

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Mayo - Junio 2018

Año MMXVIII

758

ARTÍCULO ORIGINAL

¿Son las gestaciones gemelares bicoriales biamnióticas realmente gestaciones de alto riesgo?

Rayo Navarro, MN; Ballesteros Benito, E; Del Barrio Fernández, PG; Martínez Cortés L; Huertas Fernández, MA

Cirugía de intervalo en el tratamiento del cáncer ovárico avanzado: resultados y variables relacionadas con residuo tumoral 0

Andreu Suárez, A; San Frutos, L

Estudio descriptivo de pacientes con mutación brca diagnosticada y en seguimiento en hospital universitario la Paz

Gil Boronat, A; Frías Aldeguez, L; Diestro Tejeda, M.D

Resultados de las histeroscopias diagnósticas realizadas del 2015 al 2017 en el contexto de la reproducción asistida: valoración de la efectividad, seguridad y utilidad de la histeroscopia

Martiarena Moreno, M; Sanz Baro, R; y Acevedo Martín, M.B

REVISIÓN DE CONJUNTO

Actualización sobre el liquen escleroso vulvar

Gomez Friero, M; Laynez Herrero, E; Palacios, S

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Curiosas historias pseudomédicas rusas

Bajo Arenas JM

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida

Cruz y Hermida, J





*Con la tranquilidad de contar
con un baremo fijo.*

ESTAMOS
CON USTED
DURANTE SU BAJA
LABORAL

Siéntase seguro en situaciones adversas

LE ASEGURAMOS EN CASO DE QUE TENGA
UN ACCIDENTE O ENFERMEDAD.

Con el nuevo Seguro de Baja Laboral, A.M.A. proporciona a sus mutualistas una cantidad económica* para compensar la falta de ingresos durante la baja laboral.

COBERTURAS BÁSICAS:

- ✓ INCAPACIDAD TEMPORAL POR ENFERMEDAD
- ✓ INCAPACIDAD TEMPORAL POR ACCIDENTE



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

Síganos en      

y en nuestra APP 

A.M.A. MADRID

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

(*) La cantidad económica diaria queda previamente fijada en las condiciones de la póliza. Indemnización según baremo



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 Oncologica.
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

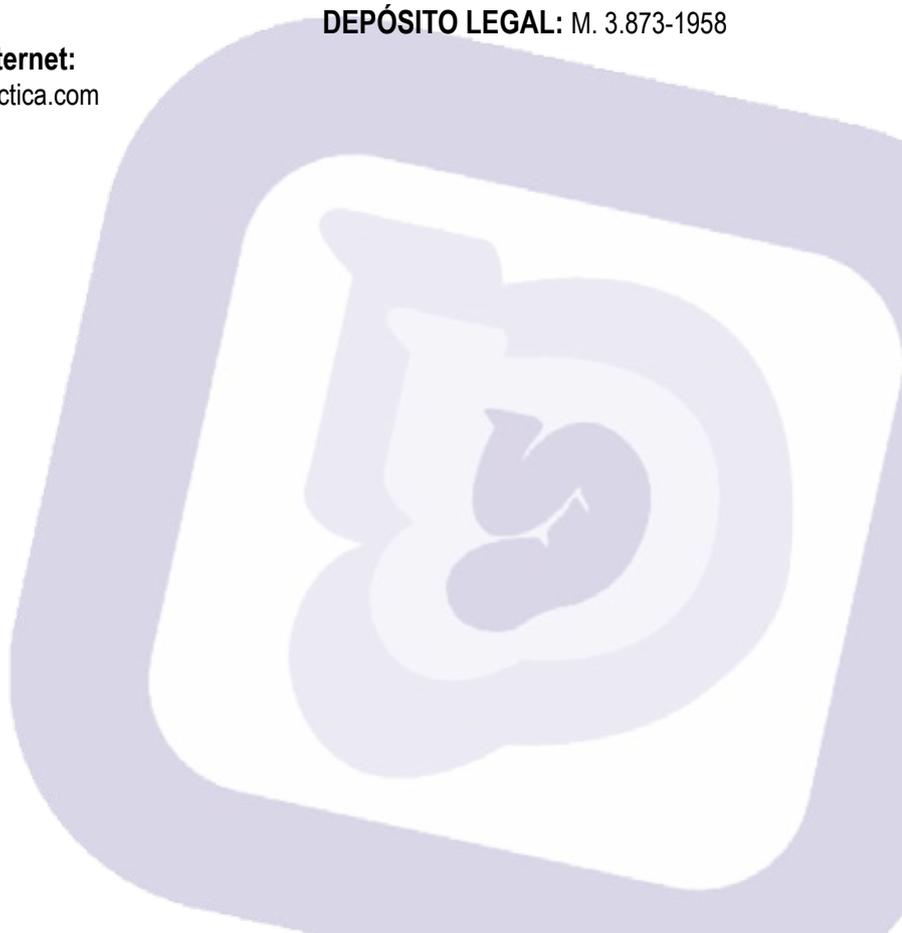
PUBLICACIÓN AUTORIZADA
como soporte válido:
Ref. SVR núm 117-R-CM

Periodicidad:
6 números al año

ISSNO: 0040-8867

Disponible en Internet:
www.tokoginepractica.com

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas, M.A

EDITORES

Palacios, S

Zapardiel Gutiérrez, I

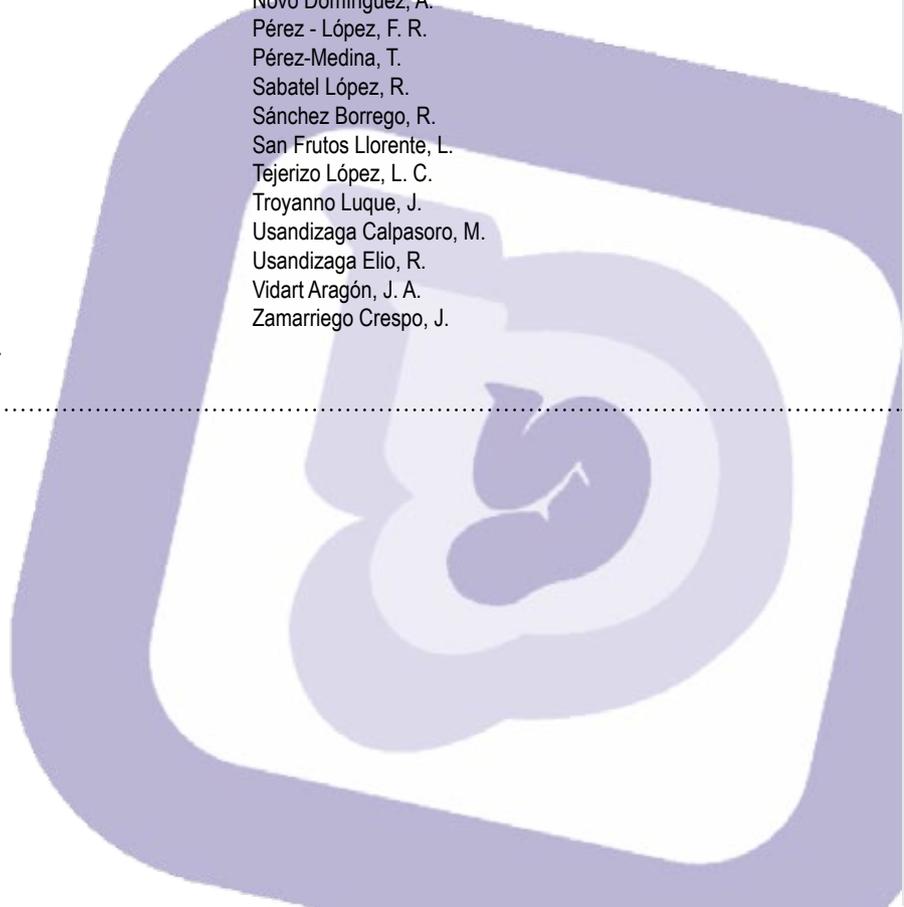
SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Escribano, J.J

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.
Calleja, J.
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.
Laila Vicens, J. M.
Lazon Lacruz, R.
López García, G.
Manzanera Bueno, G.
Marcos, M.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Montoya Videsa, L.
Novo Domínguez, A.
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 MMXVIII ♦ MAYO - JUNIO 2018 ♦ NÚMERO 758

ARTÍCULO ORIGINAL

¿Son las gestaciones gemelares bicoriales biamnióticas realmente gestaciones de alto riesgo?

