asociación entre fibrinógeno y ACO es similar a la que existe entre VP y ACO. El RGB no muestra asociación con uso de ACO.

Todos los cambios metabólicos observados en las usuarias de ACO parecen ser reversibles con la interrupción del tratamiento. Los ACO de tercera generación, con bajo potencial de androgenicidad, no pueden contrarrestar la estimulación de la producción de proteínas hepáticas de los estrógenos, lo que produciría la elevación de PCR, fibrinógeno y VP. Los estudios prospectivos muestran mayor riesgo de infartos miocárdicos en las usuarias actuales de ACO, sin efectos a futuro; es decir que el antecedente de uso de ACO no se asocia con mayor riesgo. Esto sugiere que el efecto de los ACO se debería a la interacción protrombótica con el cigarrillo. Es decir que las mujeres fumadoras que consumen ACO de tercera generación son las que peor patrón de riesgo presentan respecto de los marcadores de inflamación.