

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Julio - Agosto 2017

Año MMXVII

753

ARTÍCULO ORIGINAL

Utilidad del test aptima en el diagnóstico de las lesiones precancerígenas del cérvix. Comparación de Aptima con otros test diagnósticos

Cano, M.P; Sáez, A; Romero, I; Bajo, J.M; Valero de Bernabé, J

Cloruro de decualinio para el tratamiento de la vaginosis bacteriana. Primeros resultados. Estudio prospectivo de 1 año

Lopez-Olmos, J

Comparación de regímenes de tratamiento para estimulación ovárica con FSH recombinante vs Gonadotrofina Menopáusica humana para IAH en mujeres mayores de 35 años

Klett Muñoz, P; Engels Calvo, V; Cuesta, R; San Frutos Llorente, L; Pérez Medina, T; Bajo Arenas, J.M

REVISIÓN DE CONJUNTO

Ultrasonidos en la valoración de la función endometrial en reproducción

Bajo, JM; Verdú, V

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Escudriñando vestigios médicos y ginecológicos en los arcanos edificios del Puerto de Santa María

Bajo Arenas JM

IN MEMORIAM

A Francisco Javier Haya Palazuelos

Bajo Arenas JM

CARTA AL DIRECTOR

Entre puertas

Barastegui, J





Responsabilidad
Civil Profesional

más de

20

AÑOS

*Asegurando
su Tranquilidad*

LLEVAMOS
MÁS DE
20 AÑOS
ASEGURANDO
EL EJERCICIO
PROFESIONAL DE
QUIENES EJERCEN
LA SANIDAD

En A.M.A. aseguramos su tranquilidad profesional

AHORA, INCLUIDO EN PÓLIZA SIN COSTE ALGUNO:

- ✓ AMPLIACIÓN DE GARANTÍA POR SUBSIDIO POR INHABILITACIÓN TEMPORAL EN CAPITAL Y TIEMPO
- ✓ DENTRO DE LA RC DE EXPLOTACIÓN, AÑADIMOS LA RC LOCATIVA
- ✓ ASESORAMIENTO JURÍDICO COMO TESTIGO PARA INFORMES Y DICTÁMENES
- ✓ ELABORACIÓN DE INFORMES PERICIALES



www.amaseguros.com
902 30 30 10 / 913 43 47 00

Síguenos en



y en nuestra APP



A.M.A. MADRID (Central)
Vía de los Poblados, 3. Edificio nº 4-A
Tel. 913 43 47 00
amacentral@amaseguros.com

A.M.A. MADRID (Villanueva)
Villanueva, 24
Tel. 914 31 06 43
villanueva@amaseguros.com

A.M.A. MADRID (Hilarión)
Hilarión Eslava, 50
Tel. 910 50 57 01
hilarion@amaseguros.com



Revista de Formación
Continuada. Fundada en 1936
por el Sr. F. García Sicilia y el
Dr. F. Luque Beltrán.
Es propiedad de los
profesores Bajo Arenas
y Cruz y Hermida.

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRIGIDA A:
Especialistas en Ginecología y Obstetricia

EDICIÓN PUBLICIDAD
91 639 59 65

INDEXADA EN:
IME, EMBASE/Excerpta Medica, Bibliomed,
Embase Alerts, Sedbase

SUSCRIPCIONES
91 639 59 65

CORRESPONDENCIA CIENTÍFICA:
Ignacio Zapardiel.
Unidad Ginecología Oncológica.
Hospital Universitario La Paz.
Paseo Castellana 261.
28046. Madrid.

TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

Profesionales	52,75€
Instituciones	81,49€
MIR y estudiantes	41,55€
IVA incluido. Precios validos para España	
Extranjero (sin IVA)	91,39€

Correl electrónico:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

PUBLICACIÓN AUTORIZADA
como soporte válido:
Ref. SVR núm 117-R-CM

Periodicidad:
6 números al año

ISSNO: 0040-8867

Disponible en Internet:
www.tokoginecologiapractica.com

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

J. Cruz y Hermida

DIRECTOR CIENTÍFICO

J.M. Bajo Arenas

EDITOR JEFE

I. Zapardiel Gutiérrez

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

F.J. Haya Palazuelos

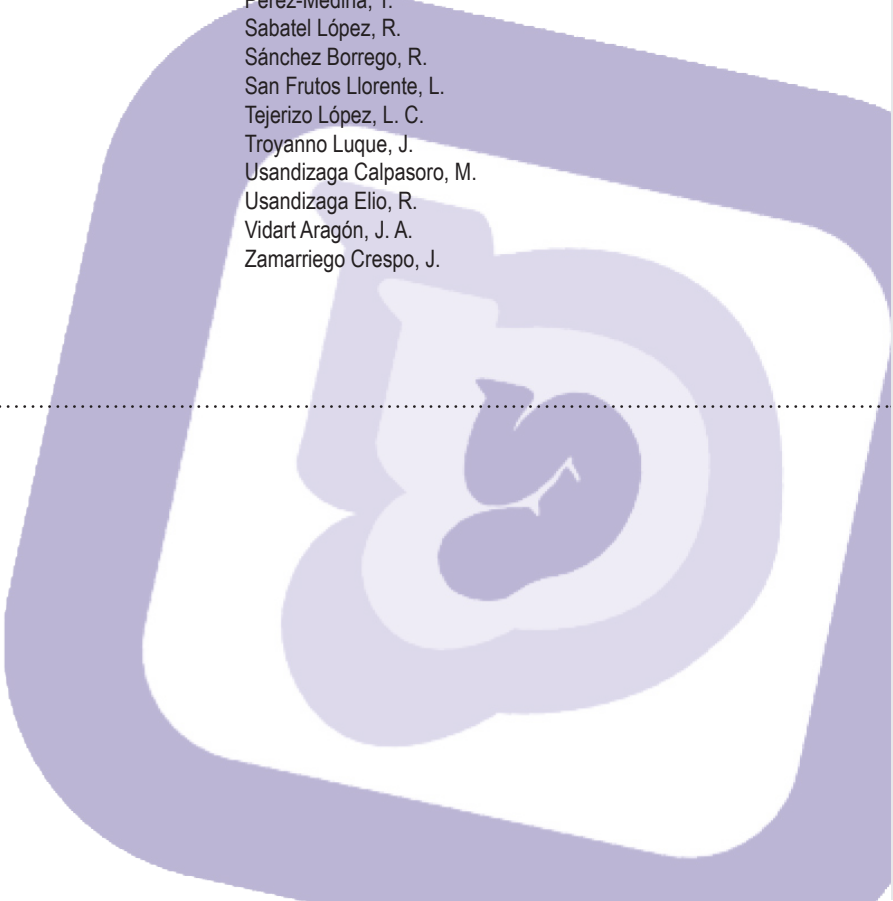
Juan Jose Escribano

Miguel Angel Huertas

COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.
Álvarez de los Heros, J.I.
Balagueró Lladó, L.
Barri Ragué, P. N.
Barrio Fernández, P. del
Becerro de Bengoa, C.
Bonilla Musoles, F.
Bruna Catalan, I.
Castelo-Branco, C.
Carrasco Rico, S.
Comino Delgado, R.
Cortés Bordoy, J.
Criado Enciso, F.
Cristóbal García, I.
Cuadros López, J.L.
Díaz Recasens, J.
Ezcurdia Gurpegui, M.
Espuña Pons, M.
Ferrer Barriendos, J.
Florido Navío, J.
Fuente Pérez, P. de la
Fuente Ciruela, P. de la
Fuente Valero, J. de la
García Hernández, J. A.

González González, A.
Hernández Aguado, J.J.
Huertas Fernández, M.A.
Lailla Vicens, J. M.
Lazon Lacruz, R.
López García, G.
Manzanera Bueno, G.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Montoya Videsa, L.
Novo Domínguez, A.
Palcios Gil-Antuñano, S.
Pérez - López, F. R.
Pérez-Medina, T.
Sabatel López, R.
Sánchez Borrego, R.
San Frutos Llorente, L.
Tejerizo López, L. C.
Troyanno Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Zamarriego Crespo, J.





SUMARIO

AÑO MMXVII ♦ JULIO - AGOSTO 2017 ♦ NÚMERO 753

ARTÍCULO ORIGINAL

- Utilidad del test aptima en el diagnóstico de las lesiones precancerígenas del cérvix. Comparación de Aptima con otros test diagnósticos
Cano, M.P; Sáez, A; Romero, I; Bajo, J.M; Valero de Bernabé, J 127
- Cloruro de decualinio para el tratamiento de la vaginosis bacteriana. Primeros resultados. Estudio prospectivo de 1 año
Lopez-Olmos, J 134
- Comparación de regímenes de tratamiento para estimulación ovárica con FSH recombinante vs Gonadotrofina Menopáusica humana para IAH en mujeres mayores de 35 años
Klett Muñoz, P; Engels Calvo, V; Cuesta, R; San Frutos Llorente, L; Pérez Medina, T; Bajo Arenas, J.M 140

REVISIÓN DE CONJUNTO

- Ultrasonidos en la valoración de la función endometrial en reproducción
Bajo, JM; Verdú, V 149

TRIBUNA HUMANÍSTICA

- Escudriñando vestigios médicos y ginecológicos en los arcanos edificios del Puerto de Santa María
Bajo Arenas JM 160

IN MEMORIAM

- A Francisco Javier Haya Palazuelos
Bajo Arenas JM 165

CARTA AL DIRECTOR

- Entre puertas
Barastegui, J 166



CONTENTS

MMXVII YEARS ♦ JULY - AUGUST 2017 ♦ NUMBER 753

ORIGINAL

- Utility of the APTIMA assay for the diagnosis of higher cervical intraepithelial neoplasia Comparison of APTIMA with other diagnostic test 127
Cano, M.P; Sáez, A; Romero, I; Bajo, J.M; Valero de Bernabé, J
- Dequalinium chloride for the treatment of bacterial vaginosis. First results. Prospective study of one year 134
Lopez-Olmos, J
- Comparison of regimes for controlled ovarian stimulation with FSHr vs HMG between IUI cycles in women over 35 years 140
Klett Muñoz, P; Engels Calvo, V; Cuesta, R; San Frutos Llorente, L; Pérez Medina, T; Bajo Arenas, J.M

REVISIÓN

- Sonografic evaluation of endometrial function in reproductive medicine 149
Bajo, JM; Verdú, V

TRIBUNA HUMANÍSTICA

- Scrutinizing medical and gynecological vestiges on arcades building of Port of St Maria 160
Bajo Arenas JM

IN MEMORIAM

- A Francisco Javier Haya Palazuelos 165
Bajo Arenas JM

CARTA AL DIRECTOR

- Between doors 166
Barastegui, J

Artículo Original

Utilidad del test aptima en el diagnóstico de las lesiones precancerígenas del cérvix. Comparación de Aptima con otros test diagnósticos

Utility of the APTIMA assay for the diagnosis of higher cervical intraepithelial neoplasia. Comparison of APTIMA with other diagnostic test

Cano, M.^{P1}; Sáez, A.¹; Romero, I.¹; Bajo, J.M.²; Valero de Bernabé, J.¹

(1) Hospital Santa Cristina

(2) Universidad Autónoma Madrid

RESUMEN

Objetivos: Este estudio pretende evaluar la utilidad del test APTIMA, que identifica mRNA E6/E7 de 14 tipos de virus del papiloma humano de alto riesgo (HPV-AR), para el diagnóstico de neoplasias intraepiteliales cervicales (CIN) grado 2 o peor, así como comparar la sensibilidad de dicho test con otros test diagnósticos.

Material y métodos: Un total de 203 pacientes, referidas a colposcopia por presentar una citología anómala o un test positivo para HPV-AR, fueron evaluadas con APTIMA, Hybrid Capture (HC2), Cobas 4800, Linear Array y tinción inmunohistoquímica p16INK4a.

Resultados: Se calculó la sensibilidad para todos los test teniendo como endpoint CIN2+ y CIN3+, encontrando cifras de sensibilidad superiores al 90% para todos ellos. La sensibilidad para APTIMA fue 92.80% y 92.94% para CIN2+ y CIN3+ respectivamente ($p<0.0001$), la de HC2 96.80% y 95.29% ($p<0.0001$), la de Cobas 4800 96.00% y 95.29% ($p=0.011$), la de Linear Array 98.40% y 97.65% ($p=0.007$) y la de p16INK4a 95.90% y 96.39% ($p<0.0001$).

El test APTIMA y la tinción inmunohistoquímica

p16INK4a presentaron los mejores valores de especificidad, 35.90% y 47.94%, respectivamente ($p<0.0001$).

Conclusión: APTIMA tiene una sensibilidad similar a otros test diagnósticos para la detección de CIN2+, por lo que podría ser un test útil para el screening del cáncer de cérvix.

Palabras clave: APTIMA. mRNA HPV. Virus Papiloma Humano. Neoplasia intraepitelial cervical.

ABSTRACT

Objectives: The aim of this study is to evaluate the utility of the APTIMA assay, which identifies E6/E7 mRNA of 14 types of high-risk human papillomavirus (HR-HPV), for the diagnosis of grade 2 or higher cervical intraepithelial neoplasia (CIN), and to compare the sensitivity of this test with other diagnostic tests.

Methods: A total of 203 patients, referred for a colposcopy due to an abnormal cytology or a positive test for HR-HPV, were evaluated with the APTIMA, Hybrid Capture (HC2), cobas 4800, Linear Array and p16INK4a immunohistochemical staining assays.

Results: Sensitivity was calculated for all the tests, using CIN2+ and CIN3+ as endpoints, with sensitivity values above 90% observed for all the diagnostic tests. The sensitivity for APTIMA was 92.80% and 92.94% for CIN2+ and CIN3+ respectively ($p<0.0001$), for HC2 96.80% and 95.29% ($p<0.0001$), for cobas 4800 96.00% and 95.29% ($p=0.011$), for Linear Array 98.40% and 97.65% ($p=0.007$) and for p16INK4a immunohistochemical staining 95.90%

CORRESPONDENCIA:

María Pilar Cano Facenda

Hospital Universitario Santa Cristina,
C/Maestro Amadeo Vives 2, 28009, Madrid
mapicano@hotmail.com

and 96.39% ($p < 0.0001$).

The APTIMA assay and the p16INK4a immunohistochemical staining had the best specificity values, 35.90% and 47.94% respectively ($p < 0.0001$).

Conclusion: APTIMA has a sensitivity similar to that of other diagnostic tests for the detection of CIN2+, which is why it could be a useful test for cervical cancer screening.

Key Words: APTIMA. mRNA HPV. Human Papillomavirus. Cervical intraepithelial neoplasia.

INTRODUCCIÓN

Los programas de screening del cáncer de cérvix han reducido la incidencia y mortalidad del cáncer de cuello uterino en aquellos países en los que se han implantado [1].

A pesar de ello, el cáncer de cérvix representa a nivel mundial el segundo más frecuente, y la tercera causa de mortalidad por cáncer entre las mujeres [2].

El papel etiológico de genotipos de HPV de alto riesgo en el desarrollo de lesiones preinvasivas e invasivas ha sido demostrado en estudios clínicos, epidemiológicos y virológicos [3,4,5,6].

Los primeros test de HPV aprobados por la FDA se basaban en la captura de híbridos DNA-RNA. El test HC2 (Quiagen) [7] es el método de detección de HPV-AR más utilizado a nivel mundial. Ensayos randomizados y revisiones sistemáticas han demostrado una mayor sensibilidad frente a la citología [8,9]. Posteriormente se han aprobado otros test basados en la detección de DNA como el test Cobas 4800 (Roche) o el test Linear Array.

Sin embargo los test basados en DNA tienen una baja especificidad debido a la frecuencia elevada y carácter mayoritariamente transitorio de las infecciones por HPV. Por este motivo se han desarrollado nuevas técnicas que pretenden mejorar la especificidad de los test de DNA e identificar mejor a las mujeres con mayor riesgo de desarrollar enfermedad.

Dado que el proceso oncogénico en el cáncer de cérvix es iniciado y mediado por las oncoproteínas E6 y E7, que están presentes en la práctica totalidad de los carcinomas [10,11], la cuantificación del mRNA de E6 y E7 permite identificar células con potencial real de transformación. Una revisión sistemática sobre los test mRNA concluyó que la detección de mRNA tiene una sensibilidad similar a los test DNA pero con una mayor especificidad [12].

El test APTIMA HPV detecta mRNA de las oncoproteínas E6 y E7 de 14 tipos de HPV de alto riesgo. Diferentes estudios han demostrado que presenta

una sensibilidad similar a HC2, pero con una mejor especificidad para la detección de CIN2+ y CIN3+ [13,14,15].

El objetivo de este estudio es evaluar la utilidad de APTIMA para el diagnóstico de CIN2+/CIN3+ y compararlo con otros test diagnósticos (HC2, Cobas 4800, Linear Array y tinción inmunohistoquímica p16INK4a).

MATERIAL Y MÉTODOS

Descripción del estudio

Se han incluido 203 pacientes intervenidas en la Unidad de Patología Cervical, por presentar una posible lesión intraepitelial cervical (CIN).

En todos los casos se realizó, previo a la cirugía, un estudio diagnóstico que incluyó tres test de DNA (HC2, Cobas 4800 y Linear Array), un test basado en mRNA E6/E7 (APTIMA), un estudio colposcópico y biopsia diagnóstica, y un estudio histológico con tinción inmunohistoquímica p16/Ki67.

Hybrid Capture 2

El test Digene HC2 High-Risk HPV DNA Test detecta 13 tipos de HPV de alto riesgo.

Utiliza una técnica basada en la amplificación de la señal del híbrido RNA-DNA.

Se ha utilizado un ratio de 1 unidad relativa de luz como límite para positividad, por su buen balance sensibilidad/especificidad [16].

PCR Cobas 4800

El Cobas 4800 Human Papillomavirus (HPV) Test identifica la presencia de 14 tipos de HPV de alto riesgo. Se trata de una técnica de amplificación de DNA mediante PCR e hibridación de ácidos nucleicos.

PCR Linear Array

El test Linear Array HPV Genotyping Test detecta 37 genotipos de HPV, de alto y bajo riesgo. Utiliza la amplificación del DNA diana mediante técnica de PCR.

APTIMA HPV Assay

El test APTIMA® HPV Assay-Targeting E6/E7 mRNA (HOLOGIC GEN-PROBE) realiza una amplificación in vitro de ácidos nucleicos para detectar RNA mensajero (mRNA) viral que codifica para las oncoproteínas E6 y E7 de 14 tipos de HPV de alto riesgo oncogénico.

Tinción inmunohistoquímica p16INK4a

Todas las muestras histológicas fueron procesadas con el método de Hematoxilina-Eosina y mediante la tinción inmunohistoquímica p16INK4a.

Análisis Estadístico

Se ha realizado un análisis descriptivo tomando medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas.

Proporciones y frecuencias o intervalos de confianza al 95% se muestran para variables cualitativas.

Para la comparación de proporciones se realizó el test chi-cuadrado o el test de exacto de Fisher.

Para analizar la utilidad de los test diagnósticos se ha estimado sensibilidad, especificidad e intervalo de confianza al 95% para todas ellas.

Se consideran valores estadísticamente significativos $p \leq 0.05$. El análisis estadístico se ha realizado con Stata v.13.

RESULTADOS

Hallazgos citológicos-histológicos

Se han incluido un total de 203 mujeres, con una edad media de 35 años.

De ellas el 9,4% tenía una citología negativa para malignidad, 9,4% ASCUS, 35,1% LSIL y 46% HSIL.

Los hallazgos citológicos se han clasificado en: Negativo para malignidad (9,41%), lesiones de bajo grado (44,55%) y lesiones de alto grado (46,04%).

En cuanto a la histología, en un 0,9%, no se encontró lesión. En el 34,48% el resultado fue CIN 1, en el 19,7% CIN 2, y en el 40,8% CIN 3. Dos pacientes (0,9%) presentaron un cáncer de cérvix.

Para el análisis estadístico se han establecido las siguientes categorías: Negativo para malignidad (3,94%), lesiones <CIN2 (34,48%), y lesiones $\geq$ CIN2 o CIN2+ (61,58%). Las lesiones $\geq$ CIN3 o CIN3+ supusieron el 41,87%.

Para este estudio se han utilizado dos "end point"; CIN 2+ y CIN 3+. Éste último se considera más fiable, debido a que parte de las lesiones CIN 2 son transitorias, susceptibles de regresar espontáneamente, y se trata de un diagnóstico histológico con pobre reproducibilidad, a nivel interobservador e intraobservador [17].

Distribución de tipos virales

La distribución de los tipos virales encontrados es el que se muestra en la tabla 1.

Si atendemos a la histología de las lesiones la distribución sería como se refleja en la tabla 2.

HPV 6: 10 casos (4,92%)	HPV 59: 20 casos (9,85%)
HPV 11: 1 caso (0,49%)	HPV 61: 11 casos (5,42%)
HPV 16: 76 casos (37,44%)	HPV 62: 15 casos (7,39%)
HPV 18: 18 casos (8,86%)	HPV 64: 0 casos (0%)
HPV 26: 2 casos (0,98%)	HPV 66: 24 casos (11,82%)
HPV 31: 31 casos (15,27%)	HPV 67: 7 casos (3,45%)
HPV 33: 16 casos (7,88%)	HPV 68: 4 casos (1,97%)
HPV 35: 17 casos (8,37%)	HPV 69: 0 casos (0%)
HPV 39: 11 casos (5,42%)	HPV 70: 2 casos (0,98%)
HPV 40: 2 casos (0,98%)	HPV 71: 3 casos (1,48%)
HPV 42: 17 casos (8,37%)	HPV 72: 0 casos (0%)
HPV 45: 9 casos (4,43%)	HPV 73: 19 casos (9,36%)
HPV 51: 17 casos (8,37%)	HPV 81: 5 casos (2,46%)
HPV 52: 13 casos (6,40%)	HPV 82: 6 casos (2,95%)
HPV 53: 18 casos (8,86%)	HPV 83: 8 casos (3,94%)
HPV 54: 7 casos (3,45%)	HPV 84: 17 casos (8,37%)
HPV 55: 5 casos (2,46%)	HPV IS39: 0 casos (0%)
HPV 56: 11 casos (5,42%)	HPV CP6108: 10 casos (4,92%)
HPV 58: 18 casos (8,86%)	

Tabla 1. Distribución de los tipos de HPV de alto y bajo riesgo

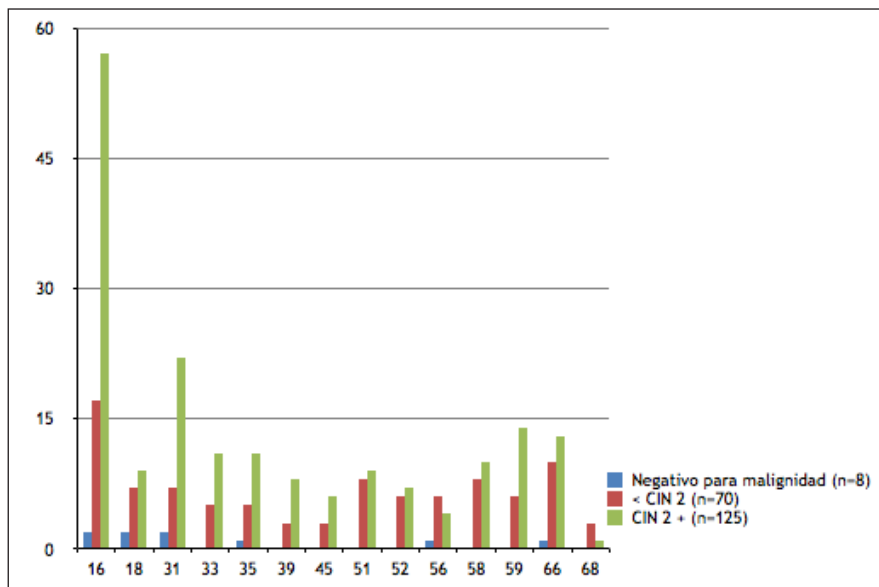


Tabla 2: Distribución de los tipos de HPV de alto riesgo según histología

Resultados de los test de detección de HPV y tinción inmunohistoquímica p16INK4a

Previamente a la cirugía, 185 pacientes (91,13%) tuvieron un test positivo para HC2, y 186 (91,63%) para cobas 4800.