Rayo Navarro, MN; Ballesteros Benito, E; Del Barrio Fernández, PG; Martínez Cortés L; Huertas Fernández, MA 129

Cirugía de intervalo en el tratamiento del cáncer ovárico avanzado: resultados y variables relacionadas con residuo tumoral 0

Andreu Suárez, A; San Frutos, L 137

Estudio descriptivo de pacientes con mutación brca diagnosticada y en seguimiento en hospital universitario la Paz

Gil Boronat, A; Frías Aldeguer, L; Diestro Tejeda, M.D 151

Resultados de las histeroscopias diagnósticas realizadas del 2015 al 2017 en el contexto de la reproducción asistida: valoración de la efectividad, seguridad y utilidad de la histeroscopia

Martíarena Moreno, M; Sanz Baro, R; y Acevedo Martín, M.B 161

REVISIÓN DE CONJUNTO

Actualización sobre el liquen escleroso vulvar

Gomez Frieiro, M; Laynez Herrero, E; Palacios, S 173

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Curiosas historias pseudomédicas rusas

Bajo Arenas JM 181

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida

Cruz y Hermida, J 186



CONTENTS

MMXVIII YEARS ♦ MAY - JUNE 2018 ♦ NUMBER 758

ORIGINAL ARTICLES

Are the bichorial diamniotic twin pregnancies really high-risk pregnancies?

Rayo Navarro, MN; Ballesteros Benito, E; Del Barrio Fernández, PG; Martínez Cortés L; Huertas Fernández, MA 129

Interval surgery in the treatment of advanced ovarian cancer. Results and variables performed with zero residual tumor

Andreu Suárez, A; San Frutos, L 137

Descriptive study of patients with bcra mutation diagnosed and followed up in the La Paz University Hospital

Gil Boronat, A; Frías Aldeguer, L; Diestro Tejeda, M.D 151

Results of the diagnostic hysteroscopies performed from 2015 to 2017 in the context of assisted reproduction: assessment of the effectiveness, safety and usefulness of hysteroscopy

Martiarena Moreno, M; Sanz Baro, R; y Acevedo Martín, M.B 161

REVIEW ARTICLES

Vulvar lichen sclerosus upgrade

Gomez Friero, M; Laynez Herrero, E; Palacios, S 173

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Curiosas historias pseudomédicas rusas

Bajo Arenas JM 181

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida

Cruz y Hermida, J 186

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

NUEVA Y ÚNICA
presentación de
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

Calcifediol 250
250HD₃ CALCIDIOL CALCI
Calcidiol **Calcifediol**
Calcifediol CALCIDIOL 250HD₃
250HD₃ 250HD₃
CALCIFEDIOL Ca
Calcifediol CALCI
250HD₃ CALCI
Calcifediol C
diol 25
ID₃ CALCIDIOL
IDIOL 250
D₃ Calcifediol
IOL **CALCI** 250HD₃ Calcifediol
250HD₃ Calcifediol
Calcifediol CALCIDIOL Calcifediol
Calcifediol 250HD₃ Calcifediol
CALCIFEDIOL **CALCIFEDIOL**

35
años

DE EXPERIENCIA
EN LA PREVENCIÓN
Y TRATAMIENTO DE LA
HIPOVITAMINOSIS D

Calcifediol, la vitamina D siempre

RENTABILIDAD

53% AHORRO*

FINANCIADO POR EL SNS



Cada cápsula contiene 16.000 UI (0,266 mg)

APTO PARA
CELÍACOS

SIN
LACTOSA



10 cápsulas blandas

FAES FARMA

* Según ficha técnica Hidroferol[®] frente a otros compuestos con colecalciferol.

con *M* de mujer
Mylan, salud de la mujer
Anticoncepción



SetLona

La *Revolución*

del anillo vaginal

Comodidad

No requiere toma diaria ¹
No requiere condiciones especiales de temperatura para su conservación ¹

Eficacia anticonceptiva

Equiparable a los anticonceptivos combinados orales ²

Mayor accesibilidad

También en envase de 3 unidades ¹



 **Mylan**

Better Health
for a Better World

1. Ficha técnica de Setlona. 2. Lete I. et al. Factors affecting women's selection of a combined hormonal contraceptive method: the TEAM-06 Spanish cross-sectional study. Contraception. 2007 Aug;76(2):77-83. Epub 2007 Jun 27. FT adjunta. SEI-2018-0016

Artículo Original

¿Son las gestaciones gemelares bicoriales biamnióticas realmente gestaciones de alto riesgo?

Are the bichorial biamniotic twin pregnancies really high-risk pregnancies?

Rayo Navarro, MN; Ballesteros Benito, E; Del Barrio Fernández, PG; Martínez Cortés L; Huertas Fernández, MA.

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España. Carretera de Toledo, km 12,500.

RESUMEN

Tradicionalmente se considera que las gestaciones gemelares en general deben ser controladas en consultas especializadas de patología obstétrica. En gran parte, suponen una mayor morbilidad tanto materna como fetal debida, por un lado, a la prematuridad de los recién nacidos y por otro, a la mayor edad de estas gestantes.

Desde el punto de vista de las complicaciones, las gestaciones monocoriales tienen peor pronóstico que las bicoriales. A partir de este trabajo, pretendemos conocer si también las gestaciones bicoriales-biamnióticas deben ser consideradas gestaciones de alto riesgo, comparando la morbilidad materna, el tipo de parto y las complicaciones perinatales de dichas gestaciones frente a una población de gestaciones únicas. Si el pronóstico de estas gestaciones fuera peor que el de la población control sería necesario establecer unos controles más específicos.

Nuestros resultados demuestran una tasa significativamente mayor de patología médica durante la gestación, un mayor porcentaje de cesáreas y de complicaciones periparto, y una mayor prematuridad que

conlleva mayor morbilidad neonatal.

A la luz de dichos resultados, apoyamos la iniciativa de otros países de desarrollar una plataforma específica para un control más estricto y dirigido de la gestación gemelar.

Palabras clave: Gestación gemelar, Morbilidad materna, Resultados neonatales.

ABSTRACT

Generally, it is believed that twin pregnancies should be monitored by specialists in obstetric pathology. Twin pregnancies generally represent increased morbidity, both maternal and fetal, due to the prematurity of the newborns and the greater age of the mother.

From the point of view of complications, monochorial pregnancies have a poorer prognosis than bichorial pregnancies. Through this study, we attempt to determine whether bichorial biamniotic pregnancies should be considered high-risk pregnancies, comparing the maternal morbidity, type of childbirth and perinatal complications of these pregnancies versus those of a population of single pregnancies. If the prognoses of these pregnancies were poorer than that of the control population, we would need to establish more specific controls.

Our results shown a significantly higher rate of medical disease during pregnancy, a higher rate of caesarean sections and peripartum complications and greater prematurity, which entails greater neonatal morbidity.

Based on these results, we support the initiative of other countries in developing a specific platform for stricter and more targeted monitoring of twin pregnancies

Key Words: Twin pregnancy, Maternal morbidity, Neonatal outcomes.

CORRESPONDENCIA:

María Nieves Rayo Navarro
nirayo@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Actualmente, nuestra sociedad se está viendo sometida a un cambio en la visión de la mujer con respecto al momento y al tipo de gestación. Se ha visto incrementada la tasa de gestaciones múltiples debido fundamentalmente al retraso en la edad de procreación y al mayor uso de técnicas de reproducción asistida. Actualmente se asume que el embarazo gemelar añade riesgo a la gestación (mayores tasas de prematuridad, estados hipertensivos del embarazo, diabetes, trombosis venosa, etc.) 1. No obstante, la macrosomía y el embarazo postérmino ocurren con menor frecuencia. En ciertos países como Francia e Inglaterra, existen consultas específicas para este tipo de gestación, y en nuestro medio cada vez es más frecuente el desarrollo de estructuras sanitarias que permitan una atención específica de la gestación múltiple. Sin embargo, es posible encontrar guías de práctica clínica en las que el manejo de este tipo de gestaciones no merece consideraciones particulares, lo cual pudiera disminuir la capacidad de anticipación de posibles complicaciones.

Existe consenso en considerar que los embarazos gemelares de mayor orden, así como las gestaciones gemelares monocoriales requieren controles más específicos en consultas especializadas sin que sea posible encontrar unanimidad al respecto al considerar las gestaciones gemelares bicoriales-biamnióticas. Algunos autores consideran que cuando se compara la mortalidad perinatal semana a semana no existen diferencias. Estos autores concluyen, aunque en números absolutos, que las cifras de muertos son mayores en los gemelares, debido al alto número de fetos de menor edad de gestación al nacimiento. La única diferencia proviene de la mortalidad en las últimas semanas del embarazo.

Ante estos diferentes puntos de vista nos planteamos realizar un análisis de las variables de morbilidad materna y perinatal asociadas a la gestación gemelar bicorial-biamniótica así como a los resultados perinatales de estos neonatos y compararlas con un grupo control de gestaciones únicas.

OBJETIVO

Determinar si existen diferencias de distintas variables de morbilidad perinatal y materna entre un grupo de gestaciones bicoriales-biamnióticas y un grupo control de gestaciones únicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional retrospectivo de cohortes realizado desde enero del 2010 hasta diciembre del 2016, en el Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Getafe. Se han recopilado

un total de 303 gestaciones bicoriales-biamnióticas (GE) y se comparan con 12773 gestaciones únicas (GC) ocurridas en el mismo periodo de tiempo. Hemos excluido las gestaciones múltiples de mayor orden, así como las gestaciones gemelares monocoriales.

Se analizan: variables epidemiológicas, patología asociada, complicaciones en la gestación, tipo de parto e indicación, así como de morbilidad neonatal precoz.

Realizamos el análisis estadístico mediante Chi-Cuadrado con corrección de Yates para variables cualitativas y la t de Student para variables numéricas. El nivel de significación estadística se estableció en el 95%, $p < 0.05$. Calculamos la odds ratio para el cálculo de las probabilidades de variables de morbilidad materna puerperal y variables perinatales; el intervalo de confianza se fijó en el 95%.

De las variables epidemiológicas analizadas en nuestra población de estudio, únicamente se observa una diferencia estadísticamente significativa en la edad media de las gestantes: en el grupo de gestaciones únicas, encontramos un 34.1% de pacientes ≥ 35 años, frente a un 43.2 % en gestaciones gemelares, con una $p < 0.01$. Así mismo el antecedente de realización de alguna técnica de reproducción asistida también es superior en el grupo de gestaciones gemelares (19.8% para el GE frente a 1.7% en el GC, $p < 0.01$).

	ÚNICOS	GEMELARES	
T. Repro. Asistida	1.7%	19.8%	($p < 0.01$)
Edad Materna ≥ 35 años	34.1%	43.2%	($p < 0.01$)

Tabla 1. Variables epidemiológicas con diferencia significativa en ambos grupos.

En cuanto al resto de variables epidemiológicas (antecedentes obstétricos, IMC > 30 , hábito tabáquico, patología médica pregestacional) no encontramos diferencias significativas entre las dos poblaciones.

RESULTADOS

En cuanto a la patología desarrollada durante la gestación, se encuentran diferencias significativas en la tasa de trastornos hipertensivos, un 11.8 % en GE frente a un 4% en nuestro GC ($p < 0.01$). Así mismo, se objetivó un aumento significativo en la tasa de ingreso por amenaza de parto prematuro (APP) en GE (18.1% vs 2.4 % en GC, $p < 0.01$). También observamos una tasa significativamente mayor de Diabetes Gestacional en GE, 10.6% frente a un 5.7 % en GC.

	ÚNICOS	GEMELARES	OR (IC 95%)
Trastornos Hipertensivos	4%	11.8%	3.2 (2.2-4.1)
Ingresos APP	2.4%	18.1%	8.7 (6.4-12)
Diabetes Gestacional	5.7%	10.6%	1.9 (1.3-2.8)

Tabla 2. Comparación de la morbilidad durante la gestación y en la tasa de cesáreas totales.

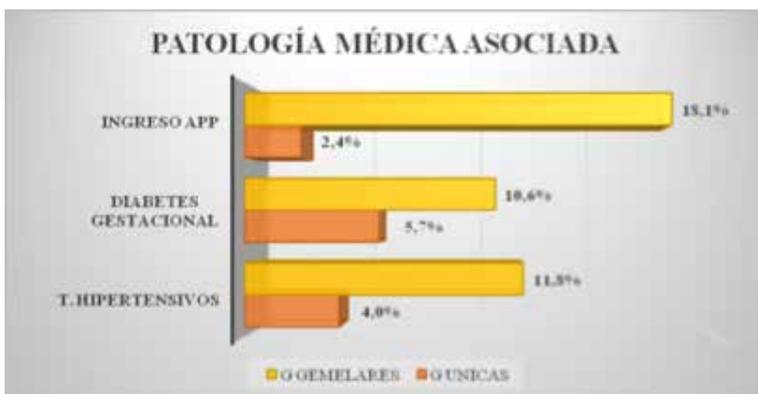


Figura 1. Comparación de la patología médica asociada de ambos grupos. (*) Significación estadística, $p < 0.01$.

En cuanto a la tasa de Diabetes pregestacional, se dieron 84 casos en GC (0.65 %), y ningún caso en GE. Dada la baja prevalencia de esta patología en nuestro GE no hemos encontrado significación estadística en las tasas de diabetes pregestacional.

Al analizar la vía del parto, se observa que en un 44.8% de las gestaciones múltiples se realizó una cesárea electiva frente a un 6.7% en el GC ($p < 0.01$).

La tasa de cesáreas totales (1º y 2º gemelo) fue de un 67.6% en GE, frente a un 20.3% en GC, $p < 0.01$. Concretamente, se objetivó una tasa significativamente mayor de cesáreas por pérdida de bienestar fetal en GE que en gestaciones únicas (9.5 % en GE frente a un 5.1% en GC, $p < 0.01$).

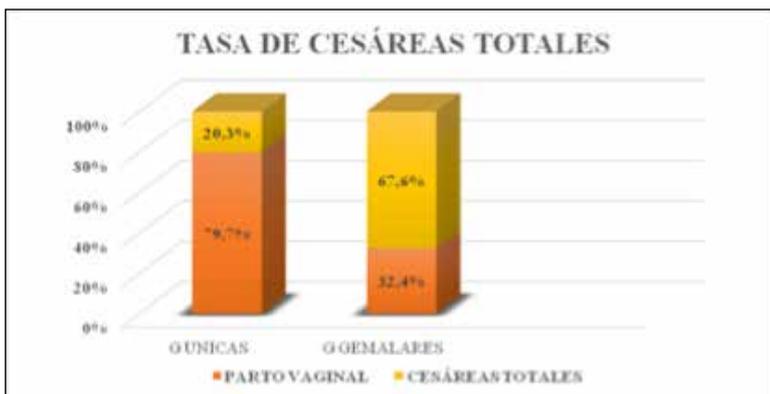


Figura 3. Comparación de la tasa de cesáreas totales (electivas + intraparto). (*) Significación estadística, $p < 0.01$.

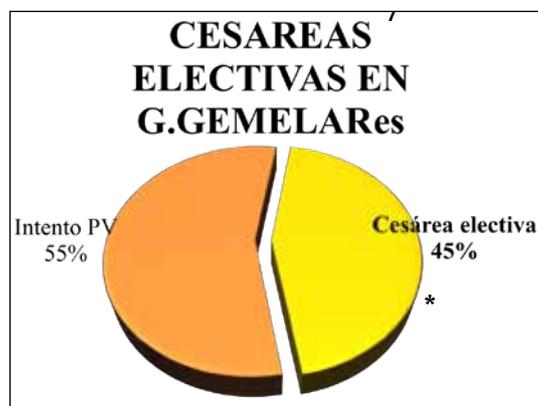
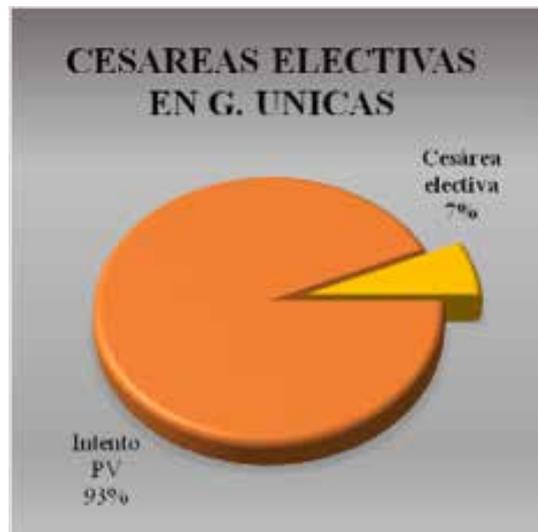


Figura 2 . Comparación de la tasa de cesáreas electivas. (*) Significación estadística, $p < 0.01$.