Linear Array detectó al menos un tipo de virus en el 94,58%.

En cuanto a la tinción p16INK4a, en el 16,9% fue negativa, en el 3,6% focal o dudosa, y en el 79,48% positiva difusa. En el 81,8% de los casos se obtuvo resultado positivo para APTIMA.

Los resultados obtenidos con APTIMA han sido comparados con los del resto de los test diagnósticos. En la tabla 3 se muestran dichos datos comparativos.

Test	Resultado	APTIMA + % (n)	APTIMA - % (n)	p
HC2	Positivo	89,19 (165)	10,81 (20)	<0,0001
	Negativo	5,56 (1)	94,44 (17)	
Cobas 4800	Positivo	88,71 (165)	11,29 (21)	<0,0001
	Negativo	5,88 (1)	94,12 (16)	
Linear Array	Positivo	86,46 (166)	13,54 (26)	<0,0001
	Negativo	0,00 (0)	100 (11)	
Linear Array (14 tipos HPV)	Positivo	90,11 (164)	9,89 (18)	<0,0001
	Negativo	9,52 (2)	90,48 (19)	
p16INK4a	Positivo	90,97 (141)	9,03 (14)	<0,0001
	Negativo	50,0 (20)	50,0 (20)	

Tabla 3. Relaciones entre test APTIMA y los test HC2, cobas 4800, Linear Array y tinción p16INK4a

Resultados para Hybrid Capture 2

La sensibilidad (S) para CIN2+ fue del 96,8 (IC 95% [93,31-100,0]) y la especificidad (E) de 17,95 (IC 95% [8,79-27,11]).

Para CIN3+ la sensibilidad es del 95,29 (IC [90,20-100] y la especificidad del 11,86 (IC [5,61-18,12])).

Resultados para tinción p16INK4a

Para este test se obtuvo una sensibilidad del 95,90 [91,97-99,83], con una especificidad de 47,94 [35,80-60,09].

Para CIN3 los valores fueron S=96,39 [91,77-100,0]; E=33,04 [23,88-42,19].

Resultados para Cobas 4800

La sensibilidad fue del 96,0 [92,16-99,84] y la especificidad 15,38 [6,74-24,03].

Para CIN3+ los datos son los siguientes: S=95,29 [90,20-100,0]; E=11,02 [4,94-17,09].

Resultados para Linear Array

La sensibilidad de este test para CIN2+ es de 98,4 [95,80-100,0], y la especificidad de 11,54 [3,81-19,27].

Y para CIN3+: S=97,65 [93,84-100,0]; E=7,63 [2,41-12,84].

Resultados para APTIMA

La sensibilidad fue del 92,80 [87,87-97,73] y la especificidad del 35,90 [24,61-47,18] para CIN2+.

Para CIN3+, se obtuvieron una S del 92,94 [86,91-98,97] y una E del 26,27 [17,91-34,64].

Variable	Resultado	Lesión % (n)				p (CIN2+/ CIN3+)*
		Negativa n=8	<CIN2 n=70	CIN2+ n=125	CIN3+ n=85	
HC2	Positivo	87,50 (7)	81,43 (57)	96,80 (121)	95,29 (81)	<0,0001 0,086
	Negativo	12,5 (1)	18,57 (13)	3,20 (4)	4,71 (4)	
Cobas 4800	Positivo	87,50 (7)	84,29 (59)	96,00 (120)	95,29 (81)	0,011 0,129
	Negativo	12,50 (1)	15,71 (11)	4,00 (5)	4,71 (4)	
Linear Array	Positivo	87,50 (7)	88,57 (62)	98,40 (123)	97,65 (83)	0,007 0,125
	Negativo	12,50 (1)	11,43 (8)	1,60 (2)	2,35 (2)	
APTIMA	Positivo	75,00 (6)	62,86 (44)	92,80 (116)	92,94 (79)	<0,0001 <0,0001
	Negativo	25,00 (2)	37,14 (26)	7,20 (9)	7,06 (6)	
p16INK4a	Positivo	37,50 (3)	53,85 (35)	95,90 (117)	96,39 (80)	<0,0001 <0,0001
	Negativo	62,50 (5)	46,15 (30)	4,10 (5)	3,61 (3)	

Tabla 4. Resultados de HC2, cobas 4800, Linear Array, APTIMA y p16INK4a en función de los hallazgos histológicos

En la tabla 4 se muestran los resultados de los test según los hallazgos histológicos. Para cada uno de los test se muestra el porcentaje de positividad según el hallazgo histológico.

DISCUSIÓN

Para este estudio se ha escogido una población susceptible de presentar una lesión precursora o cáncer de cérvix uterino, lo que permite tener una mayor casuística de CIN2+ y por tanto poder calcular la sensibilidad relativa de los diferentes test.

Por el contrario el escenario ideal para el cálculo de la especificidad relativa sería la población de screening, mayoritariamente sin lesiones cervicales.

Este razonamiento es similar al planteado por Ratnam [18]. Otros estudios que también han incluido como población de estudio a pacientes referidas a colposcopia por el hallazgo de una citología anómala, son Szarewski [15,19], Waldstrom [20], Stoler [21], Arbyn [22] o Mesher [23]. Otros estudios han elegido la población general como objeto de estudio con la finalidad de realizar estudios de screening poblacional, como el de Cuzick [24] o el estudio FASE de Monsonogo [25,26].

Los datos de sensibilidad de nuestro trabajo para la detección de CIN2+ y de CIN3+ respectivamente fueron: HC2 96,80% y 95,29%, cobas 4800 96,0% y 95,29%, Linear Array 98,4% y 97,65%, APTIMA 92,80% y 92,94%, y tinción p16INK4a 95,9% y 96,39%.

Estos valores son similares a los descritos por otros autores.

Los datos de especificidad también han sido calculados. Los test APTIMA y la tinción p16INK4a fueron los que presentaron una especificidad claramente superior al resto (35,90% para APTIMA y 47,94% para tinción p16INK4a para CIN2+), en consonancia con las conclusiones de otros autores.

Dockter comparó los test APTIMA y HC2, encontrando una sensibilidad y especificidad clínicas de 91% y 55% para APTIMA, y 95% y 47% para el test HC2 para detectar CIN2+ [14]. Al igual que en nuestro trabajo encontraron una sensibilidad similar para ambos test, pero una mejor especificidad para APTIMA.

Szarewski [15] comparó la sensibilidad y especificidad de siete técnicas para la detección de CIN2+/CIN3+ (HC2, Amplicor, PreTect HPV-Proofer, APTIMA, Linear Array, Clinical-Arrays y CINtec p16INK4a). Encontraron similar sensibilidad para todos. APTIMA fue el que mostró una mejor especificidad.

Ruifang Wu, en su estudio "The Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I", en un contexto de screening, obtuvo unos resultados de sensibilidad para HC2 y APTIMA de

88,9% y 100% respectivamente, así como unos valores de especificidad de 84,5% y 91,2% respectivamente [27].

Ratnam [18] comparó APTIMA y HC2 en un grupo de mujeres que habían sido remitidas a colposcopia y en otro grupo de mujeres como parte del cribado rutinario. La sensibilidad y especificidad de APTIMA fue 96,3% y 43,2% respectivamente para el primer grupo de mujeres, y 100% y 88,3% para el segundo grupo (donde sólo hubo 7 casos de CIN 2+). Las diferencias encontradas en los datos de sensibilidad y especificidad para uno u otro grupo de mujeres recalcan la influencia del tipo de población escogida en los resultados obtenidos.

El trabajo de Clad [28] incluyó pacientes con alteración citológica y comparó los test HC2 y APTIMA. La sensibilidad de APTIMA para la detección de CIN 2+ y CIN 3+ fue 91,7% y 98,2% respectivamente. La especificidad para CIN 2+ y CIN 3+ fue 75,0% y 56,3%.

"The FASE study" (French APTIMA screening evaluation), publicado por Monsonogo [25,26], es un estudio multicéntrico dentro de un contexto de cribado. La sensibilidad de APTIMA y HC2 para la detección de CIN2+ fue 92,0% y 96,7% respectivamente.

Otro de los estudios con APTIMA como método de screening fue el de Cuzick [24]. Comparó seis técnicas diagnósticas.

Los datos de sensibilidad y especificidad fueron cercanos al 100% para CIN3+ en el caso de cobas, HC2 y APTIMA.

CONCLUSIONES

En este trabajo los test Hybrid Capture 2, Cobas 4800, Linear Array y APTIMA presentaron una alta sensibilidad para el diagnóstico de las lesiones CIN2+, lo que sugiere la utilidad de todos ellos para el screening del cáncer de cérvix.

APTIMA presentó mejor especificidad que Hybrid Capture 2, Cobas 4800 y Linear Array. En nuestra serie, APTIMA y la tinción inmunohistoquímica p16INK4a fueron las técnicas con mejor especificidad.

Los datos obtenidos confirmarían la eficacia diagnóstica del test APTIMA y la utilidad de dicho test en el screening del cáncer de cérvix, sólo o en combinación con la citología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horner MJ, Ries LAG, Krapcho M. SEER Cancer Statistics Review 1975-2006. National Cancer Institute. 2009.
2. World Health Organization International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN database 2002. CANCER Mondial. 2002.

3. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189 (1):12-19.
4. Zur Hausen H. Papillomaviruses and cancer: from basics studies to clinical application. *Nat Rev Cancer.* 2002;2(5):342-350.
5. Bosch FX, de Sanjose S. Chapter 1: human papillomavirus and cervical cáncer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;31:3-13.
6. Muñoz N, BoschFX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsagué X, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ. International Agency for Research on Cancer Multicenter Cervical Cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med.* 2003;348(6):518-527.
7. Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Arnold K, Marchesi F, Capocaccia R, et al. EURO CARE-4. Survival of cáncer pacientes diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer.* 2009;45:931-91.
8. Verdecchia A, Guzzinati S, Francisci S, De Angelis R, Bray F, Allemani C, et al. Survival trends in European cancer patients diagnosed from 1988 to 1999. *Eur j Cancer* 2009;45:1042-66.
9. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Meijer CJ, Muñoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol.* 1999;189 (1):12-19.
10. Nakagawa S, Yoshikawa H, Yasugi T, Kimura M, Kawana K, Matsumoto K, et al. Ubiquitous presence of E6 and E7 transcripts in human papillomavirus-positive cervical carcinomas regardless of its type. *J Med Virol.* 2000;62(2):251-8.
11. Kraus I, Molden T, Holm R, Lie AK, Karlsen F, Kristensen GB, et al. Presence of E6 and E7 mRNA from human papillomavirus types 16, 18, 31, 33 and 45 in the majority of cervical carcinomas. *J Clin Microbiol.* 2006;44(4):1310-7.
12. Varela Lema L, Queiro Verdes T. Detección de los oncogenes E6/E7 para el diagnóstico precoz de cáncer de cuello de útero. Santiago de Compostela: Consellería de Sanidade, Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t; 2010. Serie Avaliación de Tecnoloxías. Consultas técnicas: CT2010/01.
13. Castle PE, Dockter J, Giachetti C, García F, et al. A cross-sectional Study of a Prototype Carcinogenic Human Papillomavirus E6/E7 Messenger RNA Assay for Detection of Cervical Precancer and Cancer. *Clin Cancer Res.* 2007;13:2599-2605.
14. Dockter J, Schroder A, Hill C, Guzinski L, Monsonego J, Giachetti C. Clinical performance of the APTIMA HPV Assay for the detection of high-risk HPV and high-grade cervical lesions. *J CLin Virol.* 2009;45:55-61.
15. Szarewski A, Laurence A, Cadman L, Austin J, Ho L, et al. Comparison of Predictors for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with Abnormal Smears. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(11):3033-42.
16. Rijkaart DC, Coupe VM, van Kemenade FJ, Heideman DA, Hasselink AT, Verweij W, et al. Comparison of hybrid capture 2 testing at different thresholds with cytology as primary cervical screening test. *Br J Cancer.* 2010;103:939-46.
17. Carreon JD, Sherman ME, Guillen D et al. CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. *Int J Gynecol Pathol.* 2007;26:441-6.
18. Ratnam S, Coutlee F, Fontaine D, Bentley J, Escott N, et al. Aptima HPV E6/E7 mRNA Test is as sensitive as Hybrid Capture 2 Assay but more specific at detecting cervical precancer and cancer. *J Clin Microbiol.* 2011;49:557-564.
19. Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Adhdow-Barr L, et al. Comparison of Seven Test for High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women with Abnormal Smears: the Predictors 2 Study. *J Clin Microbiol.* 2012;50:1867-1873.
20. Waldstrom M, Ornskov D. Comparison of the clinical performance of an HPV mRNA test and an HPV DNA test in triage of atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US). *Cytopathology.* 2010;23:389-395.
21. Stoler MH, Thomas C, Wright Jr MD, Cuzick J, et al. APTIMA HPV assay performance in women with atypical squamous cells of undetermined significance cytology results. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:144.e1-8.
22. Arbyn M, Roelens J, Cuschieri K, Cuzick J, Szarewski A, Ratnam S, et al. The APTIMA HPV assay versus the Hybrid Capture 2 test in triage with ASC-US or LSIL cervical cytology: A meta-analysis of the diagnostic accuracy. *Int J Cancer.* 2013;132:101-108.

23. Mesher D, Szarewski A, Cadman L, Austin J, Ashdown-Barr L et al. Comparison of human Papillomavirus testing strategies for triage of women referred with low-grade cytological abnormalities. *European Journal of Cancer*. 2013;49:2179-2186.
24. Cuzick J, Cadman L, Mesher D, Austin J, Ashdown-Barr L, Ho L, et al. Comparing the performance of six human Papillomavirus test in a screening population. *British Journal of Cancer*. 2013;8:908-913.
25. Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat JC, et al. Evaluation of oncogenic human Papillomavirus RNA and DNA test with liquid-based cytology in primary cervical cancer screening: the FASE study. *Int J Cancer*. 2011;129:691-701.
26. Monsonego J, Hudgens MG, Zerat L, Zerat JC et al. Risk assessment and clinical impact of liquid-based cytology, oncogenic human Papillomavirus (HPV) DNA and mRNA testing in primary cervical cancer screening (The FASE Study). *Gynecologic Oncology*. 2012;125:175-180.
27. Wu R, Belinson SE, Du H, Na W, et al. Human Papillomavirus Messenger RNA Assay for Cervical Cancer Screening, The Shenzhen Cervical Cancer Screening Trial I. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;8:1411-14.
28. Clad A, Reuschenbach M, Weinschenk J, et al. Performance of the Aptima High-Risk Human Papillomavirus mRNA Assay in a Referral Population in Comparison with Hybrid Capture 2 and Cytology. *J Clin Microbiol*. 2011;49(3):1071-1076.
29. Cuschieri K, Whitley M, Cubie H. Human Papillomavirus type specific DNA and RNA persistence: implications for cervical disease progression and monitoring. *J Med Virol*. 2004;73:65-70.

Artículo Original

Cloruro de decualinio para el tratamiento de la vaginosis bacteriana. Primeros resultados. Estudio prospectivo de 1 año

Dequalinium chloride for the treatment of bacterial vaginosis. First results. Prospective study of one year

López-Olmos, J

Unidad de GINECOLOGIA (Dr. LOPEZ-OLMOS). Centro de Especialidades de Monteolivete (VALENCIA).

RESUMEN

Objetivo: Estudio prospectivo de 1 año, de tratamiento de la Vaginosis Bacteriana con cloruro de decualinio, en 154 mujeres.

Diseño: Las mujeres diagnosticadas de Vaginosis Bacteriana clínicamente (leucorrea maloliente y prurito) y/o citología líquida sugestiva de vaginosis, fueron tratadas con cloruro de decualinio, 1 comprimido vaginal / noche durante 6 días. Al mes del tratamiento practicamos cultivo microbiológico.

Resultados: Las mujeres eran de 17-62 años (media, 37,61 años), La paridad media fue 1,09. Eran nuligestas 50 casos (32,46%). Tenían antecedentes de VPH (virus del papiloma) en 9,74%, y de VB (vaginosis bacteriana) en 5,19%. No utilizaban ningún método contraceptivo en 58,44%. Presentaban leucorrea en 14,28% y prurito en 11,30%. Practicaban sexo oral (cunnilingus) en 43,5%, sexo anal en 11,68% y tenían parejas múltiples simultáneas en 3,89%. Eran fumadoras en 42,20%.

No acudieron al control del mes, 45 casos (29,22%). Sobre 109 cultivos, 37 fueron negativos (33,94%). El 66,05% fueron positivos (72 casos) y de ellos en 57 había

Gardnerella vaginalis.

Conclusiones: se pierde el 30% de las pacientes en el seguimiento.

Al mes del tratamiento hay cultivo positivo en 66%.

Los resultados no son satisfactorios.

Palabras clave: Vaginosis Bacteriana, Cloruro de decualinio, Cultivo microbiológico, *Gardnerella vaginalis*

ABSTRACT

Objective: Prospective study of 1 year for the treatment of bacterial vaginosis with dequalinium chloride in 154 women.

Design: The women diagnosed of bacterial vaginosis clinically (malodorous leucorrhea and pruritus) and / or suggestive liquid cytology of vaginosis , were treated with dequalinium chloride, 1 comp/ night for 6 days. We performed microbiologic culture at one month.

Results: The women are of 17-62 years (mean, 37,61 years). The mean parity was 1,09. There were nulligravides in 50 cases (32,46 %). They are HPV (Human papillomavirus) antecedent in 9,74%, and BV (bacterial vaginosis) antecedent in 5,19%.. No contraceptive method they used in 58,44 %. They presented leucorrhea in 14,28% and pruritus in 11,30 %. They practiced oral sex (cunnilingus) in 43,5 % , and anal sex in 11,68%, and they are simultaneous sexual partners in 3,89%. They are smokers in 42,20 %.

45 cases (29,22%) avoided the culture of control. Over 109 cultures, 37 there were negative (33,94%). The 66,05% of cultures there were positives (72 cases) and of them 57

CORRESPONDENCIA:

López-Olmos, J

Avda. Navarro Reverter, 4 – 13ª
46004- VALENCIA
607213220
jlopezo@sego.es

cases there were positives for *Gardnerella vaginalis*.

Conclusions :

1. The lost of follow-up is 30% of patients.
2. At one month of treatment the positive cultures is 66%.
3. The results are not satisfactory.

Keywords; Bacterial Vaginosis, Dequalinium chloride, Microbiologic culture, *Gardnerella vaginalis*

INTRODUCCION

La vagina tiene una colección de microbios diversos, en relación al medio ácido ambiente. El ecosistema está dominado por los lactobacilos, sin vaginosis bacteriana (VB). Con VB, hay un aumento de la diversidad de especies (1). Con métodos moleculares (RCP, reacción en cadena de la polimerasa, PCR en inglés), se ven más anaerobios.

La microbiota es muy dinámica , pero hay cambios dramáticos en la composición y concentraciones, en respuesta a numerosos factores endógenos y exógenos. Los factores son:

- actividad sexual
- bacterias preexistentes
- factores inmunitarios del huésped
- estado hormonal – contracepción
- factores fisiológicos – menstruación
- productos intravaginales: duchas, lubricantes
- medicamentos – antibióticos

La actividad sexual introduce microbios exógenos, por la proximidad del ano al introito vaginal, se introducen gérmenes rectales. El pH fluctúa según el estado del huésped. Se debate si la VB es una ITS (infección de transmisión sexual). Con VB hay siempre presente *Gardnerella vaginalis* (Gv), junto a anaerobios. Y en 70% de mujeres sin VB, también la hay , por lo que su detección tiene poca especificidad.

Con VB hay gran ocurrencia y concentración de variedades bacterianas. La *Gardnerella vaginalis* desarrolla un biofilm adherente específico, este es el principal hecho en la VB (2), el biofilm de la Gv junto a otras bacterias, como *Atopobium*, *Bacteroides* y *Veillonella*. Hay un incremento de 100 a 1000 veces de bacterias anaerobias comensales con una concentración de 1011 bacterias / ml.

En Europa Occidental, la prevalencia de VB es 5-15% (3) y en 50% se encuentra la mujer asintomática. La VB se

asocia a la actividad sexual.

Para el diagnóstico son suficientes el examen clínico y microscópico. La citología de Papanicolaou y el cultivo son subóptimos para el diagnóstico. Con la puntuación de Nugent (de 0 a 10) con el gram , con >7 puntos se trata de VB(4).. Los criterios de Amsel para el diagnóstico incluyen : leucorrea homogénea gris-blanca, que se pega a la pared vaginal, pH vaginal > 4,7, test de Aminas (+), olor a pescado, y visión de células clave (clue cells) al microscopio.

La VB tratada con metronidazol o clindamicina, cura en 75-85% a corto plazo , pero hay recurrencias en 20-30%. Por ello se ensayan nuevos tratamientos. Nosotros (5) en un estudio , comparamos clindamicina (pauta corta vaginal) con tinidazol (dosis única oral) y encontramos cultivos negativos a 1 mes en 52,04% y 32,16%, respectivamente (p< 0,001), que no son resultados satisfactorios.

En este trabajo , ensayamos el cloruro de decualinio, un compuesto de amonio bicuaternalio, para el tratamiento de la VB , con 1 comprimido vaginal de 10 mg / noche , durante 6 días.

MATERIAL Y METODOS

Desde el 1 Agosto de 2015 al 31 Diciembre de 2016, en la consulta de Ginecología del autor en el Centro de Especialidades de Monteolivete, Valencia (España), hemos recogido casos de VB diagnosticados por la citología en medio líquido (The Thin Prep Pap Test (Hologic Inc Marlborough; USA), como cambios celulares reactivos asociados a inflamación, y cambios en la flora sugestivos de vaginosis; realizadas en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Dr. Peset de Valencia. Así como clínicamente, por leucorrea típica y mal olor y/o prurito. Una vez llamadas para el resultado , fueron tratadas con cloruro de decualinio, 1 comprimido vaginal de 10 mg/noche, durante 6 días.

Al mes del tratamiento, se practicó toma de muestra vaginal para cultivo microbiológico. Dichas muestras se procesaron en el Laboratorio del Servicio de Microbiología del Hospital Dr . Peset de Valencia. El cultivo negativo se considera test de curación. En caso de cultivo positivo, se trató según el germen. En una serie de casos, se practicó un 2º cultivo a los 3 meses del tratamiento inicial.

En el estudio clínico consideramos: la edad , gestaciones, partos y abortos, antecedentes médicos y quirúrgicos, y destacamos los antecedentes ginecológicos

de tipo infeccioso y las lesiones cervicales: infecciones por VPH (virus del papiloma humano), otras infecciones de transmisión sexual, antecedentes de VB y de candidiasis vulvovaginal (CVV). Estudiamos el método contraceptivo utilizado. Y desde el punto de vista sexológico indicamos la frecuencia de uso de sexo oral (cunnilingus), sexo anal y la existencia de parejas múltiples simultáneas (PMS).

En el estudio estadístico: los datos cuantitativos se presentan como rango, media y desvío estándar. Se comparan con la t de Student. Los datos cualitativos se expresan en porcentajes. Se comparan con la X^2 de Pearson. Siempre se considera la significación estadística con una $p < 0,05$.

RESULTADOS

A). Descripción de la serie:

La serie consta de 154 casos, 58 correspondientes a 2015 (1 Agosto a 31 Diciembre) y 96 correspondientes a 2016 (1 Enero a 31 Diciembre).

En la tabla I se presentan los datos cuantitativos de la serie, con edad, gestaciones, partos y abortos, edad a

TABLA I : Datos cuantitativos			
	RANGO	MEDIA	DESUDIO
EDAD	17-62	37,61	10,59
GESTACIONES	0-7	1,64	1,7
PARTOS	0-7	1,09	1,21
ABORTOS	0-4	0,57	0,88
MENOPAUSIA	40-56	47,94	4,88
IMC	15,57-36,9	24,12	4,84
	N	%	
NULIGESTAS	50	32,46	
MENOPAUSI	18	11,68	
IMC , índice de masa corporal			
IMC = Peso (kg)/ Talla (m) ² = Kg/m ²			

la menopausia (sobre 18 casos) e IMC, índice de masa corporal (peso/talla al cuadrado). La edad media fue 37,61 años (entre 17 y 62). La paridad media fue 1,09. En 50 casos eran nuligestas (32,46%). La media de edad a la menopausia fue 48 años (40-56). El IMC medio fue 24,12.

Presentaban antecedentes médicos en 40 casos, (25,97%). El más frecuente, la HTA en 5,19%. Presentaban antecedentes quirúrgicos en 134 casos, (87,01%). Los más frecuentes: amigdalectomía, 10,38%, apendicectomía, 9,09% y prótesis mamarias, 7,79%.

El motivo de consulta más frecuente fue la revisión en 74,02 %, seguido de la presencia de condilomas vulvares en 3,24 % y de la leucorrea en 2,59 %.

En la tabla II, presentamos la patología ginecológica de estas pacientes, en 59 casos (38,31%). En 15 casos existía infección por VPH (9,74%). Tenían antecedentes de VB en 8 casos (5,19%).

TABLA II : PATOLOGIA GINECOLOGICA			
		N	%
Antecedente VB	Vaginosis Bacteriana	8	5,19
Condilomas		5	3,24
VPH (+) , virus papiloma humano		15	9,74
Tricomonas		2	1,29
VIH (+), virus inmunodeficiencia humana		1	0,64
Molusco contagioso		1	0,64
CVV, candidiasis vulvovaginal		2	1,29
ASCUS , atipias significado incierto		2	1,29
LSIL, lesión escamosa bajo grado		1	0,64
EIP, enfermedad inflamatoria pélvica		1	0,64
Tampón retenido		1	0,64
Miomas		5	3,24
SOP, síndrome ovarios poliquísticos		3	1,94
Retención urinaria		1	0,64
Útero doble		1	0,64
Hiperprolactinemia		1	0,64
Amenorrea		1	0,64
Metrorragia		2	1,29
Hipermenorrea		2	1,29
Quiste ovario		1	0,64
Infección urinaria		1	0,64
Oligomenorreas		1	0,64
Polimenorreas		1	0,64
TOTAL		59	38,31

En la tabla III, se indica el método contraceptivo utilizado. En 90 casos (58,44%) no utilizaban ninguno. El más usado era el condón en 26 casos (16,88%), seguido de la pildora contraceptiva en 15 casos (9,74%).

TABLA III: METODO CONTRACEPTIVO		
	N	%
NO	90	58,44
CONDON	26	16,88
PILDORA	15	9,74
ANILLO VAGINAL	1	0,64
DEPOPROGEVERA	1	0,64
DIU MIRENA	8	5,19
ET	12	7,79
ESSURE	1	0,64
DIU , dispositivo intrauterino		
ET, esterilización tubárica		

En la tabla IV, se presentan los síntomas referidos: leucorrea en 22 casos (14,28%), picor en 17 casos (11,03%), mal olor del flujo en 6 casos (3,89%), y dispareunia en 1 caso (0,64%).

TABLA IV : SINTOMAS , SEXUALIDAD, FUMAR.		
	N	%
SINTOMAS		
Leucorrea	22	14,28
Picor	17	11,03
Mal olor flujo	6	3,89
Dispareunia	1	0,64
SEXUALIDAD		
Sexo oral	67	43,5
Sexo anal	18	11,68
PMS	6	3,89
FUMAR		
SI	65	42,2
PMS, parejas múltiples simultáneas		
Sexo oral = cunnilingus.		

Desde el punto de vista sexológico, les practican sexo oral (cunnilingus) en 67 casos (43,50%), sexo anal en 18 casos (11,68%), y tienen PMS 6 casos (3,89%).

En 65 casos (42,20%) eran fumadoras. En 2 casos (1,24%) no tenían relaciones sexuales. Y en 1 caso (nº 84) estaba gestante de 14 semanas.

B) Resultados:

Todas las pacientes dieron su consentimiento informado, y cumplieron el tratamiento como se les indicó. Fueron excluidos 3 casos, porque cambiaban de población y no acudirían al control. Un caso fue excluido por problema técnico del laboratorio.

No acudieron a la 2ª visita al mes del tratamiento, para el cultivo, 45 casos (29,22%). Se practicó cultivo microbiológico a 109 casos. En la tabla V se recogen los resultados. El cultivo fue negativo en 37 casos (33,94%), y positivo en 72 casos (66,05%). De estos, fue positivo para Gv en 57 casos (79,16%), y para Candida albicans

TABLA V : CULTIVO MICROBIOLÓGICO A 1 MES

NO ACUDEN: 45	29,22%	n=109
CULTIVO NEGATIVO	37	24,02%
CULTIVO POSITIVO	72	46,75%
GERMENES	n	%
Gardnerella vaginalis (Gv) aginalis (Gv)	57	79,16
Candida albicans(Ca)	7	9,72
Klebsiella pneumoniae	1	1,38
candida spp +Haemophilus influenzae	1	1,38
Gv + Ca	3	4,16
Gv + Staphylococcus aureus	1	1,38
Gv + E. coli	1	1,38
Staphylococcus agalactiae , grupo B	1	1,38

(Ca) en 7 casos, (9,72 %).

A lo largo del tiempo, fueron tratadas según germen y antibiograma. Pero en 20 casos, se practicó un 2º cultivo a los 3 meses. En la tabla VI se recogen estos casos, indicando el resultado del primer y segundo cultivos. En el 2º cultivo, se encontró Gv en 12 casos (60%) y fueron negativos 7 casos (35%).

TABLA VI: CULTIVO MICROBIOLÓGICO A 3 MESES

nº CASO	CULTIVO 1m	CULTIVO 3m			
2	Gv	Gv			
8	Gv	Gv			
14	Gv	Gv			
15	Gv	Gv			
29	Gv	Gv			
39	Gv	NEGATIVO			
53	Gv	Gv			
61	Cspp+ Haemophilus parainfluenzae	Gv			
65	Gv	Gv			
73	Gv	Enterococcus faecalis			
76	Gv	Gv			
79	Gv	NEGATIVO			
85	Gv	Gv			
87	Gv	NEGATIVO			
92	Gv	NEGATIVO			
96	Gv + Staphylococcus aureus	NEGATIVO			
101	Gv	NEGATIVO			
123	Gv + E. coli	NEGATIVO			
128	Staphylococcus agalactie grupo B	Gv			
132	Gv	Gv			
			n	%	
			Gv, Gardnerella vaginalis	12	60
			NEGATIVO	7	35
			Enterococcus faecalis	1	5
			TOTAL	20	
Cspp, Candida especies					

antimicrobiana, es una alternativa en la terapia local para la VB, candidiasis, incluso tricomoniasis (6). También puede utilizarse para el tratamiento de casos resistentes o de infecciones mixtas, pero no tiene acción frente a *Proteus mirabilis*.

El cloruro de decualinio (CD) es un antiséptico, con actividad bactericida y fungicida. Tiene absorción sistémica baja, e igual eficacia que clindamicina en la VB, y no hay resistencia de los patógenos. El CD altera la permeabilidad celular, la aumenta; hay pérdida de la actividad enzimática, hay desnaturalización proteica, no hay síntesis de proteínas en los ribosomas, y hay precipitación de ácidos nucleicos (7).

Es un tratamiento bien tolerado, lo que ayuda al cumplimiento terapéutico. Como reacciones locales se han señalado: flujo vaginal, prurito vaginal y escozor vaginal: sensación de quemazón.

En la VB el pH es > 4,5. Hay tests de pH para el diagnóstico de la VB, fáciles de hacer, y se correlacionan con el aumento de pH, la flora vaginal anormal y la VB (8).

Las mujeres africanas son más deficientes en lactobacilos, por distintos factores favorecedores (nacimientos pretérmino, cáncer de cérvix, mayor riesgo de ITS (infecciones de transmisión sexual), de VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), y al hacer duchas vaginales cada día (9). En un estudio en Uganda, con VB y asintomáticas, tratadas con CD, hubo buen resultado, la puntuación de Nugent disminuyó al mes.

Como conclusiones podemos establecer:

1. Se pierden el 30% de las pacientes en el seguimiento.
2. Al mes del tratamiento, el cultivo fue positivo en 66,05%.
3. con cultivo positivo, al tercer mes del tratamiento un 2º cultivo fue (+) a Gv en 12/20 casos (60%).
4. los resultados no son satisfactorios.
5. No se declararon efectos secundarios.

DISCUSION

El cloruro de decualinio es un compuesto de amonio cuaternario, agente antiséptico con actividad

En un estudio multicéntrico comparando CD con povidona yodada (10), en 1993-1995, 7 centros: 6 de Alemania y 1 de Suiza, en el tratamiento de 180 casos de infecciones vaginales (73 casos de VB . 35 casos de CVV, 7 de tricomonas y 65 casos de vaginitis aeróbica) en mujeres de 18-68 años (media 35 años), ambos tratamientos mejoraron los síntomas y restauraron el medio vaginal. Con CD, curación a 1 semana en 69,6% y a 1mes en 78,5% . Hubo buena tolerabilidad y efectos adversos en 5,8%.

En otro estudio multicéntrico (11), 15 centros y 321

mujeres de 18-55 años, comparando CD (163 casos) y crema de clindamicina (152 casos), en 2007-2008, con criterio de curación con al menos 2 criterios de Amsel negativos, vieron curas de 81,5% y 78,4% respectivamente a 1 semana, y de 79,5% y 77,6% a 1 mes, sin diferencias. Por lo tanto, igual eficacia. Fueron bien tolerados, sin efectos adversos sistémicos.

El CD no tiene efecto por vía oral, solo vaginal, y convendría añadir lactobacilos 1 semana después del tratamiento (12).

Nosotros, a la vista de nuestros resultados en el trabajo que comparaba clindamicina y tinidazol, buscamos otro tratamiento con la finalidad de aliviar los síntomas (si hubiere), de eliminación de los patógenos y de recuperación de la flora.

Hemos hecho un estudio prospectivo de 1 año, dando cloruro de decualinio (Fluomizin®), 1 comprimido vaginal/noche, durante 6 días, en casos de VB diagnosticados por la clínica y la citología en medio líquido, sugestiva de vaginosis. Utilizamos como criterio de curación, un cultivo negativo al mes. Nuestras conclusiones son:

1. Se pierde el 30 % de las pacientes en el seguimiento, no acuden al cultivo al mes.
2. Al mes del tratamiento el cultivo fue positivo en 66%.
3. al tercer mes del tratamiento, con cultivo positivo, un 2º cultivo fue positivo a Gv en 12/ 20 casos (60%).
4. Los resultados no son satisfactorios.
5. No se han señalado efectos adversos.
6. Únicamente, si consideramos ese 30% de pérdida de seguimiento, como que se consideran curadas y por eso no acuden al control, el éxito del tratamiento podría pasar a ser 65%, por lo que no es satisfactorio tampoco, al no alcanzar un 85%.

BIBLIOGRAFIA

1. FREDRICKS, D.N. Molecular methods to describe the spectrum and dynamics of the vaginal microbiota. *Anaerobe*, 2011 ; 17 : 191-195.
2. SWIDSINSKI, A ; MENDLING, W ; LOENING-BAUCKE, V ; LADHOFF, A ; SWIDSINSKI, S ; HALE, L.P y LOCHS, H. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*, 2005 ; 106 , 5, part 1 : 1013-1023.
3. DONDEERS, G.G.G ; ZODZIKA, J y REZEBERGA, D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. *Expert Opin Pharmacother*, 2014 ; 15 : 645-657.
4. NUGENT, R.P ; KROHN, M.A e HILLIER, S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis : is improved by a standardized method of Gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*, 1991 ; 29 : 297-3012.
5. LOPEZ-OLMOS, J. Tratamiento de la vaginosis bacteriana : comparación clindamicina (pauta corta vaginal)-tinidazol (dosis única, oral). Estudio prospectivo de 2 años. *Rev Med Investig*, 2016 , en prensa.
6. DELLA CASA, V ; NULL, H ; GONSER, S ; GROB, P ; GRAF, F y DOHLIG, G. Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections. *Arzneim-Forsch / Drug Res*, 2002 ; 52 : 699-705.
7. MENDLING, W ; WEISSENBACHER, E.R ; GERBER, S ; PRASAUSKAS, V y GROB, P. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections : a review. *Arch Gynecol Obstet*, 2016 ; 293 : 469-484.
8. DONDEERS, G.G.G ; MARCONI, C y BELLEN, G. Easiness of use and validity testing of VS-SENSE device for detection of abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis. *Infec Dis Obstet Gynecol*, 2010 , doi, 10.1155/ 504972.
9. DONDEERS, G ; BELLEN, G ; DONDEERS, F ; PINGET, J ; VANDEVELDE, I ; MICHIELS, T y BYAMUGHISA, J. Improvement of abnormal vaginal flora in Ugandan women by self-testing and short use of intravaginal antimicrobials. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016 , doi, 10.1007.
10. PETERSON, E.F ; WEISSENBACHER, E.R ; HENGST, P ; SPITZBART, H ; WEISE, W ; WOLFF, F ; DREHER, E ; ERNST, U y cols. Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or povidone iodine. *Arzneim-Forsch / Drug Res*, 2002 ; 52 : 706-715.
11. WEISSENBACHER, E.R ; DONDEERS, G ; UNZEITIG, V ; MARTINEZ DE TEJADA, B ; GERBER, S ; HALASKA, M ; SPACEK, J (Fluomizin study group). A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis : a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. *Gynecol Obstet Invest*, 2012 ; 73 : 8-15.
12. FREY TIRRI, B. Antimicrobial topical agents used in the vagina. *en Curr Probl Dermatol*, Karger, Basel, 2011 ; 40 : 36-47.

Artículo Original

Comparación de regímenes de tratamiento para estimulación ovárica con FSH recombinante vs Gonadotrofina Menopáusica humana para IAH en mujeres mayores de 35 años

Comparison of regimes for controlled ovarian stimulation with FSHr vs HMG between IUI cycles in women over 35 years

Klett Muñoz, P¹; Engels Calvo, V¹; Cuesta, R¹; San Frutos Llorente, L¹; Pérez Medina, T¹; Bajo Arenas, J.M²

(1) Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

(2) Catedrático de Ginecología y Obstetricia Universidad Autónoma de Madrid

Artículo realizado en base al trabajo de Fin de Grado presentado por Paula Klett Muñoz en la facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid

Introducción: La inseminación artificial (IA) con hiperestimulación ovárica controlada (HOC) es el primer escalón terapéutico de la esterilidad primaria. Sin embargo, existen numerosos protocolos terapéuticos de HOC sin que ninguno muestre mayor eficacia.

Objetivo: Comparar el curso de estimulación ovárica y la tasa de gestación de IA en mujeres mayores de 35 años tratadas con FSHr vs hMG.

Material y Métodos: Estudio de cohortes retrospectivo que incluye 66 ciclos de IA: 23 tratados con FSHr, y 43 con hMG. Los criterios de inclusión fueron: mujeres mayores de 35 años con esterilidad primaria (esterilidad de origen desconocido (EOD), factores ovulatorio, tubo-peritoneal unilateral, masculino leve, uterino y endometriosis leve) que se sometieran a un ciclo de IA con HOC en los meses de junio a diciembre de 2016 en el Hospital Puerta de Hierro. La variable principal del estudio es la tasa de embarazo, y las variables secundarias: media de grosor

endometrial, número de folículos dominantes, días de estimulación y coste medio total de cada tratamiento.

Resultados: No se evidencia diferencia significativa en la tasa de embarazo de ambos tratamientos. Se observan mayores grosores endometriales con FSHr (FSHr = $9,13\text{mm} \pm 1,817$; hMG = $8,07\text{mm} \pm 1,64$; $p < 0,02$). Se requieren menos días de estimulación con hMG (hMG = $5,7 \text{ días} \pm 1,7$; FSHr = $7,15 \text{ días} \pm 2,66$); $p < 0,007$). No hay diferencia significativa en el coste total ni número de folículos entre ambos tratamientos.

Conclusión: No se evidencian diferencias significativas en la tasa de gestación, pero la pauta con hMG es más rápida.

Palabras clave: Inseminación Artificial, estimulación ovárica, tasa de gestación, FSHr, HMG.

Introduction: Intrauterine insemination (IUI) followed by controlled ovarian stimulation (COS) is the first treatment of primary infertility. However, there are a lot of hormonal COS protocols, but the better therapy has not yet been determined.

Objective: The aim of this study was to compare the ovarian stimulation course and the pregnancy rate (PR) between IUI cycles with FSHr vs hMG, in women over 35 years.

Methods: Retrospective cohorts study that included 66

CORRESPONDENCIA:

Paula Klett Muñoz

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

IUI cycles: 23 with FSHr and 43 with hMG. The selection criteria were: women over 35 years with primary infertility (unexplained infertility (UI) and mild male, ovulation, endometriosis, uterine, unilateral tube factors) who underwent a cycle IUI in the Puerta de Hierro Hospital. The primary outcome was pregnancy rate and secondary outcomes were: endometrial thickness, dominant follicles, treatment duration and total cost.

Results: Significant difference in the PR of both treatments weren't seen. Endometrial thickness is better with FSHr (FSHr = $9.13\text{mm} \pm 1.817$, hMG = $8.07\text{mm} \pm 1.64$, $p < 0.02$), but fewer days of stimulation with hMG were required (hMG = 5.7 ± 1 , 7; FSHr = 7.15; 2.66); $P < 0.007$). There is not significant difference in total cost or follicular development of both therapies.

Conclusion: Significant differences in PR of both treatments weren't seen, but we observed shorter treatment duration with hMG.

INTRODUCCIÓN

La inseminación artificial homóloga o conyugal (IAH, IAC) es el primer escalón terapéutico intervencionista de aquellas parejas con diagnóstico de esterilidad primaria. No todos los factores etiológicos de la misma se benefician de esta técnica. Ésta se reserva fundamentalmente a aquellas parejas con esterilidad de origen desconocido (EOD), factor masculino leve y origen túbulo-peritoneal unilateral. En algunos casos puede considerarse como opción previa a otras técnicas, como es el caso de la endometriosis leve.

El éxito de esta técnica se debe a la combinación de la hiperestimulación ovárica controlada (HOC) y a la realización de la IAH en el momento óptimo. La HOC incrementa el número de folículos dominantes, y por ende ovulatorios, lo que aumenta asimismo la posibilidad de fecundación, sincronizando ovulación (administración de hCG) e IAH. Sin embargo, por el mismo motivo, se aumenta el riesgo de embarazos múltiples y de síndrome de hiperestimulación ovárica en estas pacientes. Actualmente existen numerosos protocolos de estimulación hormonal pero no se ha demostrado mayor eficacia de unos con respecto a otros sin aumentar el riesgo de complicaciones.

Clásicamente se han utilizado pautas de antiestrógenos orales (clomifeno-citrato; CC), inhibidores de la aromataza (letrozol), y distintos tipos de gonadotropinas (gonadotropina menopáusica humana, hMG; y la hormona folículo estimulante, FSH; tanto urinarias o purificadas como recombinantes) en monoterapia o combinadas. Numerosos estudios han probado y comparado la eficacia de las distintas terapias hormonales, y la mayoría

sugieren que existe diferencia significativa en la tasa de embarazo con la estimulación con gonadotropinas frente a CC, pero no de éste último con letrozol (Cantineau and Cohlen, 2007). Sin embargo, no se ha logrado esclarecer la diferencia entre FSHr y hMG, ya que algunos, por ejemplo, muestran mayores grosores endometriales y mayor número de folículos dominantes con FSHr, pero con una tasa de gestación múltiple superior. (Demiröl et al., 2007; Azargoon et al., 2013; Sinha et al., 2015).

Además se han estudiado numerosos protocolos en cuanto a la dosis adecuada de los distintos tipos de tratamiento. Desde protocolos con misma dosis diaria durante todo el ciclo, pautas en días alternos, a otros protocolos que iniciaban el proceso con la dosis mínima eficaz y ésta se aumentaba en función de la monitorización del ciclo. Algunos estudios concluyen que es más eficaz el tratamiento diario, comenzando con dosis mínimas y ajustando según las características de la paciente (edad, IMC, tipo menstrual, RFA y concentraciones de AMH y FSH) y el ciclo, de forma individualizada. (La Cour Freiesleben et al., 2009; Kabli et al., 2009; Lu et al., 2016).

Con ello podemos decir que existen numerosos protocolos de HOC que mejoran la tasa de éxito de la IAH frente a la IAH en ciclo natural, pero ninguno de ellos muestra clara superioridad sin aumentar las complicaciones, como la tasa de embarazos múltiples y la incidencia de síndrome de hiperestimulación ovárica. Puesto que la literatura sugiere mejores tasas de embarazo y de otros parámetros evaluados durante el ciclo, con los distintos tipos de gonadotropinas, en este estudio se quiere comparar los resultados obtenidos con dos tipos de tratamiento (hMG vs r-FSH) en mujeres mayores de 35 años, ya que es el grupo mayoritario y con menos probabilidad de éxito por edad.