En relación al puerperio inmediato, observamos una tasa de atonía uterina de un 4.3 % en el GE frente a un 0.5% en GC ($p < 0.01$). La tasa de hemorragia postparto que requirieron administración de Hierro intravenoso, transfusiones o tratamientos más invasivos (balón, suturas de capitonaje o histerectomía obstétrica) fue mayor en GE (19.1% vs 4.3% en GC, $p < 0.01$).

Así mismo, observamos una mayor necesidad de administración de hierro intravenoso y de transfusión de concentrado de hematíes (13.5 % del GE vs 2.6 % en el GC, $p < 0.01$; 4.9 % en GE vs 1.6 % en GC, $p < 0.01$, respectivamente). El porcentaje de GE que requirieron algún tipo de balón, suturas de capitonaje o HT obstétrica fue de un 0.6 %, frente a un 0.08 % en gestaciones únicas, con una $p < 0.01$.

En cuanto a la mortalidad perinatal, no

Tabla 3. Complicaciones durante el postparto.

	UNICOS	GEMELARES	OR
Hemorragia Postparto	4.3 %	19.1 %	5.4 (4 – 7.3)
Hierro Intravenoso	2.6 %	13.5 %	5.7 (4.1 – 8.2)
Transfusión	1.6 %	4.9 %	3.1 (1.8 – 5.2)
Balón/ Capitonaje/ HT	0.08 %	0.6 %	7.7 (1.4- 34.9)
Atonía Uterina	0.5 %	4.3 %	8.5 (4.6 15.6)

encontramos diferencias significativas: 3.3 % en GE (2 casos de muerte fetal anteparto) frente a un 4.7 % en GC, sin ser significativa dicha diferencia.

	ÚNICOS	GEMELARES	OR (IC 95%)
Edad gestacional < 37 s	8.7%	55.7%	13.2 (10.4-16.7)
Edad gestacional < 35 s	5.4%	33.3%	8.5 (6.6-10.9)

Tabla 4. Edad gestacional en el momento del parto.

	UNICOS	GEMELOS	OR
Peso ≥ 2000 gr	96.8 %	66.2 %	0.05 (0.04 – 0.06)
Peso < 2000 gr	2 %	22.6 %	20.6 (17.1 – 25)
REA (0-II)	89.4 %	75.9 %	0.4 (0.3 – 0.4)
REA (III-V)	6.2 %	19.2 %	2.7 (2.2 – 3.3)
Apgar 1 min ≥ 7	93 %	84 %	0.3 (0.3 – 0.4)
Apgar 1 min <7	6.9 %	15.6 %	2.8 (2.2 – 3.5)
Apgar 5 min <7 (2º gemelo)	1.2%	4.8 %	4.3 (2.5 – 7.3)
pH cordón < 7.1	3.4 %	17.8 %	6.1 (4.9 – 7.7)

Tabla 5. Comparación de la morbilidad neonatal precoz.

La tasa de prematuridad (EG < 37sem y EG < 35sem) fue mayor en las GE: 55.7 % vs 8.7 % en GC; 33.3 % vs 5.4 % en GC respectivamente (ambos cálculos estadísticos con una p < 0.01).

La tasa de recién nacidos con peso ≥ 2000gr fue mayor en las gestaciones únicas (96.8% vs 66.2% en GE, p < 0.01); por el contrario, se observó un mayor número de recién nacidos con un peso < 2000gr en gestaciones múltiples (22.6% vs 2% en gestaciones únicas, p < 0.01).

En cuanto al grado de reanimación neonatal, se objetivó una menor necesidad de reanimación leve (O-II) en GE (75.9%, frente a un 89.4 % en GC, < p 0.01). Por el contrario, la necesidad de reanimación avanzada (III-V) fue significativamente mayor en GE (19.2 % vs 6.2 % en GC, p < 0.01).

También, el análisis del Apgar al 1º minuto dio un resultado significativo en cuanto a que un mayor porcentaje de gestaciones múltiples obtuvieron una puntuación de Apgar < 7 (15.6 % vs 6.9 % en GC, < p 0.01); y una mayor tasa de gestaciones únicas obtuvieron un Apgar ≥ 7 (93 % vs 84 % en GE, < p 0.01).

Al analizar la puntuación del Apgar a los 5 minutos, las diferencias no fueron significativo (Apgar ≥ 7 en GE es un 96.5% vs un 98.6% en GC).

Sin embargo, al analizar el resultado del Apgar a los 5 minutos de los 2º gemelos con respecto al GC, sí se objetiva una mayor tasa de Apgar < 7 en 2º gemelos vs GC (4.8 % en 2º gemelos vs 1.2 % en GC, p < 0.01).

Asimismo, encontramos diferencias en cuanto al pH de cordón: la tasa de pH de cordón con resultado < 7.1 fue un 17.8 % en GE frente a un 3.4 % en GC, p < 0.01.

Se objetivó una tasa de ingreso del 51.4 % en el grupo de gestaciones múltiples, frente a un 19.9 % en el grupo control de gestaciones únicas (p < 0.01).

Dentro las patologías encontradas al revisar dichos ingresos, nos encontramos que el 52.3% del GE sufrieron una complicación respiratoria, tales como taquipnea transitoria del RN, enfermedad de la membrana hialina, displasia broncopulmonar, y otras, frente a un 19.7 % en el GC (p < 0.01).

También se objetivó un importante porcentaje de GE con patología metabólica (hipoglucemia, ictericia) de un 59.7 %, frente a un 15 % en únicas (p < 0,01).

En cuanto a patología hematológica como anemia, policitemia y acidosis metabólica, se encontró un 26.1% en nuestro GE, frente a un 6.2% en el GC (p < 0.01).

Otra patología revisada fue la tasa de sepsis en los neonatos ingresados: en GE se objetivó una tasa de 11.1% frente a un 3.3% en GC, con una p < 0.01.

DISCUSIÓN

Nuestros datos, coincidiendo con numerosos autores 1,2,3,4,5,6,7, permiten afirmar que la gestación gemelar bicorial biamniótica presenta mayor patología materna asociada (estados hipertensivos del embarazo, diabetes gestacional, ingresos por amenaza de parto pretérmino, etc), así como mayor tasa de cesáreas y de parto asistido, y complicaciones puerperales que las gestaciones únicas.

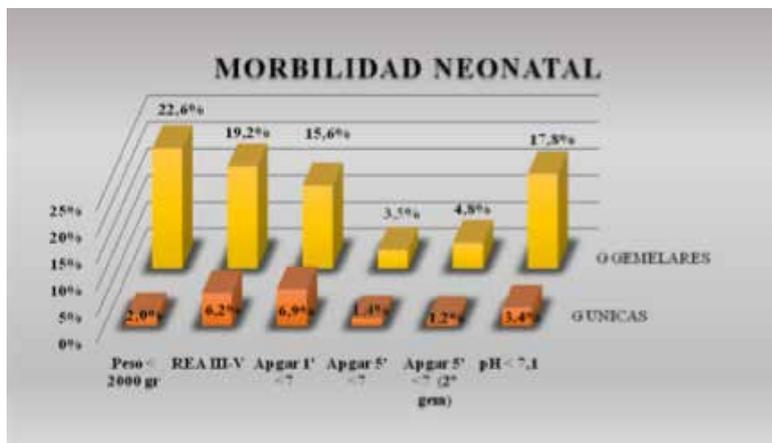


Figura 4. Comparación morbilidad neonatal precoz. (*) Significación estadística (p < 0.01)



Figura 5. Tasa de ingreso en Servicio de Neonatología. (*) Significación estadística (p < 0.01)

	UNICOS	GEMELOS	OR
Ingreso NEO	19.9 %	51.4 %	4.2 (3.6 – 5)
Tnos respiratorios	19.7 %	52.3 %	4.5 (3.5 – 5.7)
Tnos metabólicos	15 %	59.7 %	8.3 (6.5 – 10.7)
Sepsis	3.3 %	11.1 %	3.6 (2.4 – 5.4)
Tnos hematológicos	6.2 %	26.1 %	5.4 (3.9 – 7.2)

Tabla 6. Patología neonatal al ingreso.

La morbilidad perinatal también fue más elevada.

Es cierto que las mujeres de nuestro GE tenían más edad y con más frecuencia tuvieron que ser sometidas a técnicas de reproducción asistida. Esto podría suponer cierto grado de confusión a los resultados obtenidos. Sería necesario estratificar por grupos de edad o realizar un análisis

univariante para comprobar si la edad materna elevada es un factor de riesgo independiente de morbilidad materna y/o perinatal.

Jacobsson y su equipo reportaron un significativo incremento en el riesgo de diabetes gestacional en mujeres de 40-44 años de edad⁹. El embarazo a edades > 35 años aumenta en 1.0-2.5% el riesgo de malformaciones no cromosómicas. En cuanto al crecimiento fetal, encuentra que la tasa de nacidos pequeños para la edad gestacional es 66% más alta en mujeres > 40 años cuando se compara con mujeres entre 20-24 años de edad.

Creemos que, aunque la edad pueda ser un factor que contribuya al incremento de la morbilidad materna, la gemelaridad por sí misma es un factor que condiciona de manera independiente la vía del parto¹⁰ y, por lo tanto, la morbilidad materna puerperal¹¹.

En nuestra serie, el 67.6% de todas las gestaciones gemelares bicoriales nacieron mediante cesárea, y de todas estas gestaciones, en el 45% de los casos la cesárea fue electiva, es decir, sin que se hubiera desencadenado trabajo de parto. Sin embargo, Sadeh-Mestechkin¹² encuentra que es seguro el parto vaginal siempre que el primer gemelo esté en cefálica. A pesar de que el protocolo de la SEGO 2 así como la mayoría de las guías asistenciales de distintos colegios de ginecólogos y obstetras 4,5,6,15, permiten el parto vaginal con presentaciones cefálica / no cefálica, en la práctica, la falta de experiencia en la atención en partos en podálica hace que, en los casos de segundo gemelo en presentación no cefálica, se opte por la cesárea.

Al haber una mayor tasa de cesáreas, encontramos que la morbilidad puerperal también se encuentra elevada, coincidiendo con otros estudios¹¹. Burrows encuentra una mayor tasa de hemorragia que precisó transfusión, endometritis y neumonía¹³. Nosotros observamos una mayor morbilidad en el puerperio de estas gestantes, siendo las variables estudiadas la tasa de hemorragia postparto y la necesidad de administración de feroterapia intravenosa, transfusión, la utilización de balón intrauterino, y/o técnicas quirúrgicas tales como suturas de capitonaje e incluso la histerectomía obstétrica. En nuestra serie, no hubo ningún caso de muerte materna; sin embargo, el aumento de la morbilidad anteriormente descrito en el grupo de estudio, supone un mayor riesgo

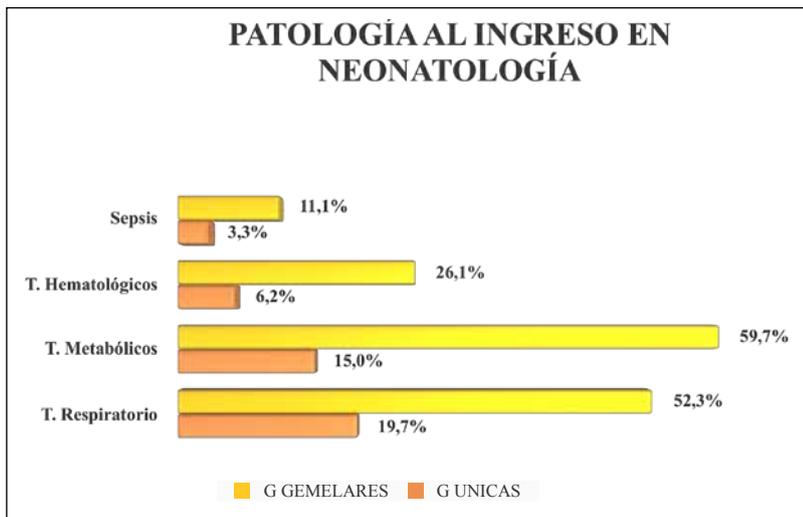


Figura 6. Patología neonatal al ingreso en Neonatología.

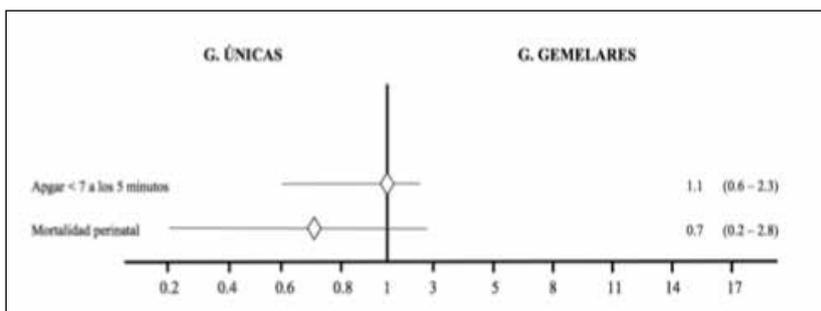


Figura 7. Gráfica de Odds Ratio. Variables no significativas.

de mortalidad materna que en gestaciones únicas, por lo que se debe seguir un control estricto de este grupo de pacientes para prevenir o disminuir en la medida de lo posible las posibles complicaciones que puedan surgir durante la gestación, intra y postparto ^{4,5}.

Nosotros, como otros autores ^{8,14,15,16}, encontramos que la variable que más agravó la morbilidad neonatal fue la prematuridad. En nuestra serie, se encontraron peores resultados perinatales en el grupo de gestaciones gemelares frente al grupo control de gestaciones únicas (prematuridad, bajo peso, APGAR 1 min, APGAR a los 5 min en 2º gemelos, pH cordón, reanimaciones profundas, ingresos en Neonatología, etc), sin casos de muerte fetal postparto ni intraparto en nuestra serie. Pero encontramos una mayor tasa de partos con edades gestacionales menores de 35 y menores de 37 semanas.

A la luz de los datos observados en nuestro estudio,

apoyamos que este tipo de gestaciones precisan un tipo de cuidados específicos. Es necesario determinar si este tipo de control mejoraría la repercusión de las complicaciones maternas sobre los resultados perinatales.

La mayoría de las Guías de Práctica Clínica no establecen que sea necesario el control centralizado de este tipo de embarazos en consultas especializadas, como sí se lleva a cabo en ciertos países europeos, como Francia e Inglaterra, donde se han desarrollado plataformas sanitarias y un protocolo a realizar, para un seguimiento específico de las mismas ^{5,7}. Se lleva a cabo un protocolo desarrollado con el fin de prevenir en lo posible la prematuridad derivada de este tipo de gestaciones ^{5,7,8}. Concretamente en Francia, gracias al desarrollo de un protocolo específico para dichas gestaciones y las medidas de reducción de la actividad física y laboral, se objetivó una reducción en la tasa de recién nacidos prematuros ⁵.

Con este tipo de control y cuidados, se podría conseguir una reducción en las tasas de prematuridad, que es la variable que más agrava el pronóstico de estas gestaciones. Se lograría prevenir en lo máximo posible la tasa de ingreso hospitalario, complicaciones maternas, e incluso neonatales al intentar reducir con ellos la tasa de prematuridad. Con nuestra revisión y nuestros resultados, sugerimos así mismo dicha iniciativa para prevenir en lo posible una mayor morbilidad materno-fetal.