OBJETIVO

Comparar los resultados en cuanto a curso de la estimulación ovárica y tasa de gestación en pacientes mayores de 35 años sometidas a ciclos de inseminación artificial con FSHr vs hMG.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes históricas en el que se recogieron los ciclos de inseminación artificial, durante los meses de Junio a Diciembre de 2016, que tuvieron lugar en el Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Los ciclos se recopilaban a partir del registro de consulta de esterilidad del centro, y los datos se obtuvieron del sistema informático del mismo.

Pacientes

Como criterios de inclusión se consideraron a aquellas

mujeres mayores de 35 años con esterilidad primaria, teniendo en cuenta como factores de la misma: esterilidad de origen desconocido (EOD), factor masculino leve, ovulatorio (síndrome de ovario poliquístico, SOP; y baja reserva según recuento de folículos antrales, RFA), tubo-peritoneal unilateral, uterino (miomas subserosos o miometrales) y endometriosis leve. La edad menor de 35 años fue considerada criterio de exclusión del estudio, junto con la esterilidad secundaria (al estar en marco del SNS) (BOE núm 269, 2014) y la terapia combinada de las dos gonadotropinas.

El estudio de esterilidad de cada pareja incluía seminograma y serología del varón; perfil hormonal y ecografía transvaginal de primera fase del ciclo, perfil tiroideo e histerosonosalpingografía con contraste o histerosalpingografía de la mujer. En algunos casos se determinó además la hormona antimülleriana (AMH).

Durante los meses citados se registraron 146 ciclos de IAH, de los cuales se incluyeron en el estudio aquellos que cumplían los criterios de inclusión, con un total de 66. De los ciclos incluidos, la HOC con r-FSH se realizó en 23 de ellos (34,8%), mientras que 43 (65,2%) lo hicieron con hMG. En este estudio no se muestran los ciclos cancelados puesto que sólo se registraron aquellos ciclos realizados.

Protocolo de estimulación ovárica e inseminación artificial

Cada ciclo de estimulación comenzaba con una ecografía basal transvaginal el día 4 del ciclo menstrual, mismo día en el que se iniciaba la primera dosis de gonadotropina, ya fuera r-FSH (Gonal®, Ovaleap®) o hMG (Menopur®, Meriofert®). Esta dosis inicial se individualizó de acuerdo a la reserva ovárica (RFA, FSH, AMH) y a la edad de cada paciente (mayor de 35 años). Se repetía la ecografía transvaginal cada 48 horas, adecuando la dosis de estimulación diaria según el desarrollo folicular, hasta alcanzar el número y tamaño óptimo de folículos dominantes para la inseminación (<3 folículos >16 mm), así como el grosor endometrial, momento en el que se administraba una dosis única de 250 mcg de hCGr (Ovitrelle®).

La obtención de la muestra de semen de la pareja tuvo lugar en un intervalo de tiempo medio de 60 minutos previos a la inseminación y se preparó mediante la técnica de Swim-up. Recientes estudios no han demostrado diferencias significativas entre los distintos métodos de capacitación del semen (Boomsma et al., 2007).

La inseminación se realizó en todos los casos a partir de las 32-36 horas de la administración de la hCGr (Rahman et al., 2011), mediante cánula blanda. En los casos en

los que hubo dificultad, se empleó cánula rígida o garfio, y siempre bajo control ecográfico. Posteriormente cada paciente realizó un reposo de 10-15 minutos en decúbito supino. Para favorecer la implantación, cada paciente se administró un comprimido vaginal de progesterona diario durante quince días (Progeffik®, 200mg) (Green et al., 2017)

En los casos en los que se logró la gestación, ésta se diagnosticó a las 5 semanas de amenorrea con análisis de β -hCG en orina y se confirmó mediante ecografía transvaginal a partir de la semana 6, con la presencia de saco gestacional, vesícula embrionaria y latido cardíaco positivo.

Comité de Ética

Este estudio recibió la aprobación por parte del Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital Puerta de Hierro en Octubre de 2016, de forma previa a la búsqueda y recogida de datos.

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo y estadístico de los datos se ha utilizado la versión 21 del software IBM® SPSS® Statistics. El Test de Chi-cuadrado de Pearson se utilizó para variables cualitativas nominales, como fue la tasa de embarazo de ambos tratamientos, variable principal del estudio, y la tasa de folículos dominantes. Para las variables cuantitativas no dicotómicas y cualitativas ordinales (media de grosor endometrial, de días de estimulación y de coste), el análisis se realizó mediante el test ANOVA de un factor.

RESULTADOS

De los 66 ciclos de estimulación hormonal con inseminación artificial posterior que se han incluido en el estudio, 23 (34,8%) se llevaron a cabo con FSHr (Gonal®, Ovaleap®) y 43 (65,2%) con hMG (Menopur®, Meriofert®).

En cuanto a la variable principal del estudio, la tasa de embarazo, no se evidencia diferencia significativa ($p < 0,6$) entre ambas gonadotropinas (FSHr = 17,4%; hMG=11,5 %).

La Tabla 1 recoge los datos demográficos de cada paciente según la rama de tratamiento. La media de edad difiere de forma significativa entre los grupos de tratamiento, sugiriendo cierta tendencia a la administración de FSHr a mujeres más jóvenes (media de edad con FSHr=36 $\pm$ 1; hMG=36,6 $\pm$ 1,24 con $p < 0,04$). Sin embargo, esta diferencia no es clínicamente relevante. En cuanto al factor de esterilidad, en ambos grupos de estimulación, la esterilidad de origen

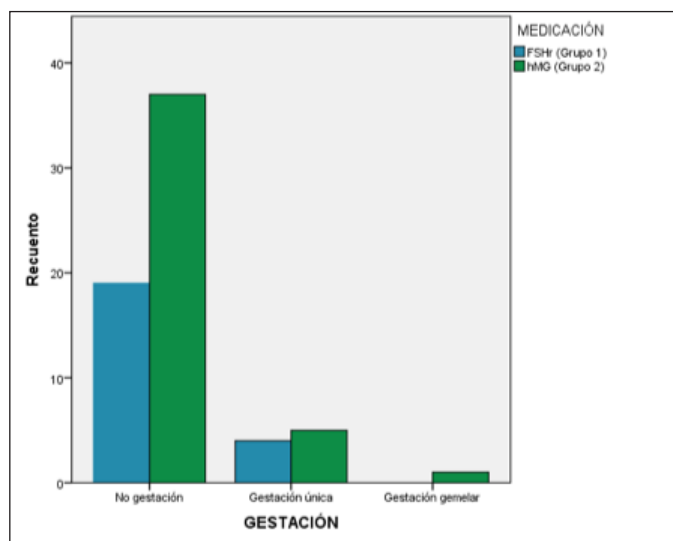


Ilustración 1: Tasa de gestación según grupo de tratamiento. No se aprecian diferencias significativas ($p < 0,6$)

desconocido (EOD) es el conjunto dominante (30,4% en FSHr; 60,4% en hMG). No obstante, el segundo factor en frecuencia difiere en ambos grupos; siendo el factor masculino leve en el grupo que recibió FSHr (21,07%) y en el caso de hMG, tanto el factor túbulo-peritoneal como el factor masculino leve tienen la misma frecuencia (ambos 13,9%, respectivamente).

En cuanto al estudio de reserva ovárica, las concentraciones medias de FSH en primera fase de ciclo

no difieren de forma significativa en ambos grupos, aunque sí lo hacen las de AMH ($3,19 \pm 1,89$ en el grupo FSHr; $1,70 \pm 0,70$ con hMG; con una $p < 0,019$). Sin embargo, ésta última no se estudió en todas las pacientes (4 ciclos de FSHr (17,3%); 15 ciclos de hMG (34,8%)). De esta forma, se observa una mayor tendencia de los clínicos a la administración de hMG a mujeres con menores concentraciones de AMH, y por tanto con menor reserva ovárica.

Por otro lado, la Tabla 2 recoge los parámetros evaluados en el curso de cada ciclo. Se identifican mayores grosores endometriales con FSHr ($9,13 \text{ mm} \pm 1,82$) que con hMG ($8,07 \text{ mm} \pm 1,64$), de forma significativa ($p < 0,02$). Sin embargo, la pauta con hMG requiere menos días de estimulación ($5,7 \pm 1,7$) que la terapia con FSHr ($6,91 \pm 2,59$), con una $p < 0,02$. A pesar de ello, no se observa diferencia significativa en el coste total medio de cada tratamiento.

Tabla 2. Parámetros evaluados en el curso de estimulación ovárica de cada ciclo. Las variables recogidas se muestran en medias con desviación típica (cuantitativas) o frecuencias (cualitativas).

DISCUSIÓN

En este estudio de cohortes históricas no se evidencia diferencia significativa en la tasa de embarazo tras la IAH con FSHr comparada con la HOC con hMG, en mujeres mayores de 35 años. Sin embargo, sí evidencia diferencias significativas en algunos parámetros evaluados a lo largo del ciclo de estimulación ovárica, aunque con resultados controvertidos. De forma que, la terapia con FSHr obtiene mejores grosores endometriales, pero la pauta con hMG requiere menos días de estimulación.

Algunos estudios ya sugerían estos hallazgos. En 2003, un estudio prospectivo aleatorizado que comparaba la eficacia de estas dos terapias en mujeres de 22-38 años con EOD o con factor masculino leve, mostraba menor duración de tratamiento y menor coste la HOC de hMG (Filicori et al., 2003). Sin embargo, posteriormente, en un ensayo clínico, que incluía mujeres con EOD de 20-40 años que no se hubieran sometido previamente a una HOC en un ciclo de IAH, se compraban 3 ramas de tratamiento (FSHr, FSHu y hMG). Se concluyó que FSHr tenía una mayor tasa de embarazo (25,9%, $p < 0,04$), con un número mayor de folículos dominantes ($2,6$ con $p < 0,001$) y con una dosis por ciclo

Tabla 1. Datos demográficos de ambos grupos de tratamiento. Las variables recogidas se muestran en medias con desviación típica (cuantitativas) o frecuencias (cualitativas).

	r-FSH (Grupo 1)	hMG (Grupo 2)	SIGNIFICACIÓN (p)
N (nº de ciclos)	23 (34,8%)	43 (65,2%)	
Edad (años)	36 ± 1	$36,6 \pm 1,237$	0,04*
Factor de esterilidad			
1. EOD	7 (30,4%)	6 (60,5%)	
2. Ovárico	4 (17,4%)	2 (4,7%)	
3. Tubo-peritoneal	1 (4,3%)	6 (13,9%)	
4. Masculino	5 (21,7%)	6 (13,9%)	
5. Uterino	3 (13%)	1 (2,3%)	
6. Endometriosis	3 (13%)	2 (4,7%)	
FSH primera fase	$7,09 \pm 1,416$	$7,92 \pm 2,487$	0,16
AMH	$3,19 \pm 1,89$	$1,70 \pm 0,705$	0,019*
Nº de ciclo			
1.	10 (43,5%)	13 (30,2%)	
2.	8 (34,85%)	13 (30,2%)	
3.	3 (13%)	7 (16,3%)	
4.	1 (4,3%)	9 (20,9%)	
5.	1 (4,3%)	1 (2,3%)	

(*): Diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 1. Parámetros evaluados en el curso de estimulación ovárica de cada ciclo. Las variables recogidas se muestran en medias con desviación típica (cuantitativas) o frecuencias (cualitativas).

	r-FSH (Grupo 1)	hMG (Grupo 2)	SIGNIFICACIÓN (p)
N (nº de ciclos)	23 (34,8%)	43 (65,2%)	
Días de estimulación (días)	6,91 ± 2,59	5,7 ± 1,7	0,02*
Desarrollo folicular			0,02
1. Monofolicular	10 (43,5%)	23 (53,5%)	
2. Bifolicular	9 (39,1%)	18 (41,9%)	
3. Trifolicular	4 (17,4%)	2 (4,7%)	
Grosor endometrial (mm)	9,13 ± 1,817	8,07 ± 1,64	0,02*
Dosis Total (UI)	454,35 ± 231,12	477,49 ± 159,34	0,63
Coste (€)	121,79 ± 61,74	107,33 ± 35,71	0,2
Gestación			0,6
1. No	19 (82,6%)	37 (86%)	
2. Única	4 (17,4%)	5 (11,6%)	
3. Gemelar	0	1 (2,3%)	
Evolución			
1. Evolutivo	3 (75%)	4 (66,7%)	
2. Aborto	1 (25%)	2 (33,3%)	
3. Ectópico	0	0	

(*): Diferencia estadísticamente significativa.

significativamente inferior (825 UI, $p < 0,001$) respecto a los otros dos grupos de tratamiento, pero no mostraba diferencias significativas en la duración de tratamiento (Demiröl et al., 2007). Esta diferencia no se encontró en otro estudio prospectivo aleatorizado entre HP-HMG y r-FSH, que no mostraba inferioridad de HP-HMG frente a r-FSH en la tasa de embarazo, en pacientes con

EOD y factor masculino leve de esterilidad primaria (Sagnella et al., 2011).

En 2011, un metaanálisis que comparaba la eficacia de FSHr y HP- FSH, concluía que con la misma dosis de FSHr que de HP- FSH se conseguía mayor tasa de embarazo con la primera, mientras que si la dosis se disminuía a la mitad, la tasa se igualaba (Matorras et al., 2011). Esta es una de las razones por las que tiene mayor uso la FSHr.

2 (4,7%)

4 (17,4%)

18 (41,9%)

9 (39,1%)

23 (53,5%)

10 (43,5%)

Por otro lado, siguiendo el objetivo de mejorar la eficacia de estas terapias, se han probado los protocolos combinados de CC con las distintas gonadotropinas. En un ensayo simple ciego que comparaba CC + FSHr vs CC + hMG, no se mostraba diferencia significativa en la tasa de embarazo, aunque sí en la tasa de embarazo múltiple con FSHr ($p < 0,005$). Por lo que sugerían que la terapia combinada con hMG resultaba más segura y coste-efectiva. (Azargoon et al., 2013). No obstante, otros estudios mostraron diferencia significativa entre la terapia combinada de FSHr con CC y la monoterapia de

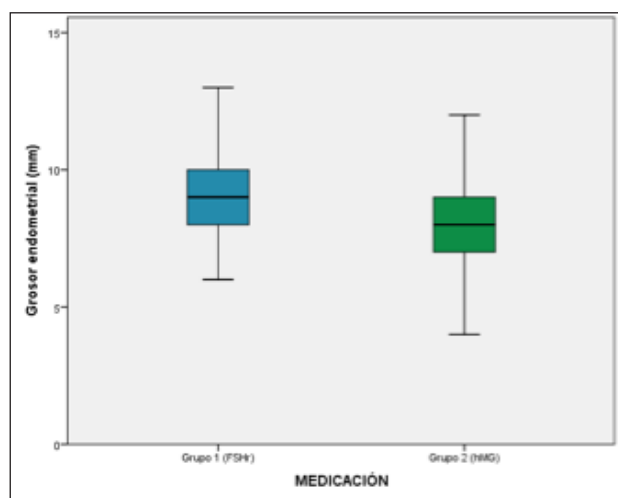


Ilustración 2: Media de grosor endometrial según grupo de tratamiento. Diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,02$).

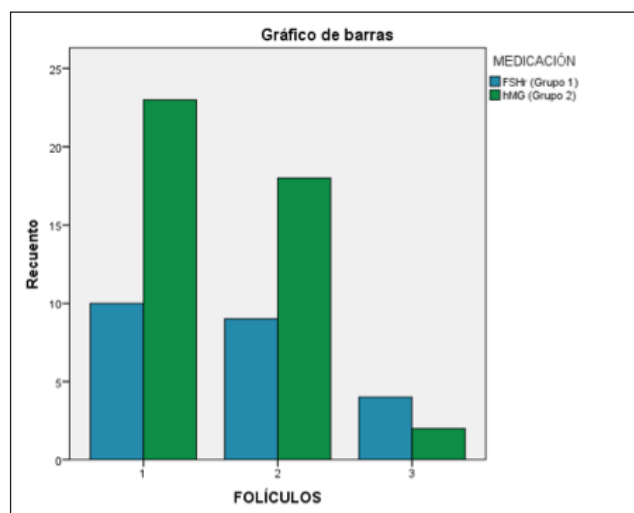


Ilustración 3: Frecuencia según número de folículos de cada tratamiento. No existe diferencia

FSHr, teniendo ésta última mejores resultados en cuanto al grosor endometrial ($p < 0,05$) y la tasa de embarazo (33,3%) (Sinha S et al., 2015). Esta tendencia a favor de FSHr sobre CC se insinuaba ya en otro ensayo clínico aleatorizado, con una diferencia significativa de desarrollo folicular múltiple, y una tendencia a mayor tasa de gestación con FSHr (Berker et al., 2011).

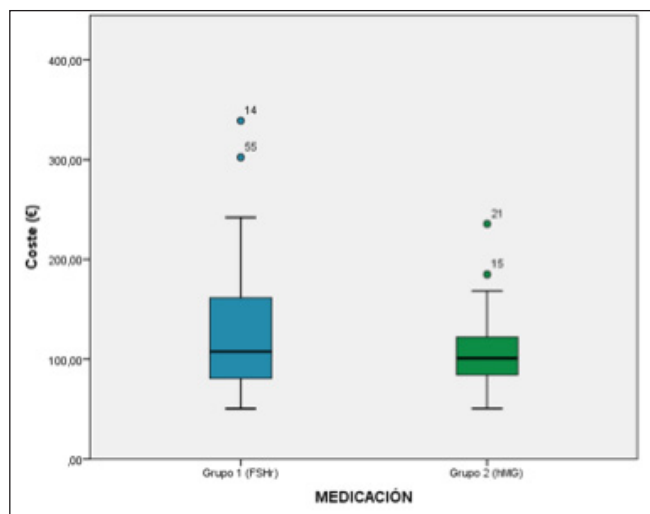


Ilustración 4: Media del coste total según grupo de tratamiento. Sin diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,2$).

Los diferentes resultados y conclusiones de estos estudios podrían explicarse por la heterogeneidad de las muestras en cuanto a factores de esterilidad y edades de las pacientes, número de ciclos realizados e incluso al abordaje de las técnicas de inseminación. Además, hay que valorar que los ensayos clínicos en este campo son el grupo minoritario y la mayoría de éstos tienen una muestra pequeña ($n < 200$), por lo que la probabilidad de significación estadística disminuye, así como validez externa de los resultados.

Debido a la dificultad de la realización de los estudios, éstos suelen incluir criterios de inclusión estrictos, por lo que la evidencia científica del momento se centra en grupos concretos de pacientes (EOD, factor masculino leve,...) sin tener en cuenta otros factores, que quizá resulten relevantes. Una de las variables que probablemente sea determinante es la edad de las pacientes. Siendo necesario el análisis comparativo de terapias hormonales con mujeres menores y mayores de 35-38 años. (Viardot-Foucault et al., 2014; Vichinsartvichai et al., 2015).

Por esta razón, el cometido inicial y principal de este estudio, era demostrar evidencias significativas en este grupo concreto, mujeres mayores de 35 años, porque quizá sea el que tiene por edad una menor dotación folicular y

en el que la estimulación ovárica es determinante. Sin embargo, lejos de establecer una diferencia significativa en la tasa de éxito de ambos tratamientos hormonales, se han encontrado diferencias en parámetros intermedios, que quizá apunten a una diferencia en la incidencia de gestación en estudios posteriores, aleatorizados, con mayor muestra y mayor probabilidad de evidencia, puesto que este estudio tiene sus limitaciones.

Se trata de un estudio observacional de cohortes históricas, con una muestra total pequeña, de “n” diferente entre grupos de tratamiento, y con aparentes diferencias demográficas entre ellos, como la reserva ovárica de cada paciente, reflejada en las diferencias estadísticamente significativas en la edad y en la concentración basal de AMH. Aun así, estas diferencias son poco valorables, ya que la edad resulta clínicamente no relevante y por el escaso número de pacientes en las que se estudió la concentración basal de AMH.

CONCLUSIÓN

En este estudio no se evidencia diferencia estadísticamente significativa en la tasa de gestación en mujeres mayores de 35 años, tras IAH con FSHr vs hMG. Sin embargo, la terapia con hMG requiere menos días de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Azargoon, A., Bahrami, M., Alavy Toussy, J. (2013). Comparing clomiphen citrate plus HMG with clomiphen citrate plus rFSH in IUI cycles in couples with unexplained or male factor infertility: A prospective randomized study. *Iran J Reprod Med*, 11 (3), pp: 243-248.
2. Berker, B., Kahraman, K., Taskin, S., Sukur, Y., Sonmezer, M. and Atabekoglu, C. (2011). Recombinant FSH versus clomiphene citrate for ovarian stimulation in couples with unexplained infertility and male subfertility undergoing intrauterine insemination: a randomized trial. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 284(6), pp.1561-1566.
3. BOE núm 269 del 6 de Noviembre de 2014 Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (Sección I. pag 91369)
4. Boomsma, C., Heineman, M., Cohlen, B. and Farquhar, C. (2007). Semen preparation techniques for intrauterine insemination. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
5. Cantineau, A. and Cohlen, B. (2007). Ovarian stimulation protocols (anti-oestrogens, gonadotrophins with and without GnRH agonists/antagonists) for intrauterine insemination (IUI) in

- women with subfertility. Cochrane Database of Systematic Reviews.
6. Demirel, A. and Gurgan, T. (2006). Comparison of different gonadotrophin preparations in intrauterine insemination cycles for the treatment of unexplained infertility: a prospective, randomized study. *Human Reproduction*, 22(1), pp.97-100.
7. Filicori, M., Cognigni, G., Pocognoli, P., Tabarelli, C., Ferlini, F., Perri, T. and Parmegiani, L. (2003). Comparison of controlled ovarian stimulation with human menopausal gonadotropin or recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertility and Sterility*, 80(2), pp.390-397.
8. Green, K., Zolton, J., Schermerhorn, S., Lewis, T., Healy, M., Terry, N., DeCherney, A. and Hill, M. (2017). Progesterone luteal support after ovulation induction and intrauterine insemination: an updated systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 107(4), pp.924-933.e5.
9. Kabli, N., Sylvestre, C., Tulandi, T. and Buckett, W. (2009). Comparison of daily and alternate day recombinant follicle-stimulating hormone stimulation protocols for intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 91(4), pp.1141-1144.
10. La Cour Freiesleben, N., Lossel, K., Bogstad, J., Bredkjaer, H., Toft, B., Rosendahl, M., Loft, A., Bangsboll, S., Pinborg, A. and Nyboe Andersen, A. (2009). Individual versus standard dose of rFSH in a mild stimulation protocol for intrauterine insemination: a randomized study. *Human Reproduction*, 24(10), pp.2523-2530.
11. Lu HF, Peng FS, Chen SU, Chiu BC, Yeh SH, Hsiao SM. (2016) A preliminary report of a low-dose step-up regimen of recombinant human follicle stimulating hormone for young women undergoing ovulation induction with intrauterine insemination. *Int J Fertil Steril*, 9(4), pp.436-441.
12. Matorras, R., Osuna, C., Exposito, A., Crisol, L. and Pijoan, J. (2011). Recombinant FSH versus highly purified FSH in intrauterine insemination: systematic review and metaanalysis. *Fertility and Sterility*, 95(6), pp.1937-1942.e3.
13. Rahman, S., Karmakar, D., Malhotra, N. and Kumar, S. (2011). Timing of intrauterine insemination: an attempt to unravel the enigma. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 284(4), pp.1023-1027.
14. Sagnella, F., Moro, F., Lanzone, A., Tropea, A., Martinez, D., Capalbo, A., Gangale, M., Spadoni, V., Morciano, A. and Apa, R. (2011). A prospective randomized noninferiority study comparing recombinant FSH and highly purified menotropin in intrauterine insemination cycles in couples with unexplained infertility and/or mild-moderate male factor. *Fertility and Sterility*, 95(2), pp.689-694.
15. Sinha, S. and Agrawal, N. (2015). Gonadotropin Alone is a Better Drug for Ovarian Stimulation than in Combination with Clomiphene in Intrauterine Insemination. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 66(5), pp.333-338.
16. Viardot-Foucault V, Tai BC, Prasath EB, Lau MS, Chan JK, Loh SF. (2014). Younger Women with Ovulation Disorders and Unexplained Infertility Predict a Higher Success Rate in Superovulation (SO) Intrauterine Insemination (IUI). *Ann Acad Med Singapore*, 43(4), pp.225-31.
17. Vichinsartvichai P, Siriphadung S, Traipak K, Promrungrueng P, Manolerthewan C, Ratchanon S. (2015). The Influence of Women Age and Successfulness of Intrauterine Insemination (IUI) Cycles. *J Med Assoc Thai*, 98 (9), pp.833-8.