CONCLUSIONES

- Debemos considerar las gestaciones gemelares bicoriales biamnióticas embarazos con alto riesgo de complicaciones tanto maternas como neonatales.
- Creemos que deben ser controladas en consultas específicas al igual que Las gestaciones monocoriales.
- Se deberían diseñar estrategias encaminadas a disminuir las tasas de prematuridad.
- Deberíamos implementar medidas encaminadas a la reducción de la hemorragia postparto en estas gestaciones.

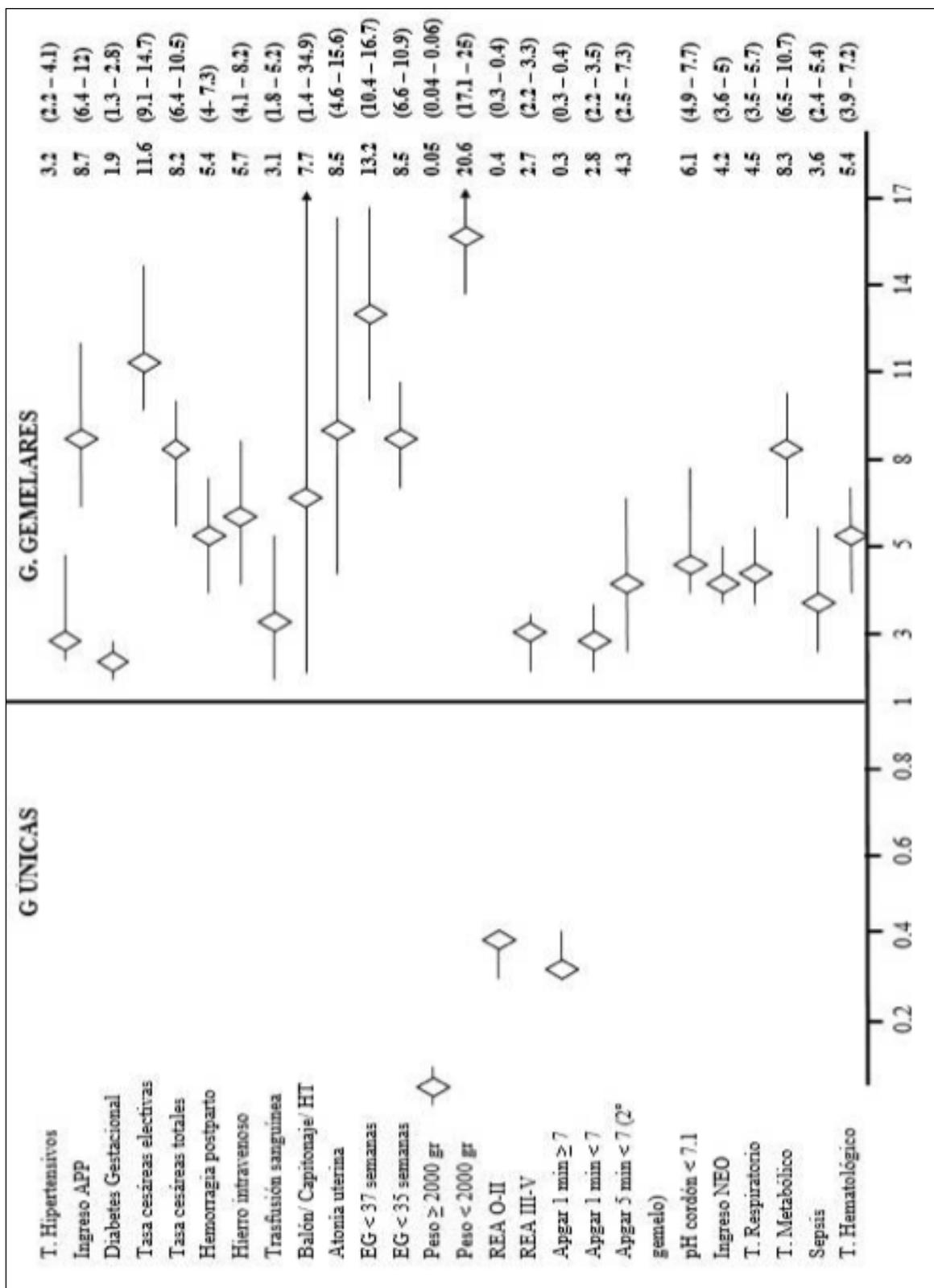


Figura 8. Gráfica de Odds Ratio. Variables significativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mc Culloch K. Neonatal problems in twins. *Clin Perinatol* 1988;15: 141-158
2. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Embarazo gemelar bicorial. Guía de asistencia práctica. SEGO. 2015
3. Protocolo de Hospital Universitario Clinic de Barcelona (servicio de Medicina Maternofetal). Asistencia al embarazo y parto de gestaciones múltiples. Medicina fetal. Hospital Clinic Barcelona. 2015
4. Huertas Fernández MA, Martínez Cortés L, et al. Gestación gemelar. Manejo y tratamiento. Editorial Glosa, 2010.
5. Extrait des Mises à jour en Gynécologie et Obstétrique. Collègue National des Gynécologues et Obstétriciens Français. Tome XX, publié le 4.12.1996.
6. Nia Wyn Jones, et al. Guideline for the management of multiple pregnancies. Nottingham University Hospitals NHS, UK. 2013.
7. Multiple pregnancy. Management of twin and triplet pregnancies in the antenatal period. National Institute for Health and Care Excellence, NICE. London. 2011.
8. Chauhan S P, Scardo J A, Hayes E, Abuhamad A Z, Berghella V. Twins: prevalence, problems and preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, AJOG*. Oct 2010.
9. Jacobsson B, Ladfors L, Milsom I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstetrics and Gynecology*, Oct 2004; 104 (4): 727-733.
10. Bayrampour H, Heaman M. Advanced maternal age and the risk of cesarean birth: A systematic review. *Birth*. 2010; 37: 3-9.
11. Tipiani Rodríguez O. ¿Es la edad materna avanzada un factor de riesgo independiente para complicaciones materno-perinatales? *Rev Per Ginecol Obstet*. 2006; 52 (3): 179-185.
12. Sadeh-Mestechkin D, Daykan Y, Bustan M, Markovitch O, Shechter-Maor G, Biron-Shental T. Trial of vaginal delivery for twins – is it safe? A single center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 June. 14: 1-5.
13. Burrows LJ, Meyn Lam Weber AM. Maternal morbidity associated with vaginal versus cesarean delivery. *Obstetrics and Gynecology*. 2004 May; 103: 907-9012.
14. Refuerzo JS, Momirova V, Peaceman AM, Sciscione A, Rouse DJ, Caritis SN et al. Neonatal Outcomes in Twin Pregnancies Delivered Moderately Preterm, Late Preterm and Term. *Am J Perinatol*. 2010; 27:537-42.
15. Rossi AC, Mullin PM, Chamait. Neonatal outcomes of twins according to birth order, presentation and mode of delivery: a systematic review and metaanalysis. *BJOG* 2011; 118: 523-32.
16. Granendran L, Bajuk B, Oei J, et al. Neurodevelopmental outcome of preterm singletons, twins and higher order gestations: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal* 2015; 100: 106-14.

Artículo Original

Cirugía de intervalo en el tratamiento del cáncer ovárico avanzado: resultados y variables relacionadas con residuo tumoral 0

Interval surgery in the treatment of advanced ovarian cancer. Results and variables performed with zero residual tumor

Andreu Suárez, A; San Frutos, L

Universidad Autónoma de Madrid. Ginecología y Obstetricia

1.- RESUMEN

El cáncer de ovario presenta una alta incidencia entre las mujeres españolas y tiene una elevada morbimortalidad debido a que su diagnóstico suele ser tardío. Las alternativas terapéuticas en estadios avanzados son la citorreducción primaria con quimioterapia adyuvante y la quimioterapia neoadyuvante seguida de la cirugía de intervalo. En ambos casos el objetivo primordial es obtener una resección tumoral completa (R0), ya que es el principal factor de supervivencia.

Objetivos: Evaluar si la respuesta en el TAC y en los niveles de CA-125 tras la quimioterapia neoadyuvante se asocian con el resultado de la cirugía de intervalo valorada como residuo tumoral cero.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, descriptivo y analítico de casos y controles en el que se incluyeron

todas las pacientes diagnosticadas de cáncer ovárico de tipo epitelial, estadio IIIC o IV sometidas a cirugía de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante en el hospital Puerta de Hierro Majadahonda desde enero de 2008 hasta septiembre de 2017.