ANEXOS

ANEXO 1. Tabla Resumen de la base de datos del estudio.			
	r-FSH (Grupo 1)	hMG (Grupo 2)	SIGNIFICACIÓN (p)
N (ciclos)	23 (34,8%)	43 (65,2%)	
Edad (años)	36 ± 1	36,6 ± 1,237	0,04*
Factor de esterilidad			
1. EOD	7 (30,4%)	26 (60,4%)	
2. Ovárico	4 (17,4%)	2 (4,7%)	
3. Tubárico	1 (4,3%)	6 (13,9%)	
4. Masculino	5 (21,7%)	6 (13,9%)	
5. Uterino	3 (13%)	1 (2,3%)	
6. Endometriosis	3 (13%)	2 (4,7%)	
FSH primera fase	7,09 ± 1,416	7,92 ± 2,487	0,16
AMH	3,197 ± 1,897	1,708 ± 0,705	0,019*
Nº de ciclo			
1.	10 (43,5%)	3 (30,2%)	
2.	8 (34,85%)	13 (30,2%)	
3.	3 (13%)	7 (16,3%)	
4.	1 (4,3%)	9 (20,9%)	
5.	1 (4,3%)	1 (2,3%)	
Días de estimulación	6,91 ± 2,59	5,7 ± 1,7	0,02*
Desarrollo folicular			0,2
6. Monofolicular	10 (43,5%)	23 (53,5%)	
7. Bifolicular	9 (39,1%)	18 (41,9%)	
8. Trifolicular	4 (17,4%)	2 (4,7%)	
Grosor endometrial (mm)	9,13 ± 1,817	8,07 ± 1,64	0,02*
Inducción (HCG)			
1. Sí	22 (95,7%)	42 (97,7%)	
2. No	1 (4,3%)	1 (2,3%)	
REM			
3. <5 millones	2 (8,7%)	5 (11,6%)	
4. 5-10 millones	4 (17,4%)	7 (16,3%)	
5. 11-15 millones	3 (13%)	8 (18,6%)	
6. 16-20 millones	5 (21,7%)	4 (9,3%)	
7. 21- 30 millones	3 (13%)	10 (23,3%)	
8. >31 millones	6 (26,1%)	9 (20,9%)	
Dificultad			
1. No, cánula blanda	19 (82,6%)	38 (88,4%)	
2. Cánula rígida	4 (17,4%)	4 (9,3%)	
3. Friador	0	1 (2,3%)	
4. Garfio	0	0	
Dosis Total (UI)	454,35 ± 231,12	477,79 ± 159,34	0,63
Coste (€)	121,12 ± 61,74	107,33 ± 35,71	0,2
Gestación			0,6
1. No	19 (82,6%)	37 (86%)	
2. Única	4 (17,4%)	5 (11,6%)	
3. Gemelar	0	1 (2,3%)	
Evolución			
1. Evolutivo	3 (75%)	4 (66,7%)	
2. Aborto	1 (25%)	2 (33,3%)	
3. Ectópico	0	0	
(*) : Diferencia estadísticamente significativa.			



XVIII Encuentro Nacional de
Salud y Medicina de la Mujer



14-16 DE FEBRERO DE 2018

www.samem.es

Visita nuestra web para acceder los temas que se incluirán en el programa
<http://www.samem.es/programa/>



14-16 Febrero 2018

Ya estamos trabajando en el SAMEM 2018...

Teléfono: 91 578 05 17 – samem@institutopalacios.com – www.samem.es

Con motivo de dar cumplimiento en materia de protección de datos de carácter personal, le informamos que el Instituto Palacios -calle Antonio Acuña, número 9 (28009) de Madrid- dispone de un fichero automatizado con la finalidad de mantenerle informado de todas aquellas actividades de máximo interés. En todo momento, Ud. podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición en la dirección anteriormente indicada. Si Ud. no desea volver a recibir comunicaciones electrónicas por parte del Instituto Palacios, remítanos el presente correo electrónico a la siguiente dirección: ipalacios@institutopalacios.com, indicando en el asunto "DARSE DE BAJA".

Revisión de Conjunto

Ultrasonidos en la valoración de la función endometrial en reproducción

Sonografic evaluation of endometrial function in reproductive medicine

Bajo, JM; Verdú, V.

Unidad de reproducción asistida. Clínica Ginefiv. c/ José Silva 9, Madrid.

Hasta la llegada de la ultrasonografía vaginal los métodos que disponíamos para la evaluación de la función endometrial eran cruentos, y por lo tanto obligaban a realizarlos en ciclos distintos a los que se buscaba la gestación. Todas la técnicas invasivas han sido hoy día abandonadas.

La ecografía transvaginal en escala de grises, apreciando las diferentes fases del ciclo, el grosor endometrial, la tasa de crecimiento y la textura endometrial, es capaz de aportar información sobre el endometrio de una forma no invasiva y aplicable al ciclo en el que se busca la reproducción. Muchas esperanzas fueron depositadas en ella, la mayoría de las cuales no han podido ser contrastadas en la actualidad.

El doppler color transvaginal y el "Power doppler" aportan conocimientos acerca de la irrigación, tanto del útero como del endometrio, que pudieran tener importancia en la implantación, como se ha demostrado sobradamente en modelos animales. Hasta el presente era difícil acercarse al endometrio porque los aparatos de ultrasonografía que usábamos no tenían sensibilidad suficiente para detectar flujos intramiometriales o endometriales. Hoy sí disponemos de ellos, y hemos podido intentar establecer correlaciones entre los hallazgos ultrasonográficos y la capacidad de implantación en el endometrio. Nos ha ocurrido lo mismo. Muchas esperanzas para tan rutilante técnica que al final recibió incluso algún calificativo

despectivo. "El fantasma de la opera del Doppler color"

La tecnología 3D midiendo volúmenes y el VOCAL irrigaciones han aportado su granito de arena en la evaluación del cuerpo uterino pero tampoco se han impuesto como técnicas sólidas en la evaluación funcional del endometrio, bien es verdad que son jóvenes, pero ya no tanto y deberían destacar, (que no lo hacen), siendo como son, las estrellas más caras del mercado ultrasonografico.

Analicemos que aporta cada cual.

Sabemos que para que se produzca la implantación precisaríamos tres cosas:

1. Embriones
2. Transfer realizado correctamente
3. Endometrio receptor

Existe buena correlación entre embriones de calidad y embarazo, que ha quedado ya suficientemente demostrada. Hemos experimentado considerables avances en la valoración de los embriones más aptos para transferir. La selección del embrión con mayor potencial de desarrollo de toda la cohorte del ciclo es esencial para lograr un embarazo exitoso. Este no es el cuerpo de nuestra revisión.

En lo referente a la transferencia, evidentemente, si no es satisfactoria y el embrión es depositado fuera del endometrio, o refluye a través del cérvix o la trompa no hay posibilidades del embarazo.

Mucho menos sabemos del endometrio. En programas de FIV se han diseñado modelos matemáticos que permiten conjugar los factores que intervienen en la implantación. Eficacia del ciclo estimulado, calidad del embrión y la receptividad del endometrio. Independientemente de las variables utilizadas, se está uniformemente de acuerdo en que la tasa de contribución de la receptividad endometrial está entre el 31 y el 64%, estableciéndose así que, en una gran parte de casos, los fallos de implantación son debidos a una calidad subóptima del endometrio. Está claro que

CORRESPONDENCIA:

Victoria Verdú

Unidad de reproducción asistida.
Clínica Ginefiv .c/ José Silva 9 Madrid.
victoriaverdu@hotmail.com

éste debe crecer durante el periodo de proliferación, en primera fase del ciclo, desde la basal y conformar un cuadro en el que proliferen las glándulas, los vasos, arropados por un estroma de tejido conectivo reticular, en el que aparecen linfocitos, granulocitos y macrófagos. Existen también fibroblastos especializados que se transforman rápidamente en células deciduales si el embrión implanta. Desde hace tiempo sabemos que, en el mundo animal, las causas de la infertilidad y las pérdidas abortivas de hembras mayores están relacionadas con problemas sanguíneos, que han podido ser detectados mediante doppler (Carson et al. 1986).

La ecografía vaginal como veníamos preconizando desde hace años, está ya en todas las consultas de esterilidad al lado de la mesa de exploraciones. Los especialistas en reproducción son hoy día también buenos ecografistas ginecológicos por los magnos servicios que aquella presta a la causa. Descarta patología en el ámbito uterino, fundamentalmente malformaciones (Bajo y cols. 1985 a), miomas (Fedele et al. 1991, Soares et al. 2000), adherencias (Shalev et al. 2000) y pólipos (Bajo 1996, Hulka et al. 1994). Y segundo porque asesora sobre cuál de ellos debería ser abordado quirúrgicamente antes de afrontar otros tratamientos (Pérez -Medina y cols. 1999). Igualmente permite una valoración en el mismo acto del ovario y su patología (Bajo y cols. 1985 b, Bajo y cols. 1988). Para valorar el endometrio y la función disponemos hoy día de varias modalidades de ultrasonografía.

- Ultrasonografía vaginal convencional
- Doppler y power doppler
- Ultrasonografía 3D y power doppler 3D- PDUS

El tema fundamental es valorar adecuadamente lo que aporta cada una y que es lo consolidado para la práctica clínica porque algunas de las técnicas pese a las expectativas depositadas en ellas no han dado el paso importante de ser incorporadas al quehacer diario del ginecólogo.

1-ECO CONVENCIONAL 2D Sonda vaginal

El endometrio lo visualizamos en cada ciclo de tratamiento. Es de especial importancia, ya que paralelamente a los cambios hormonales que se producen durante el ciclo ovárico, tienen lugar una serie de cambios histológicos en el endometrio, que le confieren unas específicas características ultrasonográficas, por las que podemos perfectamente distinguir en que fase del ciclo nos encontramos. La menstruación, la fase folicular, y la fase lútea producen unos patrones ecográficos propios que son ya bien conocidos y descritos.

Una vez descamado el endometrio, éste se ve como una delgada línea hiperecótica de 1 a 3 mm, en ocasiones con sangre residual. Sin embargo, la mayoría de las veces aparece como una sola línea ecogénica, que representa la cavidad uterina. (figura 1)



Figura 1: Endometrio lineal

Muy pronto las líneas hiperecóticas que representan la unión endometrio-miometrial se hacen patentes, y el endometrio comienza a ofrecer el típico aspecto de triple línea que se configura alrededor del día 5-6 del ciclo. Está formado por dos líneas externas hiperecóticas, que representan la unión entre el endometrio basal y el miometrio, dos bandas hipoecóticas, que representan la capa funcional esponjosa del endometrio, con sus glándulas y vasos, y por una línea central hiperecótica, que representa la luz de la cavidad, que es ecogénica debido a que el endometrio está tapizado por mucosidad y la capa compacta del endometrio. (figura 2). Puede

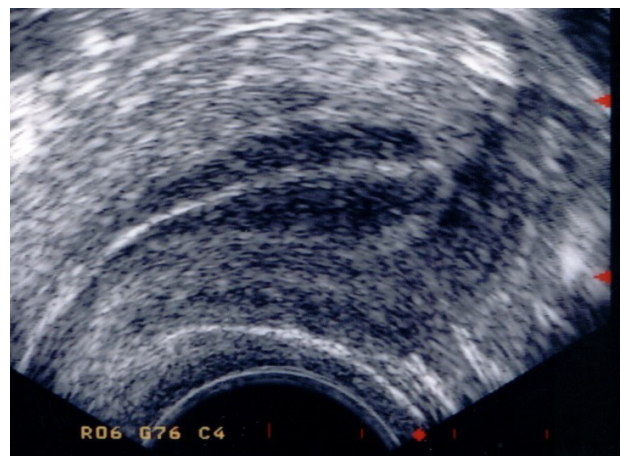


Figura 2: Triple línea

apreciarse también en esta fase el halo hipoecogénico ya citado que rodea el endometrio, de aproximadamente 2 mm, justo por el exterior de las dos líneas hiperecogénicas de la unión endometriometrial. Conforme avanza la fase folicular, el endometrio se va haciendo progresivamente más grueso, creciendo a razón de 0,5 mm de media diario, soliendo alcanzar de 9 a 14 mm. Todo el crecimiento lo hace a partir de la esponjosa, es decir, de la capa intermedia sonoluscente, por lo que podríamos decir que una vez puesto el pilar (la basal ecorrefringente) y el techo (la compacta eco refringente) el edificio crece mediante los pisos (la esponjosa sonoluscente). La mayoría de los autores eligen este momento, antes de la inyección de HCG, para medir el grosor endometrial y la tipología de endometrio en el ciclo en el que se va a hacer la transferencia.

A) GROSOR ENDOMETRIAL

Es el parámetro más evaluado del endometrio por su antigüedad, sencillez y reproductibilidad. Las medidas del endometrio se deben realizar, en un corte longitudinal tomadas por la parte más gruesa, situando el calibrador electrónico, en el punto medio de las líneas ecogénicas periféricas en el lugar en el que se consiga la máxima distancia entre las dos líneas. La ganancia del ecógrafo, la graduamos de manera que la vejiga aparezca totalmente sonoluscente.

Muchos investigadores han intentado relacionar el grosor endometrial medido mediante ultrasonidos con gestación. No ha habido concordancia en los resultados de los estudios y así mientras unos han encontrado una correlación positiva (Gonen et al.1989; Check et al .1991; Dickey et al. 1992; Noyes et al .1995;) otros han fracasado en tal propósito (Oliveira et al .1993; Coulam et al .1994).

Nosotros describimos el concepto "Ventana de grosor endometrial (Bajo Arenas 2003) cuyo límite inferior estaría en 6 mm y el superior en 20 mm y hemos aprendido varias matizaciones

- a) El endometrio tiende a ser más grueso en ciclos espontáneos que en ciclos estimulados con gonadotrofinas
- b) Las concentraciones de estradiol en sangre no se correlacionan con el grosor endometrial en el sentido de que con cifras cada vez más altas de estradiol se visualicen endometrios cada vez más gruesos
- c) Es más preocupante un límite bajo (6mm), por debajo del cual la implantación es poco probable que uno grueso que ha sido puesto en duda por muchos trabajos y del que hemos pasado a despreocuparnos.
- d) En nuestra experiencia la incidencia de endometrios menores de 6mm es del 10%
- e) Se han descrito gestaciones con endometrio de 5 mm o menos. El endometrio no es absolutamente

imprescindible para un embarazo, véanse los casos de embarazos tubáricos, abdominales, o los comunicados tras resecciones endometriales

f) Lo que si parece ser es que por debajo de ese grosor de 5mm la posibilidad de gestación baja mucho y lo razonable por tanto es valorar cada caso individualmente. Si tenemos embriones buenos y no se consiguen mejores endometrios no quedará más remedio que transferir con lo que hay.

B) TIPO DE ENDOMETRIO

La ecografía permite valorar no sólo el grosor sino también el aspecto y ecorrefringencia del endometrio (patrón endometrial). No existe ninguna nomenclatura universalmente aceptada para denominar sonográficamente las distintas etapas del desarrollo endometrial. Gonen y Gasper que fueron los pioneros, diferenciaron tres patrones endometriales en fase periovulatoria, tipo A, B, y C, de mayor a menor ecogenicidad con respecto al miometrio. El tipo C sería el triple línea y sonoluscente es decir de menor ecogenicidad que el miometrio. En cualquiera de los 3 patrones puede verse circunstancialmente, aunque es poco frecuente la presencia de una pequeña cantidad de líquido. La relación entre la textura ecográfica y la histología del endometrio en la fase folicular fue establecida por Miyara et al 1996, que demostraron que los endometrios triple línea, sonoluscentes, tenían glándulas pequeñas, de tamaño similar entre ellas y con pocas células estromales. El endometrio homogéneo hiperecoico mostraba glándulas de tamaño mayor que las anteriores, y mayor número de células estromales mientras que los endometrios heterogéneos en los que habían grandes sonoluscencias alternando con refringencias, aquellas se correlacionaban con grandes glándulas y estas con abundante estoma. El estudio de las distintas apariencias sonográficas endometriales y su potencial para gestación en un determinado ciclo, tiene discrepancias en los distintos trabajos. Gonen y col 1989. Gonen y Casper 1990 . Check et al 19991, Dickey et al 1992 ,Check et al 1993, Noyes et al 1995 encuentran una incidencia mayor de gestaciones con los patrones de ecogenicidad baja, triple línea . Otros autores como Khalifa et al 1992, Oliveira et al 1993, Coulam et al 1994, no encuentran estas diferencias. La controversia por lo tanto persiste y habría que buscar las causas de ella. En nuestra experiencia el índice de embarazos es significativamente más alto, en los endometrios triple línea que en el resto. Esto no quiere decir en manera alguna, que las probabilidades de embarazo sean nulas, porque se consiguen gestaciones pero las posibilidades bajan mucho. Además existen dos tipos de patrones que para nosotros son de muy mal pronóstico. El totalmente

refringente, superior al endometrio y cuando aparece liquido antes de la transferencia, sobre todo después de un fertilización in vitro por enfermedad inflamatoria pélvica por factor tubárico. Parece razonable colegir, que en estos casos lo que se produce es una salida de liquido, de las trompas a la cavidad uterina que resulta deletéreo para el embrión.

Menos importancia tiene la apariencia sonográfica en fase lútea porque aquí la suerte ya está echada. Sabemos que las bandas anecoicas que representan el endometrio funcional, se comienzan a llenar de zonas ecogénicas irregulares, hasta hacerse totalmente hiperecogénicas. (figura 3). Este proceso es siempre centrípeto, es decir, se efectúa del exterior hacia el interior. En los 4 a 6 primeros días de fase lútea se puede apreciar todavía, (figura 4) aunque con menor nitidez, la línea ecogénica de la

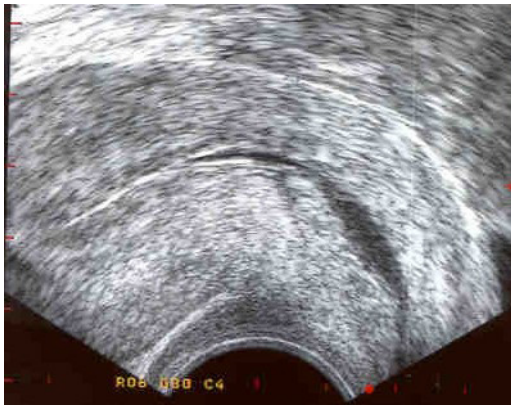


Figura 3: Inicio secreción. Moco

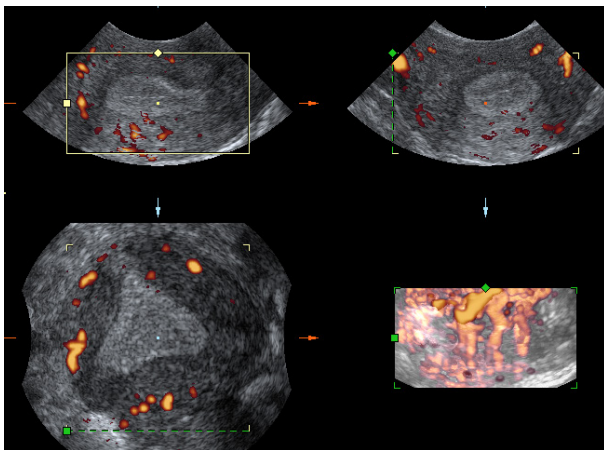


Figura 4: Endometrio secretor

cavidad endometrial. La transformación del endometrio funcional de hipocogénico a hiperecogénico suele estar

completo a los 7-8 días de fase lútea, y así el endometrio triple línea se ha ido transformando, poco a poco, en un endometrio completa y uniformemente hiperecogénico, al que progresivamente acompaña un leve refuerzo posterior, dando el aspecto clásico del endometrio secretor avanzado. (figura 5) En los días que preceden a la menstruación, pequeñas áreas hipocogénicas van

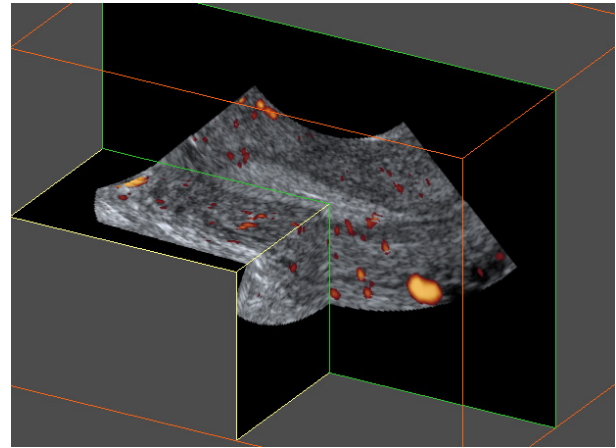


Figura 5: Endometrio secretor

apareciendo. Estas áreas probablemente representan hemorragias y zonas de degeneración del endometrio, que son un preludio del inminente inicio menstrual. Estas zonas pueden comenzar a apreciarse varios días antes del sangrado menstrual.