Resultados: De la muestra obtenida, constituida por 23 pacientes, se realiza un análisis descriptivo de las variables categóricas y cuantitativas, lo cual demuestra que nuestra cohorte es representativa de las pacientes con cáncer de ovario avanzado. En un 77,78% de la muestra, los valores de CA-125 se reducen >75%, pero no se asocia a mayor probabilidad de obtener una resección completa ($p=0,68$). La regresión tumoral visible en TAC sí parece relacionarse con un mejor resultado quirúrgico, aunque el resultado no es estadísticamente significativo ($p=0,034$).

La mediana de supervivencia es de 38 meses, superior en los casos en lo que el residuo tumoral fue R0, a pesar de que el resultado no es estadísticamente significativo ($p=0,389$). El tiempo libre de progresión es de 19,03 meses, similar en casos y controles ($p=368$).

Conclusiones: La diseminación tumoral en el TAC y el marcador tumoral CA-125 pueden utilizarse como predictores del resultado de la cirugía de intervalo, sin embargo en nuestro estudio no se obtienen resultados estadísticamente significativos.

CORRESPONDENCIA:

Andreu Suárez, África
Universidad Autónoma de Madrid.
Departamento de ginecología y obstetricia

Palabras clave: Cáncer de ovario avanzado, quimioterapia neoadyuvante, cirugía de intervalo, CA-125, TAC.

ABSTRACT

Ovarian cancer has a high incidence among Spanish women and presents high morbidity and mortality often resulting from late diagnosis. Therapeutic alternatives in advanced stages include primary debulking surgery with adjuvant chemotherapy and neoadjuvant chemotherapy followed by interval surgery. The primary objective in both cases is attaining the complete resection of the tumor (R0) since this is the main factor in survival.

Objective: Evaluate whether the response in the CAT and CA-125 levels after neoadjuvant chemotherapy are associated with the result of the interval surgery valued as complete debulking.

Material and methods: Retrospective, descriptive and analytical case-control study including all patients diagnosed with epithelial ovarian cancer (stage IIIC or IV) who underwent interval surgery after neoadjuvant chemotherapy at Hospital Puerta de Hierro Majadahonda from January 2008 until September 2017.

Results: A descriptive analysis on the categorical and quantitative variables of the obtained sample (consisting of 23 patients) has been carried out. This shows that the cohort is representative of the patients with advanced ovarian cancer. CA-125 values presented a reduction of >75% in 73.91% of the sample. However, this is not associated with higher probability of obtaining complete resection ($p=0.68$). The tumor regression observable in the CAT does seem to be related to better surgical results. Nevertheless, the result is not statistically significant ($p=0.034$).

Overall survival is 38 months, being higher in cases in which the tumor residue was R0. However, the result is not statistically significant ($p=0.389$). Progression-free survival is 19.03 months, presenting similar values in cases and controls ($p=368$).

Conclusion: Tumor dissemination in CAT and CA-125 tumor marker can be used as interval surgery result predictors. However we don't achieve statistically significant results in our study.

Keywords: Advanced ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, interval surgery, CA- 125, CAT.

2.- INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es la segunda neoplasia ginecológica más frecuente en los países desarrollados, y ocupa el cuarto puesto en orden de frecuencia en las mujeres españolas, con una incidencia de 3236 casos al año (10,2 nuevos casos por cada 100.000 habitantes al año), lo que representa el 5,1% de los cánceres entre las mujeres de nuestro país. La incidencia en España se puede considerar alta (tasa ajustada mundial en 2002: 9,9 nuevos casos/100.000 habitantes/año), con un ascenso lento pero constante desde los años 60 (Galceran et al., 2014).

El tipo histológico más frecuente es el epitelial (90%), diferenciando varios subtipos; seroso, endometriode, de células claras o mucinoso (Banks, 2001).

Se trata de un cáncer con una elevada morbimortalidad, puesto que su diagnóstico suele ser tardío, dada la escasez de síntomas y signos precoces y la falta de un método de screening eficaz y validado. Por ello la gran mayoría (alrededor de un 75%) (Kehoe et al., 2015) se diagnostican ya con un estadio III o IV FIGO (Anexo 1).

En los estadios IIIC y IV las dos opciones terapéuticas que existen son; la cirugía de citorreducción primaria con quimioterapia adyuvante y la quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo. Actualmente, la técnica de primera línea es la citorreducción, buscando una resección R0 (sin residuo tumoral macroscópico), ya que dentro de los factores predictores de supervivencia—edad, histología tumoral, estatus inicial del paciente, estadio de la enfermedad al diagnóstico— el más relevante es la presencia de enfermedad residual tras la cirugía (du Bois et al., 2009; Bristow et al., 2002), siendo inversamente proporcional a la supervivencia.

Sin embargo, recientemente se han realizado diversos estudios comparando ambas técnicas terapéuticas con el objetivo de demostrar la no inferioridad de la cirugía de intervalo (Kehoe et al., 2015; Vergote et al., 2010; Sato e Itamochi, 2014), concluyendo que en ambos procedimientos la mediana de supervivencia global, así como el tiempo libre de progresión son similares. Por otro lado, se ha demostrado que con la cirugía de intervalo se producen menos casos de muerte postoperatoria y disminuyen las complicaciones post-quirúrgicas —infecciones, hemorragias masivas, complicaciones venosas, etc.— (Tozzi et al., 2015).

Se han elaborado algunos índices predictores de irrecesabilidad de cáncer de ovario valorando parámetros como: tumor abdominal palpable, enfermedad en fondo de saco de Douglas, presencia de ascitis, mayor número de metástasis peritoneales y paraaórticas, mayor tamaño inicial del tumor, mayor edad de la paciente y niveles

elevados de CA-125 (Treviño-Salinas et al., 2006). Si la citorreducción primaria no es factible por la extensión del tumor o por factores paciente-dependientes (Anexo 2), se optará preferiblemente por la quimioterapia neoadyuvante previa a cirugía de intervalo, que demuestra ofrecer una calidad de vida similar a las pacientes que se benefician de dicho tratamiento y menores complicaciones.

Dado que en la cirugía de intervalo el objetivo primordial también es obtener una resección tumoral completa, es interesante estudiar si ciertos parámetros como la respuesta tumoral a la neoadyuvancia observada en el TAC, o los valores de CA-125 previos y posteriores al tratamiento farmacológico, pueden ser predictores del resultado quirúrgico.

3.- HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Hipótesis

Existen diferencias significativas entre casos y controles en la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante objetivable en el TAC previo a la cirugía y en los niveles de CA-125, parámetros que pueden ser predictores del resultado de la cirugía de intervalo.

Objetivos Objetivo principal:

- Evaluar si la respuesta tumoral en el TAC y los niveles de CA-125 tras la quimioterapia neoadyuvante se asocian con el resultado de la cirugía de intervalo valorada como residuo tumoral cero.

Objetivos secundarios:

- Evaluar si existen otras variables como la edad, la histología del tumor, el estadio FIGO al diagnóstico o el número de ciclos de quimioterapia recibidos, relacionadas con el residuo tumoral tras la cirugía de intervalo.
- Valorar si existen diferencias significativas en cuanto a las complicaciones quirúrgicas que se producen si hay resección completa o resección óptima.
- Calcular y comparar la mediana de supervivencia y el tiempo libre de progresión de la enfermedad en casos y controles.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio descriptivo y analítico de casos y controles histórico de las pacientes hospitalizadas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del hospital universitario Puerta de Hierro Majadahonda diagnosticadas de cáncer ovárico de tipo epitelial, estadio IIIC o IV desde enero de 2008 hasta septiembre de 2017,

que fueron sometidas de inicio al tratamiento basado en quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía de intervalo. Se considera que son casos las pacientes que se beneficiaron de una resección quirúrgica completa (R0, sin residuo tumoral macroscópico), y controles aquellas en las que se consiguió una resección tumoral óptima (R1, residuo tumoral <1cm), según los datos disponibles en el informe postquirúrgico.

Para ello se ha elaborado una base de datos anónima mediante Microsoft Excel 2010® a partir de la revisión de las historias clínicas de las pacientes, con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del propio hospital, obtenida el 01/12/2017.