El cambio del endometrio proliferativo al hiperecogénico secretor de la fase lútea depende de la progesterona, y para que se produzca requiere valores superiores a los 2 ngrs/ml. Se correlaciona bien el aumento de ecogenicidad con la aparición del edema del estroma. Es probable que la interfase del líquido del estroma con las glándulas y los vasos conjuntamente sea la causa de este aumento de la ecogenicidad en la fase lútea. Se ha visto que mujeres en tratamiento simultáneo con estrógenos y gestágenos, en los que existe una asincronía entre el desarrollo de las glándulas (retrasado) y el edema del estroma (avanzado), presentan pronto una ecogenicidad acentuada. Todo indica que la ecogenicidad del endometrio se adquiere al hacerse las glándulas endometriales más tortuosas, llenándose de moco y secreciones, produciéndose cambios en la respuesta acústica de los tejidos, que son los que originan los cambios descritos en las imágenes ultrasonográficas. Las glándulas endometriales en la fase proliferativa son rectilíneas y paralelas al haz de los ultrasonidos, pero en la segunda fase se hacen tortuosas, se llenan de moco y secreciones de glucógeno, produciéndose cambios en

la respuesta acústica al haz de ultrasonidos, que además ya no incide paralelamente a las glándulas (Serafini et al. 1995).

2-DOPPLER –POWER DOPPLER-

Con la introducción de la tecnología doppler y el Power doppler, se nos presentó el nuevo reto de tipificar los cambios vasculares que se producen en el endometrio en el curso del ciclo genital. Recordamos que información que nos proporciona esta tecnología es de tres tipos:

A) Mapa color: este concepto se refiere a la señal obtenida en pantalla, que será roja o azul con el doppler color convencional (figura 6) y “fuego”, por llamarle de forma expresiva, con el Power doppler. En las imágenes

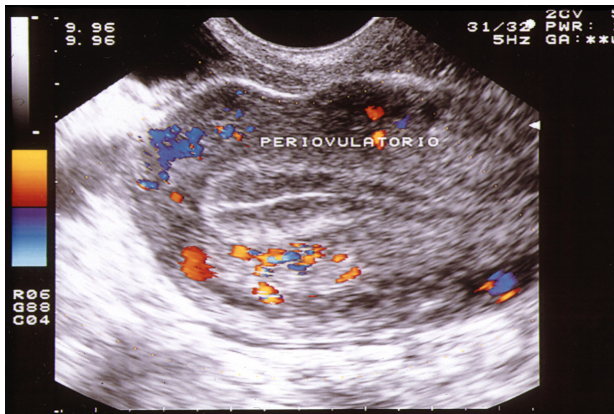


Figura 6: Endometrio periovulatorio doppler

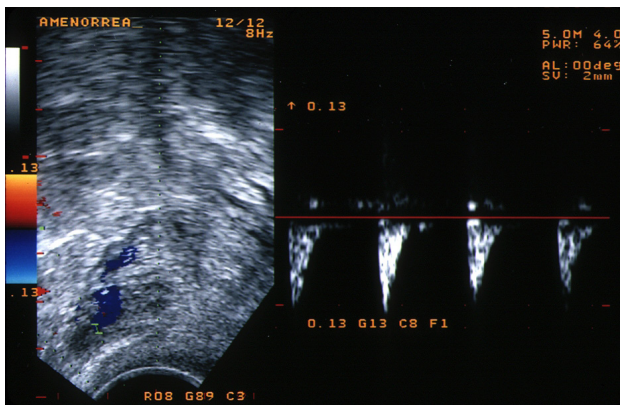


Figura 7: Ausencia de flujo diastólico

obtenidas con sonda vaginal vemos que el mapa doppler color, reproduce con fidelidad la anatomía de la irrigación uterina, visualizándose con claridad las arterias uterinas,

arcuatas, radiales y espirales.

B) Perfil velocimétrico. Nos referimos aquí, no a los índices cuantitativos, sino a la descripción de la onda tal y como se visualiza en pantalla o papel. Pueden identificarse picos sistólicos, flujos diastólicos presentes o ausentes, (figura 7) “notch” o muescas, en las ondas, flujos continuos o discontinuos, flujos laminares y flujos venosos como hemos venido publicando (Merce et al. 2001, 2005, 2006, 2007)

C) Índices cuantitativos de la velocimetría, Índice de resistencia, de pulsatilidad en las distintas arterias.

Todo parece indicar que los cambios en el flujo vascular son debidos al aumento en la secreción de estrógenos, y que existe una relación fuerte entre los niveles de esteroides ováricos en sangre y el flujo en la arteria uterina.

Los estudios vasculares uterinos iniciales con doppler se realizaron con ecografía transabdominal, apareciendo los primeros datos que apuntaban a una disminución de la irrigación en las arterias uterinas en pacientes infértiles, igual que ocurría en el mundo animal. Weiner et al. (1993) encuentran en pacientes incluidas en programa de FIV un índice de pulsatilidad en la arteria uterina medida en el día de la inducción de la ovulación significativamente más bajo en pacientes que quedan embarazadas, que en las que no gestan. En 1992, Steer y Campbell son los primeros en establecer un punto de corte. Publican que no encuentran embarazos por encima de un IP de 3 y que el porcentaje de embarazos aumenta conforme disminuye el IP. Cacciatore et al. (1996) tampoco encuentra embarazos por encima de un IP de 3,3. En su trabajo describen 5 mujeres que concibieron con índices de pulsatilidad mayor de 3 y hubo que lamentar abortos en tres de ellas. Acaban concluyendo que con índices de resistencia superiores a 0.95 y de pulsatilidad superiores a 3.3 no merece la pena transferir. No hemos podido comprobar estos extremos. Nuestros resultados respecto a la cuantificación de los índices han sido sin embargo decepcionantes. En nuestra experiencia una vez establecidos flujos diastólicos y siendo estos continuos es baldío intentar diferenciarlos acorde a un índice de resistencia y pulsatilidad, velocidad sistólica máxima, velocidad diastólica máxima, velocidad media. Todas nuestras comparaciones entre índices cuantitativos buscando diferencias o puntos de corte para gestación fueron estériles. En expresión de Sartre, constituyen una pasión inútil. Si no hay gestación pese a tener buenos embriones probablemente, no se deba aun problema de vascularización sino a otros contratiempos que actualmente se nos escapan. Además en nuestra experiencia estos índices tienen una gran dispersión y se solapan mucho, dificultando encontrar puntos de corte.

Al utilizar el Power doppler, cuatro veces más sensible que el convencional, se empezaron a obtener imágenes vasculares hasta dentro del mismo endometrio (figura 8) Applebaum (1995) y Zaidi et al. (1995) fueron los

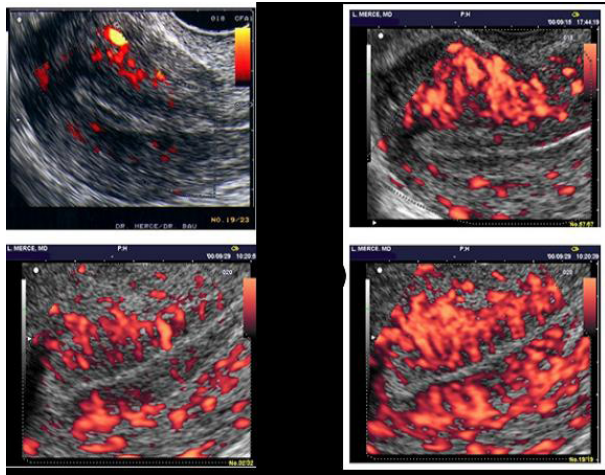


Figura 8: Power Doppler .flujo endometrio

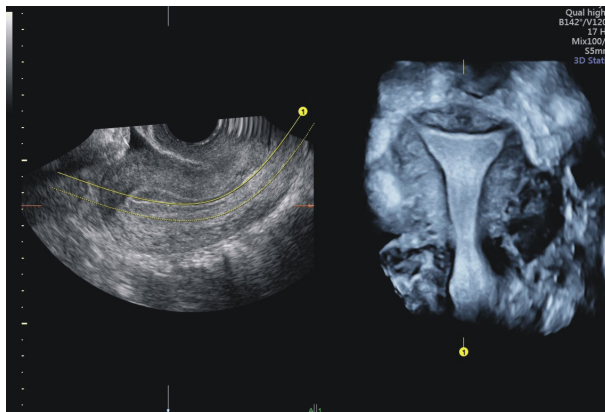


Figura 9: Utero 3d

primeros en apuntar la posibilidad de relacionar la irrigación endometrial con la tasa de implantación, ya que, hasta entonces los trabajos se habían realizado en arteria uterina y con velocimetrías cuantitativas, ofreciendo los datos mucha dispersión. Estos autores, argüían que para que se afecte la uterina muy distante del endometrio, los cambios debían ser muy groseros. Incluso trabajando con doppler convencional comunicaron ambos una mejor tasa de implantación cuando se visualizaba irrigación, con mapa color dentro del endometrio. Eran unos trabajos muy prometedores pero que desgraciadamente no se han podido confirmar ni llevar a la práctica clínica.

3-ECOGRAFÍA 3D POWER DOPPLER

La tecnología 3D permitió dibujar el utero combinando las medidas obtenidas en las tres dimensiones (figura 9). El volumen endometrial se calcula de forma precisa con reconstrucción del endometrio con tecnología 3d. (figura 10). En la literatura se ha descrito bajas tasas

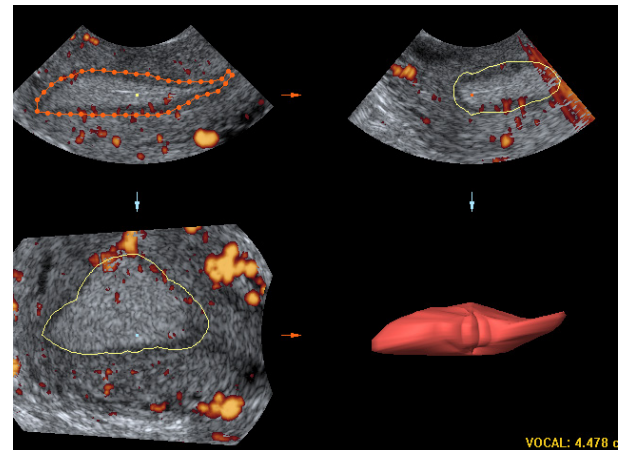


Figura 10: Endometrio Secretor 3d_volumen 4.4cm3

de implantación con volúmenes inferiores a 2 cc sin embargo otros autores Kim et al 2014 y Zhang y col 2016 no encuentra diferencias significativas en el volumen (figuras 11, 12, 13)

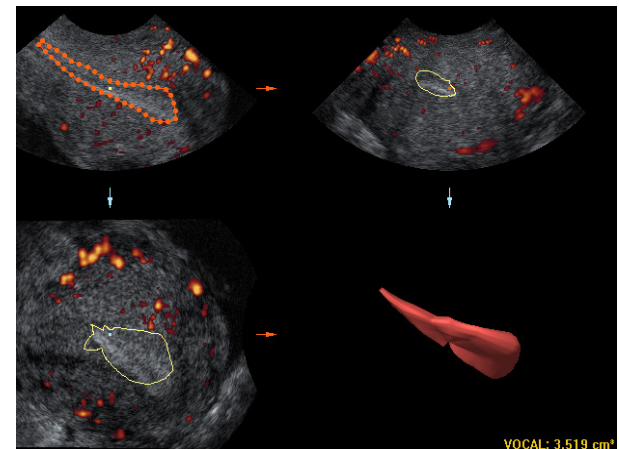


Figura 11: Volumen 3.5 cm3

Pero lo más prometedor fué la posibilidad de visualizar nítidamente la vascularización (figuras 14, 15, 16) y medir índice de vascularización, índice de flujo y la combinación índice de vascularización flujo en un área específica disminuyendo la variabilidad interobservador añadiendo programas computarizados para analizarlos. (Merce et al 2005 Engels et al 2011) (figuras 17, 18, 19)

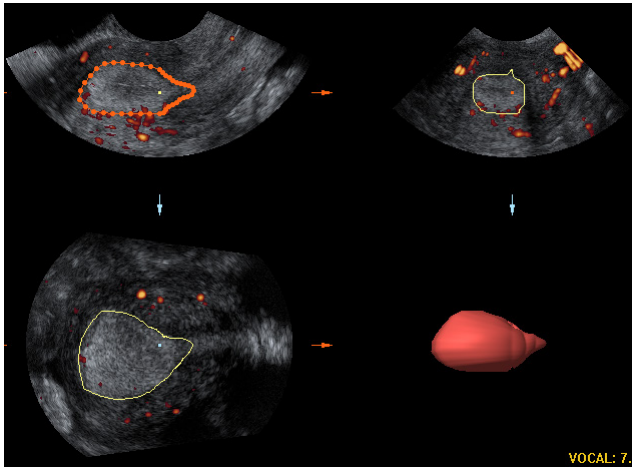


Figura 12: Volumen _vol3 7 cm3



Figura 13: Volumen endometrio 3d solo

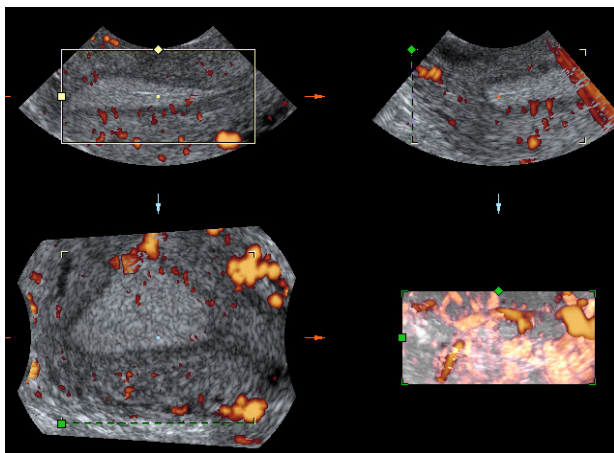


Figura 14: Vascularización 3D sector

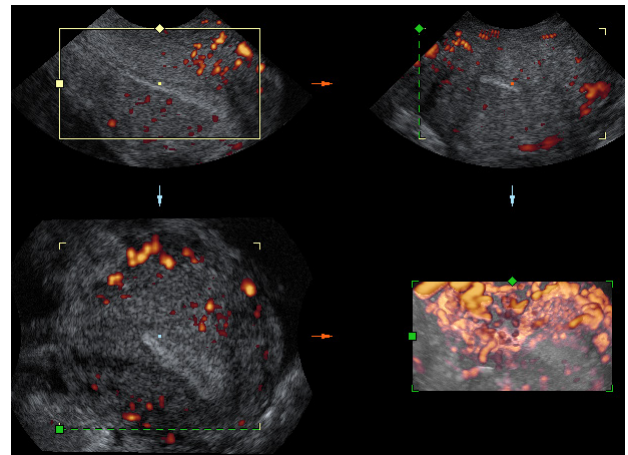


Figura 15: Vascularización endometrio

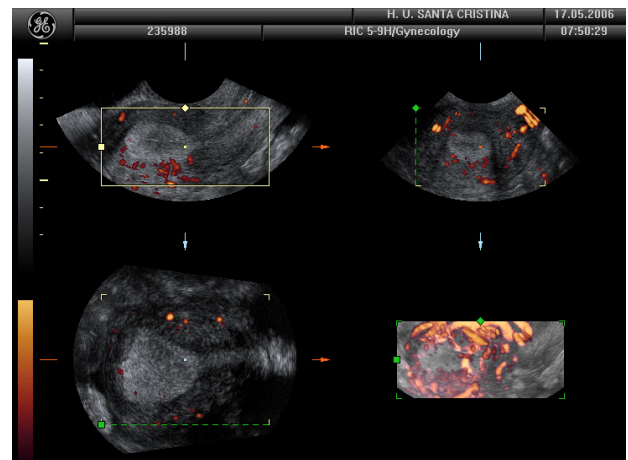


Figura 16: Vasc endom render3

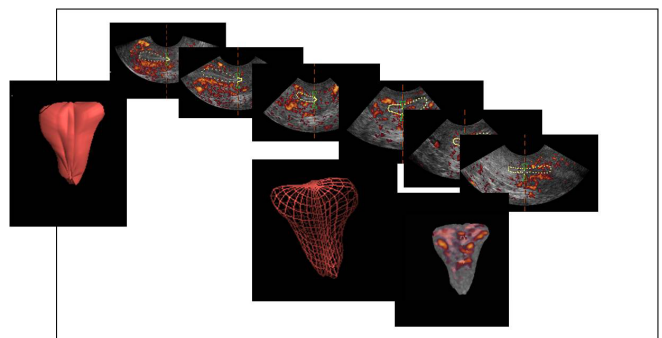


Figura 17: Vascularización utero 3d-PDUS

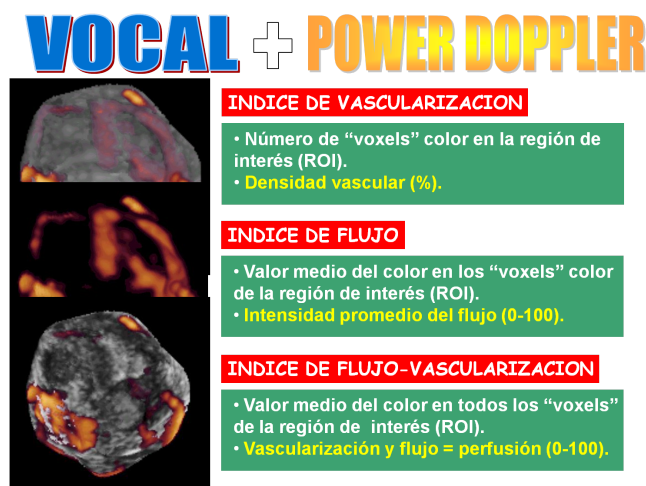


Figura 18: Indices Vocal

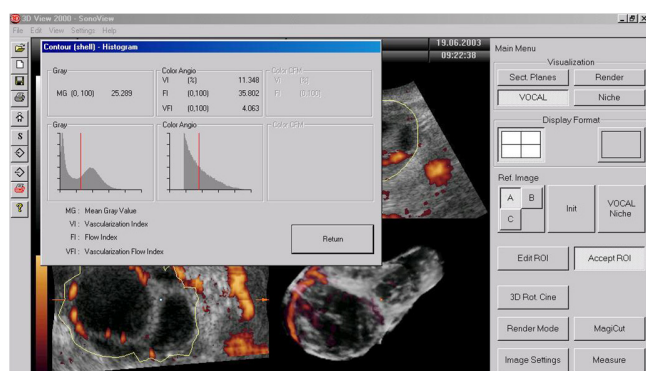


Figura 19: Indices Vocal

Ng y col (2006) realizan una exploración con esta tecnología en el día de la recuperación de oocitos midiendo grosor endometrial ,IP ,IR, de los vasos uterinos, volumen endometrial, IV, IF, IVF de los vasos endometriales y subendometriales.

Concluyen que los flujos vasculares endometriales y subendometriales medidos en estos términos no fueron buenos predictores de gestación. Merce y col 2008 en un estudio prospectivo midiendo el mismo día y los mismos parámetros encuentran sin embargo que en las mujeres embarazadas el volumen endometrial ,índice de vascularización ,índice de flujo e índice de vascularización flujo fueron significativamente más altos en las embarazadas que en el grupo de que no quedó gestante. La conclusión no es que con índices bajos de irrigación hay que cancelar la transferencia sino antes bien que con buenos índices, la política debe ser transferir un solo embrión si este es alta calidad.

Kim y col 2014 publican sus resultados con 236 pacientes midiendo también el mismo día de las transferencia con 3d power Doppler los flujos

endometriales y subendometriales. Dentro del endometrio los IV IF IVF fueron más altos en el grupo de embarazadas que las no embarazadas. Las medidas obtenidas de flujos subendometriales fueron similares en uno y otro grupo. Recomiendan por tanto medir los flujos endometriales para valorar receptividad del endometrio.

Zhang y col 2016 realizan la misma exploración con 3D pero el día de la inyección de hCG en 435 pacientes 235 de las cuales (58,8%) consiguieron gestación. Estudiaron grosor endometrial ,patrón endometrial, pico de velocidad sistólica, velocidad diastólica, índice de resistencia e índice de pulsatilidad de las arterias espirales , volumen endometrial e índices de IV, IF, IFV de los flujos endometriales y subendometriales. No encontraron diferencias significativas en ninguno de los parámetros por lo que concluyen que los parámetros obtenidos del endometrio por ultrasonografía 3D-powerdoppler no son buenos predictores de gestación

Para terminar nos quedaríamos con las reflexiones que Hershko-Klement y A Tepper R (2016) hacen en una revisión de conjunto para Fertility and Sterility titulada: "Ultrasonidos en reproducción asistida: una llamada para llenar el vacío (gap) endometrial"

Reconociendo lo mucho aportado por los ultrasonidos a la reproducción asistida afirman que los parámetros endometriales hoy analizados, son como hemos visto objeto de controversias y que la mayoría de los ginecólogos evitan tomar decisiones clínicas en base a ellos preconizando la necesidad de una puntuación que integre a todos ellos cada uno con su peso específico. Parece lo razonable y nosotros ya propusimos una formula (Bajo 2001) .Bien es verdad que entonces no existía la tecnología 3d PDUS que debería hoy ser incorporada. La utilidad vendría dada en que con puntuaciones altas, (endometrio con buen grosor o volumen , triple línea y buenas irrigaciones transferiríamos sólo un embrión de alta calidad. Hasta dónde llegan nuestro conocimientos el gap sigue abierto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Applebaurn M. The uterine biophysical profile. Ultrasound Obstet Gynecol 1995; 5: 67-68.
2. Aytoz A, Ubaldi F, Tournaye. The predictive value of uterine artery blood flow measurements for uterine receptivity in an intracytoplasmic sperm injection program. Fertil Steril. 1997 Nov; 68(5): 935-7.
3. Bajo JM, Olaizola JI, Gómez Cedillo A, García Alarilla M, Gámez F, De la Fuente P. Utilidad y limitaciones de los ultrasonidos en el diagnóstico de endometriosis. Ultrasonidos 1985, 4(4):

- 196200.
4. Bajo JM, Olaizola JI, Gámez F, García Alarilla M, Gómez Cedillo A, De la Fuente P. Contribución de la ecografía al diagnóstico de las malformaciones uterinas *Ultrasonidos* 1985; 4(4): 191195.
5. Bajo JM, Fernández Valderrama C, Folgueira Valle G, Huertas Fernández MA, Romero Cisneros LF, Martínez Cortes L, Ortiz M, García Frutos A. Monitorización con ultrasonografía de la inducción de la ovulación. *Ultrasonidos* 1987; 6(3): 136144.
6. Bajo JM, Huertas MA, Lone Vásquez C, Romero LF, López Eguez R, Ortiz Navalmoral M, Martínez Cortés L. Los ultrasonidos en el diagnóstico del síndrome del ovario poliquístico (SOP). *Ultrasonidos* 1988; 7(1): 1925.
7. Bajo J. Ultrasonic followup and hormonal study in ovarian functional formations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 48.
8. Bajo JM, Romo A. Ecografía intervencionista en ginecología. *Clin Invest Ginecol Obstet* 1993; 20 (supl 1): 20-25.
9. Bajo JM, Galera F, Arenaza A. Ultrasonografía vaginal del ovario en reproducción. *Toko-Gin Pract.* 1993; 52 (585): 442-450.
10. Bajo JM. Diagnosis and management of endometrial polyps. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8: 65.
11. Bajo JM, Haya J, Galera F, Martínez de Arenaza A.: Ultrasonidos y reproducción asistida. Fecundación in vitro. En Ed Bajo Arenas JM. *Ultrasonografía y Reproducción*. Ed Proust. Barcelona 1996.
12. Bajo JM, Galera F. La ecografía en la monitorización del endometrio en ciclos FIV. Libro de Ponencias. XXI Congreso nacional SEF. Tenerife 1996.
13. Bajo JM, Romo A, Martínez O, Huertas MA, Rayward J. Cyst aspiration with color doppler: evaluation of malignancy en: S Wiener, A. Kurjak eds. *Interventional ultrasound*. The Parthenon publishing group. London 1999: 133-137.
14. Bajo JM Proyecto investigación para Cátedra Universidad Autónoma de Madrid 2001
15. Bajo Arenas Ecografía en Ginecología y Reproducción 2003 Editorial Marban SL 2003
16. Bajo Arenas J, Perez Medina T, Troyano J. Ultrasonographic signs of poor pregnancy outcome *The Ultrasound Review of Obstetrics and Gynecology*, March 2005; 5(1): 56-68
17. Cacciatore B, Simberg N, Fusaro P, Tiitinen A. Transvaginal doppler study of uterine artery blood flow in in vitro fertilization and embryo transfer cycles. *Fertil Steril* 1996; 66: 130-4
18. Cacciatore B, Tiitinen A. Transdermal nitroglycerin administration improves uterine blood flow in infertile women. *J Assist Reprod Genet* 1997; 14(Suppl): 20-451.
19. Bohm-Velez M, Breitkopf DM, Ledbetter M. AIUM practice guideline for the performance of ultrasound of the female pelvis. *J Ultrasound Med.* 2014 Jun; 33(6):1122-30.
20. Carson R, Findlay J, Mattner P, Brown B. Relative levels of thecal blood flow in atresic and nonatresic ovarian follicles of the conscious sheeps. *Aus J Exp Biol Me Sci*, 1986; 64: 381-8.
21. Check JH, Lurie D, Diettreich C, Callan C, Baker A. Adverse effect of a homogeneous hyperechogenic endometrial sonographic pattern, despite adequate endometrial thickness on pregnancy rates following in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1993 Aug;8(8):1293-6.
22. Coulam C, Bustillo M, Soenksen D, Britten S.: Ultrasonographic predictors of implantation after assisted reproduction. *Fertil Steril* 1994; 62:1004-10
23. Coulam CB. Colour Doppler indices of follicular blood flow as predictors of pregnancy after in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod.* 1999 Aug;14(8):1979-82.
24. Engels V, Sanfrutos L, Perez-Medina T, Alvarez P, Zapardiel I, Godoy-Tundidor S, Salazar FJ, Troyano J, Bajo-Arenas JM. Perioovulatory follicular volume and vascularization determined by 3D and power Doppler sonography as pregnancy predictors in intrauterine insemination cycles. *J Clin Ultrasound.* 2011 Jun;39(5):243-7. doi: 10.1002/jcu.20816. Epub 2011 Apr 15.
25. Engels V, Sanfrutos L, Pérez-Medina T, Alvarez P, Zapardiel I, Bueno B, Godoy-Tundidor S, Bajo-Arenas JM. Evaluation of Endometrial and Subendometrial Vascularization and Endometrial Volume by 3-D Power Doppler Ultrasound and Its Relationship with Age and Pregnancy in Intrauterine Insemination Cycles. *Gynecol Obstet Invest.* 2011 Mar 4. :
26. Fedele L, Bianchi S, Dorta M, Brioschi D, Zanotti F, Vercellini P. Transvaginal ultrasonography versus hysteroscopy in the diagnosis of uterine submucous myomas. *Obstet Gynecol.* 1991; 77: 745-8
27. Gonen Y, Casper RF, Jacobson W, Blankier J. Endometrial thickness and growth during ovarian stimulation: a possible predictor of implantation in in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 1989 Sep; 52(3): 446-50.
28. Gonen Y, Casper RF. Prediction of implantation by the sonographic appearance of the endometrium during controlled ovarian stimulation for in vitro

- fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1990 Jun; 7(3): 146-52.
29. Hershko-Klement A, Tepper R. Ultrasound in assisted reproduction: a call to fill the endometrial gap. *Fertil Steril* 2016 Jun 105 (6) 1394-1402
30. Hulka CA, Hall DA, Mc Carthy K, Simeone JF. Endometrial polyps, hyperplasia and carcinoma in postmenopausal women: differentiation with endovaginal sonography. *Radiology* 1994; 191(3): 7558.
31. Kim A, Jung H, Choi WJ, Hong SN, Kim HY. Detection of endometrial and subendometrial vasculature on the day of embryo transfer and prediction of pregnancy during fresh in vitro fertilization cycles. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014 Sep 53 (3) 360-365
32. Lieng M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010 Aug; 89(8):992-1002. .
33. Merce L, Bau S, Bajo JM. Doppler study of arterial and venous intraovarian blood flow in stimulated cycles. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* .2001.Nov 18 (5) 505-510
34. Merce LT, Gomez B, Engels V, Bau S, Bajo JM. Intraobserver and interobserver reproducibility of ovarian volume, antral follicle count, and vascularity indices obtained with transvaginal 3-dimensional ultrasonography, power Doppler angiography, and the virtual organ computer-aided analysis imaging program. *J Ultrasound Med.* 2005 Sep; 24(9): 1279-87.
35. Merce LT, Alcazar JL, Engels V, Troyano J, Bau S, Bajo JM. Endometrial volume and vascularity measurements by transvaginal three-dimensional ultrasonography and power Doppler angiography in stimulated and tumoral endometria: Intraobserver reproducibility. *Gynecol Oncol.* 2006 Mar;100(3):544-50.
36. Merce LT, Alcazar JL, Lopez C, Iglesias E, Alvarez-Heros J, Bau S, Bajo JM. Clinical usefulness of 3-dimensional sonography and power Doppler for diagnosis of endometrial carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2007 Oct;26(10):1279-87
37. Merce LT, Barco MJ, Bau S, Troyano J. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril* 2008 Jan 89 (1) 111-7
38. Miyara M, Sakumoto T, Takamiyagi N, Nakama K, Kimura H, Kanazawa K. Relationship between endometrial histology, morphometry and ultrasound texture in the follicular phase of infertile women with natural menstrual cycles. *Hum Reprod.* 1996 Aug; 11(8): 1719-23.
39. Ng EH, Chan CC, Tang OS, Yeung WS, Ho PC. The role of endometrial and subendometrial blood flows measured by three-dimensional power Doppler ultrasound in the prediction of pregnancy during IVF treatment. *Hum Reprod* 2006 Jan 21 (1) 164-70
40. Oliveira JBA, Baruffi RLR, Mauri AL, Petersen CG, Campos MS, Franco JG. Endometrial ultrasonography as a predictor of pregnancy in an in-vitro fertilization programme. *Hum Reprod* 1993;8:1312-15
41. Perez Medina T, Martínez O, Folgueira G, Bajo JM. Which endometrial polyps should be resected? *J Am Assoc Gynecol Laparosc* 1999; 6: 71-74
42. Porter MB, Brown R, Goldstein SR. AIUM practice guideline for ultrasonography in reproductive medicine. *J Ultrasound Med.* 2009 Jan;28(1):128-37
43. Serafini P, Nelson J, Batzofin J, Olive D. Preovulatory sonographic uterine receptivity index (SURI): usefulness as an indicator of pregnancy in women undergoing assisted reproductive treatments. *J Ultrasound Med.* 1995 Oct;14(10):751-5.
44. Shalev J, Meizner I, Bar-Hava I, Dicker D, Mashiah R, Ben-Rafael Z. Predictive value of transvaginal sonography performed before routine diagnostic hysteroscopy for evaluation of infertility. *Fertil Steril.* 2000 Feb;73(2):412-7.
45. Soares SR, Barbosa dos Reis MM, Camargos AF. Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases. *Fertil Steril.* 2000 Feb; 73(2): 406-11.
46. Steer CV, Campbell S, Tan SL, Crayford T, Mills C, Mason BA, Collins WP. The use of transvaginal color flow imaging after in vitro fertilization to identify optimum uterine conditions before embryo transfer. *Fertil Steril* 1992; 57: 372-6.
47. Weiner Z, Theler I, Levrum J, Lewit N, Itskovitz-Eldin J. Assessment of ovarian and uterine blood flow by transvaginal color Doppler in ovarian-

- stimulated women: correlation with the number of follicle and steroid hormone levels. *Fertil Steril*, 1993;59:743-9.
48. Zaidi J, Jurkovic D, Campbell S, Okokon E, Tan SL. Circadian variation in uterine artery blood flow during the follicular phase of the menstrual cycle. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5: 406-10.
49. Zhang T He Y Wang Y Zhu Q Yang J Zhao X Sun Y The role of three-dimensional power Doppler ultrasound parameters measured on hCG day in the prediction of pregnancy during in vitro fertilization treatment. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2016 aug 203; 66-71

TRIBUNA HUMANÍSTICA

ESCUDRIÑANDO VESTIGIOS MÉDICOS y GINECOLÓGICOS EN LOS ARCANOS EDIFICIOS DEL PUERTO DE SANTA MARÍA

Scrutinizing medical an gynecological vestigies on arcanes building of Port of St Maria



Figura 1. Bodeguita Obregón

El Puerto de Santa María, Portus Gaditanus de los romanos, Alcanatíf de los Árabes es una ciudad que rezuma historia por todos sus poros. Resulta tentador en los largos paseos del verano indagar en sus secretos que en mi caso me llevan ineluctablemente a la medicina en general y a la ginecología en particular.

Como asiduo de Bodeguita Obregón, (figura 1), más que bodega despacho de vinos de los más antiguos del Puerto, inicio esta singladura en la calle Ganado, esquina con la calle zarza y me detengo a visitar el antiguo Hospital de mujeres de la Divina Providencia, alias el Hospitalito, hoy museo municipal.

Corría el año 1753, reinaba en España Fernando VI, gobernaba por último año El marqués de la Ensenada antes de que el rey se retirara a Villaviciosa de Odón preso de sabe Dios qué enfermedad mental, a buen seguro próxima a lo que hoy llamamos trastorno bipolar - cuando dos almas caritativas fundaron el hospitalito para acoger a mujeres pobres y niñas huérfanas. Se financiaba con las

aportaciones monetarias de bienhechores que no siempre llegaban con fluidez, por lo que la obra bellísima, neoclásica (figura 2) con pinceladas barrocas quedó inacabada siendo la Iglesia (figura 3) de tres naves la que peor parada escapó. En el edificio se encuentran mármoles de Málaga y azulejos de las alfarerías trianeras. Atendió y trató solo a mujeres hasta mediados del siglo XIX en que fue convertido en escuela pública en la que se formaron muchos portuenses, hasta su acomodo final de digno museo portuense que merece la pena visitarse.

Bajando por calle Ganado, a la derecha se ubica la Iglesia Mayor Prioral, ahora Basílica menor, de obligado alto y recreación para el visitante (figura 4). Fue abierta al culto en 1493 y entre sus muchos atractivos, de los que no soy el más pertinente para describir, personalmente siempre me han atraído el baldoquino (figura 5), y el retablo y la sillería del coro (figura 6). De medicina poco aquí, pero tintes relacionados con nuestra



Figura 2. Fachada Hospital de la Providencia



Figura 3. Hospitalito de la Providencia
Patio

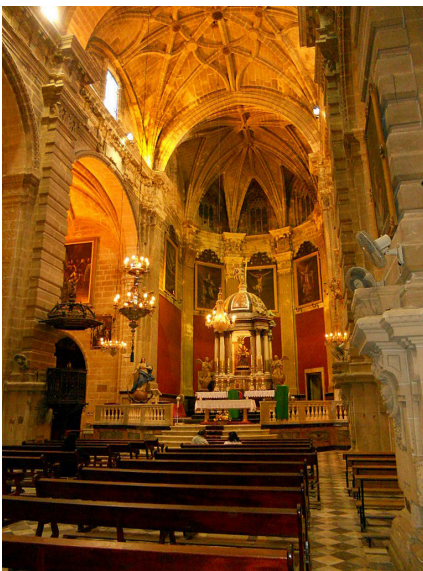


Figura 5. Baldoquino neoclásico



Figura 4. Iglesia Mayor Prioral

debieron ser cardinales, porque el patio de la Iglesia también se utilizó *in illo tempore* como fosa común. Fedatario de ello son las crónicas que relatan el hundimiento del Puente de San Alejandro en 1779. Perecieron el día de su inauguración un número estimado de 400 personas de los que no pudieron rescatarse todos los cadáveres, pero consta en las crónicas que al menos 100 fueron enterrados en



Figura 6. Sillería del Coro

compañera ineluctable, al final siempre vencedora, la parca, sí. Resulta que en la iglesia hay unas catacumbas otrora abiertas al público ahora clausuradas, en la que están enterrados envueltos en sacos personajes principales por su categoría social en nichos a los que se añadió cal para su pronta corrosión. Se supone que sale el paseante de la Iglesia, enfilando la calle Palacios abajo donde aprovecho para comprar algunas viandas en los ultramarinos Diana (figura 7). Al estilo de las antiguas coloniales, se llamaban así por vender productos, (café, especias..) que venían otrora de las Américas. Había muchos en España bien queridos por el pueblo por méritos y justicia. Sitio típico (figura 8) de los que no deberían morir pero que me temo sucumba como han ido desapareciendo distintos bajo la apisonadora de los grandes supermercados. Sigo mi camino y a la izquierda entro en la calle Misericordia donde

se ubica signficada por una placa, (figura 9) la casa natal de Federico Rubio y Galli, el mejor cirujano español del siglo XIX, primero que llevó a cabo en España con éxito intervenciones sobre el ovario y pionero en técnicas hemostáticas y anestésicas que hicieron avanzar la cirugía en nuestro país. Como es harto conocido tan rutilante médico, nació en el Puerto de Santa María, estudió en la Facultad de medicina de Cádiz y desarrolló su labor en Sevilla y Madrid.

Giro por la calle Luna hacia la plaza de las Galeras. Desde este embarcadero salían las naves para América. El Puerto es una ciudad muy colombina en la que vivió Cristóbal Colon preparando el descubrimiento de América y su entrevista con los Reyes Católicos. De aquí emergió la santa María a cuyo mando iba Juan de La cosa, vecino de la ciudad, que más tarde en 1500 dibujó en la entonces denominada Santa María



Figura 7. Diana Ultramarinos



Figura 8. Diana Colonial



Figura 9. Casa natal Federico Rubio y Galli



Figura 10. Hospital San Juan de Dios Fachada al río Guadalete

del Puerto, la primera carta marina que incluía ya las tierras descubiertas en América. Un importante tráfico comercial se estableció con las indias generando gran riqueza para la ciudad y bellas construcciones civiles fomentadas y costeadas por los llamados cargadores a indias, que la hicieron nominar Ciudad de los 100 palacios.

Avanzo por la ribera del río y en la avenida de bajamar llego al perfil posterior, el que da al Guadalete del hospital San Juan de Dios. Curiosa historia la de este bello e irrepetible hospital que para empezar no debió denominarse así, puesto que nunca perteneció a esta orden. En 1679 El Duque de Medinaceli cede unos predios en la ribera del río Guadalete a la cofradía de la Santa Caridad, la más antigua del Puerto, para

la construcción de un hospital en la que llevasen a cabo a más de sus cometidos habituales, socorrer a los pobres obras piadosas-benéficas y enterrar difuntos abandonados, la seguro harto ardua tarea de atender a los enfermos. Con las ayudas recibidas se terminaron las obras en 1691 e

inauguróse el hospital ese mismo año. De construcción sobria, clásica, pese a que en esa época en El Puerto predominaba el barroco, piedra blanca como corresponde a un edificio sanitario, la fachada frente al río consta de cuatro alturas (figura 10). La cara principal, (figura 11) la oriental, se vuelca hacia la calle Micaela Aramburu y se diferencian claramente las portadas del hospital y de la Iglesia adyacente, antigua capilla de la hermandad de la Caridad, cedida en la actualidad a la Hermandad de nuestro padre Jesús de los afligidos. La Iglesia puede visitarse pero el hospital permanece cerrado. Recuerdo de joven estudiante entrar a través de un alargado zaguán a un patio porticado con diez columnas de mármol toscanas que aguantan el peso de diez arcos semicirculares. A él se abren se abren balcones del corredor de la primera planta a la que se sube a través de una escalera también de mármol con un bello zócalo de azulejos policromados que ignoro si permanecen así en la actualidad. Pero sigamos con la evolución cronológica del hospital.

En 1733 se añaden salas para recogida de mujeres enfermas y necesitadas que continúan siendo atendidas por la hermandad de la caridad y se denominaba Hospital de la Santa Caridad.



Figura 11. Hospital San Juan de Dios Fachada principal

Llegó 1812 y la Constitución promulgada en la iglesia de San Felipe Neri de Cádiz estableció que eran los Ayuntamientos los que debían regir los establecimientos benéficos, creando las Juntas municipales de Beneficencia y aún más, cuando Mendizábal en 1836 decreta la desamortización eclesiástica se nacionalizan en España los bienes de las órdenes religiosas y los hermanos de la caridad deben abandonar definitivamente el Hospital siendo substituidos por personal sanitario dependiente del Ayuntamiento. Y aquí viene lo misterioso de toda esta historia. En 1857 el Hospital aparece ya

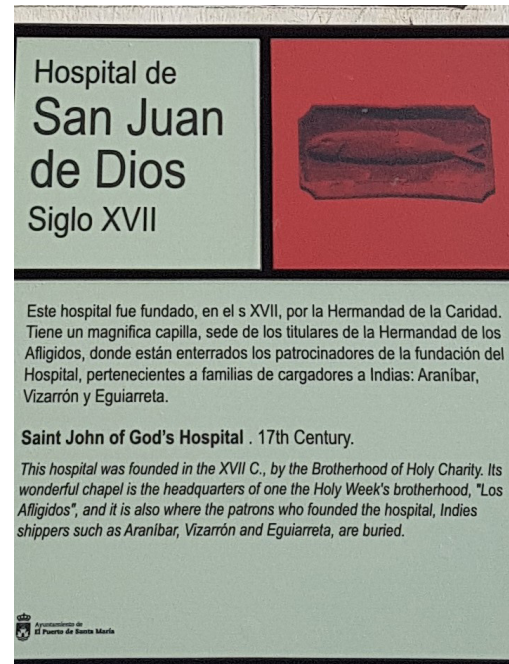


Figura 12. Hospital San Juan de Dios



Figura 13. Capilla Ntro Padre Jesus Afligidos

rebautizado como Hospital San Juan de Dios cuando esta orden que también debió abandonar sus posesiones portuenses con la desamortización, nunca estuvo operando en nuestro hospital de la ribera del río. Los juandedianos tenían su sede en la esquina de la calle Misericordia con la calle Luna y la única relación que tenían es que evacuaban a sus enfermos más graves al Hospital de la Santa Caridad. No he logrado aclarar esto, así que cualquier información fidedigna al respecto será bien recibida. A finales del siglo XIX la situación del ayuntamiento del Puerto devino muy precaria y acordó se que se instalara a tutelarlos, esta vez las hermanas de la caridad, al fin y al cabo no causaban costos, pero el nombre permaneció, hizo mella en el pueblo y ya quedó hasta hoy denominado así (figura 12).

A comienzos del siglo XX contaba con alrededor de 60 camas su área de influencia ascendía a 10.000 personas y lo visitó nuestro ya referido insigne Dr Federico Rubio.

El hospital es remodelado en 1916 gracias al mecenazgo de Mikaela de Aramburu viuda de Moreno de Mora que sufragó los gastos de modernización y entiendo que como compensación por ello se dio su nombre a la calle a la que da la fachada principal y allí la encontrareis hoy día.

Un nuevo reglamento del Hospital está fechado en 1935 justo antes de la guerra civil y destaco en él dos cosas 1) Que las hijas de la caridad seguían atendiendo enfermos en este hospital 2) Que en el piso superior había una sala denominada San Ramón dedicada a la obstetricia. Tras la guerra el edificio funcionaba como hospital y como casa de socorro y es seguro que aún en la década 70-80 se asistían partos porque hay muchos portuenses que me comunican verbalmente que nacieron allí

en esa época. No tengo constancia, pero la lógica me induce a pensar que fue el paso del tiempo y la obsolescencia, así como la apertura del Nuevo Hospital Santa María del Puerto la que finiquitó la defunción del edificio como hospital. Las instalaciones municipales, algunas cedidas para usos sanitarios permanecieron algún tiempo y hubieron de clausurarse a finales del siglo pasado por amenaza de ruinas de elementos estructurales, sobre todo cubiertas y muros. En el presente la antigua Iglesia de La Santa Caridad permanece abierta cedida a la hermandad de nuestro Padre Jesús de los Afligidos (figura 13) que son los que se ocupan de su mantenimiento y cuidado con los medios a su alcance. El edificio del hospital como decimos fue desalojado por amenaza de ruina y permanece cerrado.

La propiedad del inmueble continua siendo del ayuntamiento y aunque ha sido propuesto para distintos usos, circulan versiones que para un geriátrico, o también para juzgados hasta la fecha no tengo conocimiento que se haya tomado decisión alguna.



Figura 14. Biblioteca Puerto Sta María. Edificio san Luis

Tranquiliza saber que el edificio tiene un nivel de protección integral que sólo permite sobre él modificaciones parciales que no impliquen alteración de sus valores significativos y artísticos, entendiendo cómo estos fachadas patio y escalera principal. Esperemos que se cumplan. Acabo esta reflexiones que escribo no por exceso de erudición sino por sobra de apego hacia estos históricos, notables y bellos edificios.

Avanzo lentamente por la orilla izquierda del Guadalete cuando un cantante ambulante tararea, aporreando, antes que acariciando, una guitarra

*"En Cádiz tié la Bizcocha
Un café de marineros
Y en el café hay una niña
Color de lirio moreno"*

Le doy propina para entablar conversación acerca de la copla.

*"Pero hombre si yo estudié en Cádiz y nunca di con ese café
le apostillo,*

Tampoco encuentra Usted hoy el vaporcito Adriano que

cruzaba la bahía y sin embargo existió.

*Si. En ese me dejó mi padre muchas veces para ir a la facultad de medicina pero de eso ya hace
mucho tiempo y es otra historia"*

*José Manuel Bajo Arenas
Catedrático O&G Universidad Autónoma de Madrid
Fellow ad eundem Royal College Obstetricians and Gynaecologists*

PD: Mi agradecimiento a la Biblioteca del Excmo. Ayuntamiento del Puerto de Sta María (figura 14) ubicada en el edificio San Luis y a su bibliotecaria Ana que me suministró muchos de los datos aquí expuestos.

A FRANCISCO JAVIER HAYA PALAZUELOS IN MEMORIAM



Lo único cierto en esta vida es que todos emprendemos de forma inexorable el viaje final pero poco conocemos sobre los caprichosos designios de la parca. Esta vez le mandó a Javier Haya, en plena madurez, una enfermedad incurable, de rápida progresión, de la que eramos concedores con tanta tristeza como impotencia. Natural de Cantabria donde cursó sus estudios de medicina con brillantes calificaciones y premio extraordinario, decidió especializarse en Obstetricia y Ginecología. Obtuvo un buen número en el examen MIR que le alcanzó para elegir plaza en el Hospital 12 de Octubre dónde a la sazón le conocí. Cuando obtuve la plaza de jefe de Servicio Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Getafe, coincidió con que él acabó su residencia y aceptó la invitación de venirse conmigo obteniendo la plaza en propiedad. Ya no nos separaríamos, moviéndonos ambos posteriormente a la maternidad de Sta Cristina, hasta que él mismo hace ya casi 10 años consiguió la plaza de jefe de Servicio del Hospital General de Ciudad Real.. Fué Javier un colaborador y amigo entrañable. Primero por su bonhomía y buen carácter. Era muy difícil verlo enfadado; antes bien siempre tenía la sonrisa afable que hacía grato su encuentro y con la que obsequiaba a sus pacientes a las que siempre trataba con esmerado cariño. Tenía una inteligencia notable de juicios preclaros y ordenados lo que le convertía en un sobresaliente docente que impartía clases y ponencias estructuradas y amenas. Si a estas dos cualidades unimos que era un trabajador infatigable es fácil entender que pronto consiguiera éxito en nuestra profesión. Escribió numerosos artículos y libros que salían a borbotones de una cabeza en constante ebullición. Congresos Symposiums y Reuniones científicas eran foros habituales para él, en los que siempre destacaba, para acabar él mismo instituyendo muchas de esas reuniones de las que era un avezado organizador,

Cargado de dolor fuí al tanatorio justo enfrente del hospital de Ciudad Real. Me estremeció verlo por última vez porque su semblante aún con la palidez cadavérica, conservaba la familiaridad risueña que le caracterizaba. Se ecrecentó mi dolor al darle el pésame a su madre que en pocos meses ha dado sepultura a marido e hijo. Se ha dicho hartas veces que en tiempo de guerra los padres entierran a sus hijos pero en los de paz son los hijos los que deberían inhumar a los padres. Con suma entereza, y fortaleza física, llevaba muchas horas de vigilia cuando yo la saludé, ella misma se hacía preguntas que nadie podía contestar. Se inició la misa de réquiem y al llegar a la oración que Cristo nos enseñó entendí que allí estaba la respuesta que esta vez resultó especialmente difícil de rezar *Hágase tu voluntad.....*

Javier. Mientras vivamos los que te quisimos estarás siempre en nuestros recuerdos

Descansa en paz

JM BAJO ARENAS

CARTA AL DIRECTOR

Con mi agradecimiento a todos los profesionales que trabajan por ayudarnos

ENTRE PUERTAS

Yo iba camino de mi casa que no me podía aguantar más el pis. Pero fue poner la llave en la cerradura de la primera puerta, que es la de entrada claro, cuando asombrosamente noto que se me escapan unas gotas de mi preciado líquido interno.

No me pude parar a pensar que era aquello, porque al abrir la puerta, la alarma se pone en función y yo dispongo de un abrir y cerrar de ojos para atravesar medio mundo y en este caso larguísimo camino plagado de escalones, metros de distancia entre puerta y puerta las cuales -como es de precepto- con su correspondiente cerradura que tengo que ir abriendo una por una y algunos obstáculos más ¡qué digo algunos! Si es que ya no podía haber más cosas entre el váter y yo, interminable el camino se me hizo y yo orinándome, incontinentemente, a chorro tieso.

El tiempo apremiaba angustioso porque la alarma salta berreando – como tiene que ser claro- y yo, entre tramo y escalón juntando las piernas para que no saliera nada de pis.

No me daba tiempo a apretar y juntarlas bien, cuando ya tenía que salir corriendo para llegar a la próxima meta y a cada paso que daba contorsionándome hasta la siguiente puerta, unas cuantas gotas que se salían.

Después de atravesar aquel largo mundo, por fin llego a la antepenúltima puerta y a la vez, al antepenúltimo chorro de mi preciosa orina. Aprieto otra vez las piernas bien cruzadas, subo como puedo el último escalón, encuentro la última llave, porque y esto no lo he contado, entre cruce de piernas, carrera de obstáculos, paso incontinente y apremiante del tiempo, las llaves se me cayeron al suelo y al agacharme a recogerlas, otro chorrito se me escapó.

En fin, que cuando puse el dedo en el primer número de la alarma, ya no me asombró que otro poco líquido del que en mi vejiga iba quedando, triunfante saliera.

Con las piernas bien cruzadas que parecían un ocho, aunque ya sin el apremio de la alarma, me entró un sofoco, porque se me vino a la mente donde estaba el váter. ¡Donde iba a estar! Allí mismo, en el fin del mundo, ahí si es verdad que no llegaba.

El váter salvador del poco pis que dentro de mí, pugnando por salir todavía quedaba, se encontraba a una distancia astronómica de la alarma. A años luz de mi desesperación.

Entonces con toda la estrategia, mi mente recurrió a lo que hace siempre para salvarme, me puso a cantar y la única canción con la que mi memoria me ayudó fue, con la ¡¡Juanita Banana!! (Versión oficial de mi hermano y mía, claro) Juanita bananaaaaaaaaaaaaaaaaaa se mea en la camaaaaaaaaaaaaaa.

La mente ya no me permitía ni pensar, a si que con las piernas bien cruzadas con aquel ocho tan perfecto, que mi cuerpo había conseguido hacer y viendo que aquel nudo yo no lo podía abrir ni para salir corriendo, porque nada más intentar separar o querer deshacer aquella presión me meaba viva las piernas abajo, empecé a dar saltitos y a encogerme y en aquella posición digna de un número de circo, trataba de llegar, pero a cada salto, un chorrito que salía, otro salto, otro chorrito.

Para entonces el rio de mi orina no se despeñaba por las laderas de mis piernas, no no, sino que ya eran abundantes cataratas, pero por fin allí estaba el váter salvador y haciendo un encomiable esfuerzo, pude sentarme en él y terminé de orinar deliciosamente, ¡ Qué gustazo!

En este estado de felicidad llegó la cruda realidad.

La incuestionable y lógica realidad.

¡¡¡ Tenía las bragas totalmente mojadas!!!

Joaquina Barastegui



NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

Los manuscritos enviados a TOKO-GINECOLOGIA PRÁCTICA deben hacer referencia a aspectos novedosos de la especialidad de Obstetricia y Ginecología y especialidades adyacentes que puedan suscitar el interés científico de los lectores. Pueden incluirse aspectos de la anatomía, fisiología, patología clínica (diagnóstica o terapéutica), epidemiología, estadística, análisis de costes, cirugía siempre dentro de la índole gineco-obstétrica.

Como normas generales, todos los manuscritos deberán presentarse en formato electrónico, confeccionados con el editor de textos Word (.doc), con espaciado 1,5 líneas, tamaño de letra 12 puntos tipo Arial o Times New Roman, y todos los márgenes de 3 cms. en los 4 bordes de la página. Todas las páginas del manuscrito deberán ir numeradas en su ángulo superior derecho.

Todos los trabajos se estructurarán de la siguiente forma:

- 1a Página: Título, Title (en inglés), Autores (primer apellido y nombre) separados por comas y con un máximo de 5 en cualquier tipo de artículo (a partir de 5 no se incluirán en la publicación), Filiación (centro de trabajo de los autores), Correspondencia (dirección completa y persona de correspondencia incluyendo un email válido que será el que se use para la comunicación con el comité editorial de la revista). Por último se debe indicar el TIPO de artículo (ver tipos más abajo).
- 2a Página: Resumen (máximo 200 palabras, será claro y conciso. No se emplearán citas bibliográficas ni abreviaturas.), Palabras clave (mínimo 3 y separadas por puntos), Abstract (en inglés) y Key words (en inglés).
- 3a Página: Comienzo del cuerpo del artículo

Los trabajos deben contener material original, aunque se contemple la posibilidad de reproducción de aquellos que, aún habiendo sido publicados en libros, revistas, congresos, etc., por su calidad y específico interés merezcan ser recogidos en la Revista, siempre y cuando los autores obtengan el permiso escrito de quién posea el Copyright.

Los trabajos serán enviados por correo electrónico a tokoginecologia@gmail.com, que acusará el recibo del artículo para su valoración editorial. Tras la recepción, se comunicará la aceptación o rechazo del mismo al autor de correspondencia por email, así como los potenciales cambios o correcciones a realizar si fuese menester. En caso de aceptación en un tiempo adecuado se le enviará al mismo autor las galeras del artículo para su corrección y subsanación de errores, que deberá realizar en 48 horas, antes de la impresión del mismo.

Tipos de artículos

- **ORIGINALES:** El resumen y abstract se dividirá en los siguientes apartados: Objetivos, Material y Métodos, Resultados y Conclusiones. El texto se dividirá en las siguientes: Introducción (Exposición de los objetivos de la investigación y la literatura al respecto, es una puesta al día del tema investigado), Material y Métodos (describir el tipo de estudio, pacientes, metodología empleada, el material y el análisis estadístico de los datos), Resultados (describir objetivamente los resultados obtenidos), Discusión (se debe comentar los resultados y relacionarlo con el estado del arte, explicar los por qué y llegar a conclusiones que respondan a los objetivos planteados inicialmente. No dar conclusiones no respaldadas por los resultados. Proponga recomendaciones o alternativas. Máximo 2500 palabras).
- **REVISIONES:** El resumen no es necesario que tenga estructura determinada, si bien puede estructurarse como un original. Del mismo modo el cuerpo del artículo en caso de ser una revisión sistemática irá estructurado como un original y en caso de ser una revisión de un tema concreto narrativa se estructurará como convenga al autor siempre con Introducción al inicio y Conclusiones o Discusión al Final. La intención es realizar una puesta al día de un tema determinado, con cierto carácter didáctico. Máximo 4000 palabras.



NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

- **CASOS CLÍNICOS:** El resumen no tendrá estructura determinada. El artículo se estructurará del siguiente modo: Introducción, Caso Clínico (descripción concisa del caso), Discusión. Además debe contener entre 1-4 figuras que ilustren el caso. Máximo 1500 palabras.
- **TRIBUNA HUMANÍSTICA:** Se admitirán trabajos y ensayos, dentro de un contexto histórico, filosófico, social antropológico, artístico, etc., relacionado singularmente con las disciplinas obstétrico-ginecológicas, con la intención de enriquecer culturalmente las páginas de la revista. Máximo 3000 palabras.

Agradecimientos

Se colocarán tras la Discusión, al acabar el cuerpo del texto. Aquí se deben incluir a las personas que han colaborado en algún aspecto del trabajo pero no en la redacción del manuscrito.

Bibliografía

Seguirán las Normas de Vancouver para las citas. Las referencias en el texto se colocarán con números arábigos entre paréntesis y por orden de aparición. Sirvan los ejemplos siguientes:

a) Revista, artículo ordinario:

De Maria AN, Vismara LA, Millar RR, Neumann A, Mason DT. Unusual echographic manifestations of right and left Heratmyxomas. Am J Med 1975;59:713-8.

Las abreviaturas de la revistas seguirán las características del Index Medicus.

b) Libros:

Feigenbaum H. Echocardiography. 2a Ed. Filadelfia: Lea and Febiger, 1976:447-59

Tablas y Figuras

Se añadirán a continuación de la Bibliografía empezando una página nueva. En cada página se colocará una Tabla o Figura con su respectivo pie de Tabla o Figura, numerados según el orden de aparición en el texto (que es obligatorio) e indentificando las abreviaturas empleadas en las Tablas o las Figuras.

En caso de que la calidad o tamaño de las figuras haga que el manuscrito ocupe demasiado espacio para ser enviado por email, podrán enviarse las Figuras en archivos independientes, permaneciendo los pies de figuras en el manuscrito principal.

Deben tener una calidad suficiente para poder verse con claridad una vez impresas. Los formatos admitidos para las fotos son JPG (preferible) o GIF. Si es conveniente se puede añadir a la figura una flecha para indicar un aspecto relevante de la imagen.

Quienes deseen que las ilustraciones de sus trabajos se impriman a color (en condiciones normales se imprimirán en escala de grises), una vez aceptado el artículo, deberán ponerse en contacto con la Editorial para presupuestar el cargo que ello conlleva.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA y no podrán ser reproducidos total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e informáticas, cualquiera que sea su soporte, hoy existen y que puedan crearse en el futuro.

PROGRAMA

6ª Reunión científica



ginep
ginecólogos
privados

Sevilla

HOTEL NH COLLECTION

20 y 21 de Octubre de 2017

Presentación

Estimados amigos,

Por sexto año consecutivo, los ginecólogos de asistencia privada nos encontramos en el mes de octubre en la **Reunión Científica GINEP**.

La ciudad de **Sevilla** acoge en 2017 esta nueva edición del evento. La capital andaluza es un destino altamente preparado para albergar todo tipo de eventos profesionales, y además dispone de diferentes vías de comunicación que conectan de forma fácil y rápida con el resto del territorio nacional.

Desde el Comité Organizador trabajamos para que la Reunión GINEP se afiance como una cita anual imprescindible para los ginecólogos de asistencia privada, donde podamos acceder fácilmente a las últimas actualizaciones y debatir sobre los temas de mayor relevancia de nuestro sector.

En el programa científico participan profesionales y expertos de reconocido prestigio a nivel nacional y también contaremos con la colaboración de las principales casas comerciales del sector de la salud de la mujer.

Por otro lado, como sabéis, ya está en marcha la nueva **Sección de Ginecología Privada de la SEGO**. Os animamos a inscribiros para que consigamos estar mejor representados y **defender con más fuerza nuestros intereses**.

¡Bienvenidos a Sevilla!

Dr. Santiago Palacios
Presidente
6ª Reunión Científica GINEP

Dr. Antonio Estévez
Coordinador local
6ª Reunión Científica GINEP



Programa

VIERNES 20 DE OCTUBRE

MAÑANA

9.15-09.30 h. **PRESENTACIÓN DE LA REUNIÓN Y OBJETIVOS**
Dr. Santiago Palacios Gil-Antuñano
Dr. Antonio Estévez González

MESA 1 *Moderador: Dr. Pascual Sánchez Martín*

09.30-10.00 h. **LA CESÁREA EN LA ASISTENCIA PRIVADA**
Dr. Eduardo Cabrillo Rodríguez

10.00-10.45 h. **INNOVACIÓN EN TERAPIA HORMONAL TRANSDÉRMICA**
Dr. Santiago Palacios Gil-Antuñano
Dra. Silvia P. González Rodríguez

MESA 2 *Moderador: José M^a Fernández Moya*

10.45-11.15 h. **DISFUNCIÓN SEXUAL FEMENINA: LA PÍLDORA DE ORO VS. LA PÍLDORA AZUL**
Dra. M^a Jesús Cancelo Hidalgo

11.15-11.45 h. **OSPEMIFENO: MÁS ALLÁ DE LA ATROFIA VULVOVAGINAL**
Dra. Mariella Lilue Bajares

11.45-12.15 h. **TSEC DE LA TEORÍA A LA PRÁCTICA**
Dra. Laura Baquedano Mainar

12.15-12.45 h. *Pausa-Café*

MESA 3 *Moderadora: Dra. Isabel Fernández Gómez*

12.45-13.15 h. **¿NECESITAMOS UN CONSENSO EN CONSEJO ANTICONCEPTIVO?: ESTUDIO CHLOE**
Dr. Iñaki Lete Lasa

13.15-13.45 h. **VITAMINA D: AVANCES DE LA NECESIDAD DE SUPLEMENTACIÓN EN GINECOLOGÍA**
Dr. Manuel Marcos Fernández

13.45-14.15 h. **MICROBIOTA VAGINAL: EL PAPEL DE LOS PROBIÓTICOS EN LAS INFECCIONES VAGINALES Y PATOLOGÍAS CERVICALES**
Dr. Fernando Losa Domínguez

14.15-15.30 h. *Comida*

MESA 4 *Moderador: Dr. Javier Cortés Bordoy*

- 15.30-16.00 h.** **UTILIDAD CLÍNICA DE LA DETERMINACIÓN DE VPH**
Dr. José Antonio Vargas Lazcano
- 16.00-16.30 h** **NUEVA GENERACIÓN VACUNA VPH: VACUNA NONAVALENTE**
Dr. Jackie Calleja Abuamsha
- 16.30-17.00 h.** **EL INTERÉS DE LOS NUEVOS PROBIÓTICOS EN EL MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS PATOLOGÍAS VULVOVAGINALES. L. CRISPATUS, EL MAYOR MARCADOR DE LA SALUD DE LA FLORA VAGINAL**
Dr. Rafael Sánchez Borrego
Dr. Jean-Marc Bohbot

17.00-17.30 h. *Pausa-Café*

MESA 5 *Moderador: Dr. Andrés Forteza Matheu*

- 17.30-18.00 h.** **EL LÁSER VAGINAL: ¿ES UNA REALIDAD OBJETIVA?**
Dr. Ignacio Cristóbal García
- 18.00-18.30 h.** **CENTRADOS EN SALUD DE LA MUJER: NOVEDADES**
Dra. M^a Luisa Mariño Martínez
- 18.30-19.00 h.** **HOMENAJE AL PROF. SANTIAGO DEXEUS**

MESA 6 *Moderadores: Dr. Lorenzo Chacón Villafranca*
Dr. Miguel Ángel Rodríguez Zambrano

- 08.45-09.45 h.** **LO QUE FACTURAMOS A LAS ASEGURADORAS VS. LO QUE PAGAN**
Dr. Fernando Cobián Sánchez
D. José Antonio Castelao Boo
- 09.45-10.15 h.** **CAMBIO DE NOMENCLATOR. UNA OBLIGACIÓN**
Dr. Andrés Carlos López Díaz
- 10.15-10.45 h.** **NUEVOS TEST GENÉTICOS PARA LA CONSULTA PRIVADA EN GINECOLOGÍA**
Dr. Luis Izquierdo
- 10.45-11.45 h.** **EL ENEAGRAMA DE LA PERSONALIDAD Y SUS APLICACIONES EN CONSULTA**
Dña. Victoria Cadarso
- 11.45-12.15 h.** *Pausa-Café*
- 12.15-14.15 h.** **MASTERCLASS: INNOVACIÓN EN APLICACIÓN DE LÁSER FRACCIONADO CO₂ PARA DIFERENTES TRATAMIENTOS EN GINECOLOGÍA**
Dra. Patricia Homar López
- 14.15 h.** **CLAUSURA**

Ponentes y Moderadores

Dra. Laura Baquedano Mainar

Facultativo Especialista de Área. Hospital Universitario Miguel Servet. Hospital Quirón Salud. Zaragoza

Dr. Jean-Marc Bohbot

Especialista en Andrología. Director Médico del Instituto Fournier. París. Francia

Dr. Eduardo Cabrillo Rodríguez

Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Sanitas La Moraleja. Director Asistencial de Obstetricia y Ginecología de Sanitas Hospitales. Madrid

Dña. Victoria Cadarso

Psicóloga. Directora Victoria Cadarso Team. Madrid

Dr. Jackie Calleja Abuamsha

Médico Adjunto del Servicio de Ginecología. Hospital Universitario Quirón. Madrid

Dra. Ma Jesús Cancelo Hidalgo

Jefa de Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Guadalajara

D. José Antonio Castelao Boo

Director SEOGA. A Coruña.

Dr. Lorenzo Chacón Villafranca

Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Viamed. Sevilla

Dr. Fernando Cobián Sánchez

Director Clínica Cobián. A Coruña

Dr. Javier Cortés Bordoy

Ginecólogo. Coordinador del Grupo Español sobre Vacuna VPH. Palma de Mallorca.

Dr. Ignacio Cristóbal García

Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Sanitas La Zarzuela. Madrid

Dr. Antonio Estévez González

Médico Obstetra-Ginecólogo. Consulta Privada. Sevilla

Dra. Isabel Fernández Gómez

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Clínica Sagrada Familia. Barcelona

Dr. José Ma Fernández Moya

Director Médico. Instituto de Medicina EGR. Madrid

Dr. Andrés Forteza Matheu

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Clínica Obgyn. Palma de Mallorca

Dra. Silvia P. González Rodríguez

Subdirectora Médica Ginecología. Unidad Menopausia y Osteoporosis. Coordinadora Investigación. HM Gabinete Velázquez. Madrid

Dra. Patricia Homar López

Clinical Trainer EMEA. Syneron Candela. Madrid

Dr. Luis Izquierdo

Head of Medical Genetics. Labco. Madrid

Dr. Iñaki Lete Las

Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Santiago Apóstol. Vitoria

Dra. Mariella Lilue Bajares

Directora Médica. Ginecología y Obstetricia. Instituto Palacios de Salud de la Mujer. Madrid

Dr. Andrés Carlos López Díaz

Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Quirón Málaga

Dr. Fernando Losa Domínguez

Médico Obstetra-Ginecólogo Clínica Sagrada Familia. Barcelona

Dr. Manuel Marcos Fernández

Coordinador de Ginecología y Obstetricia. Grupo HM Hospitales. Madrid

Dra. Ma Luisa Mariño Martínez

Doctora en Medicina y Cirugía, Especialista en Obstetricia y Ginecología. Consulta Privada. Sevilla

Dr. Santiago Palacios Gil-Antuñano

Director Instituto Palacios de Salud de la Mujer. Madrid

Dr. Miguel Ángel Rodríguez Zambrano

Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital HM Puerta del Sur de Móstoles. Madrid

Dr. Rafael Sánchez Borrego

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Clínica Diatros. Barcelona

Dr. Pascual Sánchez Martín

Director Médico. Ginemed. Sevilla

Dr. José Antonio Vargas Lazcano

Jefe Unidad de Ginecología Oncológica. Hospital Quirón Sevilla

6ª Reunión Científica GINEP

20 y 21 de Octubre de 2017

Sede de la Reunión:

HOTEL NH COLLECTION SEVILLA

Avda Diego Martinez Barrio, 8

41013 Sevilla

INSCRIPCIÓN

TARIFA DE INSCRIPCIÓN

Inscripción individual: 325 €

Incluye:

- Participación en las sesiones científicas.
- Cafés de trabajo.
- Comida buffet.
- Diploma de asistencia.

No incluye: Cena opcional.

Cena opcional: 60 €

MASTERCLASS

Las plazas son limitadas por lo que si está interesado en asistir por favor envíe un correo a ginep@meetandforum.com para reservar su plaza.

SECRETARÍA TÉCNICA:



Paseo Santa María de la Cabeza, 66.

Entreplanta • 28045 Madrid

Tel.: +34 91 517 87 88

Fax: +34 91 517 87 89

ginep@meetandforum.com

www.meetandforum.com

ORGANIZADA POR:



Centro Médico

Instituto Palacios

Salud de la Mujer

AUSPICIADO POR:



www.facebook.com/comunidadginep



@ReunionGINEP

MÁS INFORMACIÓN EN:

www.ginep.es