Se han recogido las siguientes variables: edad, presencia de la menopausia al diagnóstico y antecedentes familiares de cáncer de ovario, así como la histología del tumor (seroso, endometrioides, de células claras o mucinoso), el estadio FIGO al diagnóstico (IIIA, IIIB, IIIC, IVA o IVB) y el ASA (Anexo 3) de la paciente, y si presenta algún antecedente personal que contraindique una cirugía en ese momento.

También se ha registrado el número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante recibidos, los resultados del TAC posterior a todas las sesiones del tratamiento quimioterápico (respuesta tumoral o no), las complicaciones derivadas de la cirugía según la clasificación de Dindo-Clavien (Anexo 4) y los valores de CA-125 medidos antes del primer ciclo de quimioterapia y los previos a la cirugía de intervalo.

Por último, se recopilan las fechas del diagnóstico (según la fecha de la anatomía patológica de confirmación), del primer ciclo de quimioterapia, de la cirugía de intervalo, de la recaída (según la fecha del TAC que indica progresión) y del fallecimiento en caso de producirse.

Para los análisis estadísticos tanto descriptivos como analíticos se ha utilizado el programa informático SPSS Statistics®19.

Se realiza un análisis descriptivo de las variables categóricas mediante frecuencias absolutas y relativas, y de las variables cuantitativas mediante la media o la mediana, la desviación estándar o los percentiles 25 y 75, en función de si siguen una distribución normal o no, y el rango.

Para valorar si las variables cuantitativas siguen una distribución normal se ha utilizado el test Shapiro-Wilk. El contraste de hipótesis de variables cualitativas se realiza mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson (en las variables cuyas frecuencias esperadas sean superiores a 5) o mediante la prueba exacta de Fisher (si presentan frecuencias inferiores a 5). Para la asociación de una variable cuantitativa y una cualitativa se han aplicado las

pruebas T de Student y U de Mann-Whitney. El nivel de significación se ha fijado en $p \leq 0,05$.

También se ha calculado la mediana de supervivencia (tiempo en meses desde la fecha del diagnóstico hasta el fallecimiento) y el tiempo libre de progresión (tiempo en meses desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la recaída o fallecimiento si éste se produce antes). Por último se ha elaborado una tabla de supervivencia Kaplan-Meier, y los casos y controles se contrastaron mediante el test Log-Rank.

5.- RESULTADOS

Durante el periodo de estudio (2009-2017) se han realizado en el Hospital Puerta de Hierro Majadahonda 23 cirugías de intervalo tras quimioterapia neoadyuvante como tratamiento inicial. Como se muestra en la Figura 1, en 12 casos se obtuvo una resección quirúrgica completa y en 6 casos una resección óptima. Solo en un caso de obtuvo una resección subóptima (R2, residuo tumoral >1cm), por lo que al no ser posible su estudio se excluye del análisis. También quedan excluidas del análisis estadístico aquellas pacientes en las que no se encontró el resultado de la cirugía.

Según el análisis estadístico realizado (Tabla 3), se confirma que no existe relación significativa entre la edad, la presencia de la menopausia al diagnóstico, la histología del tumor ni el estadio FIGO al diagnóstico con la probabilidad de obtener un residuo tumoral R0 o R1 en la cirugía. En cuanto al número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante, se compara el hecho de recibir un número menor o mayor de 4 ciclos con la probabilidad de obtener una resección completa o no, siendo de nuevo el resultado no significativo.

En cuanto a la respuesta observada en el TAC, el hecho de que se encuentre respuesta al tratamiento neoadyuvante sí parece estar relacionado con una mayor probabilidad de obtener una resección quirúrgica R0, ya que en el 100% de los casos hay respuesta a la neoadyuvancia objetivada en el TAC y solo en el 50% de los controles, sin embargo la significación exacta es $p=0,098$.

Los resultados tampoco son concluyentes en cuanto a la gravedad de las complicaciones, y se puede afirmar que obtener un residuo tumoral macroscópicamente no visible no aumenta la probabilidad de padecer mayores complicaciones postquirúrgicas.

La media del marcador CA-125 previo a la cirugía en el grupo de casos es de 9,86, y de 8,83 en el grupo control, con una U de Mann Whitney de 32,00, sin observarse asociación con obtener una resección completa en la cirugía ($p=0,708$). El porcentaje de pacientes en las que la diferencia entre los valores de CA-125 pre-

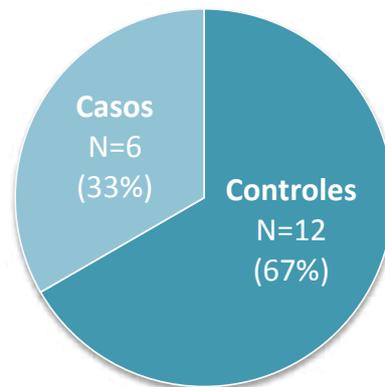
neoadyuvancia y CA-125 post-neoadyuvancia supera el 75% es de un 77,78% (75% en los casos y 83,3% en los controles), siendo no significativa la relación entre obtener una diferencia $\geq 75\%$ y obtener una resección completa ($p=0,68$).

La mediana de supervivencia es de 38 meses, con una desviación estándar de 22,86 meses, y la mediana de tiempo libre de enfermedad es de 19,03 meses ($DE=8,23$).

Se analiza si existe relación significativa entre estos dos parámetros y el hecho de obtener una resección completa u óptima, obteniendo los siguientes resultados: Los casos de mayor supervivencia en meses son aquellos en lo que el residuo tumoral fue R0 ($R0 \bar{x}=47,23$; $R1 \bar{x}=30,00$), a pesar de que el resultado no es estadísticamente significativo ($p=0,389$). Se realizan dos subgrupos en

Figura 1. – Pacientes sometidas a cirugía de intervalo.

- Casos: Residuo tumoral post-quirúrgico R0
- Controles: Residuo tumoral post-quirúrgico R1.



función de la mediana de supervivencia y se observa que las pacientes con una supervivencia mayor de 40 meses corresponden en su totalidad a mujeres que se beneficiaron de una resección quirúrgica completa ($p=0,038$). Sin embargo el tiempo libre de progresión es similar para casos y controles ($\bar{x}=20,73$) ($p=0,386$).

Por último se ha elaborado una tabla de supervivencia Kaplan-Meier (Figura 2) comparando los casos en los que se consiguió resección completa y en los que se obtuvo resección óptima, evidenciándose que la mediana de supervivencia es mayor en los casos, sin embargo el test Log Rank de la supervivencia no es estadísticamente significativo ($p=0,148$).

Tabla 1.- Frecuencia relativa de las variables categóricas.

Parámetros observados		N	%
Menopausia presente al diagnóstico	Sí	22	95,7%
	No	1	4,3%
Antecedentes familiares de cáncer de ovario	Sí	1	4,16%
	No	22	95,83%
Histología del tumor	Seroso	22	95,83%
	Endometrioide	1	4,16%
Estadio FIGO al diagnóstico	IIIA	1	4,16%
	IIIB	0	0%
	IIIC	14	60,87%
	IVA	7	30,43%
	IVB	0	0%
	Perdidos	1	4,16%
Antecedentes personales que contraindiquen cirugía	Sí	1	4,16%
	No	22	95,83%
Nº de ciclos de quimioterapia neoadyuvante recibidos	< 4 ciclos	13	56,52%
	> 4 ciclos	10	43,48%
Respuesta a la quimioterapia neoadyuvante (TAC)	Sí	20	86,95%
	No	3	13,05%
Complicaciones post-quirúrgicas (Clasificación Dindo – Clavien)	I	12	52,2%
	II	5	21,7%
	III	2	8,7%
	IV	4	17,4%
	V	0	0%

Tabla 2.- Análisis descriptivo de las variables cuantitativas.

Parámetros observados	Media	Mediana	Desviación estándar	P25 y P75	Rango
Edad (en años) <65 años: N (%) 12 (52,17%) ≥65 años: N (%) 11 (47,82%)	63,65	64,00	7,96		46 - 76
CA-125 pre-neoadyuvancia		496,00		266,00 2333,00	65 - 4705
CA-125 post-neoadyuvancia		22,00		11,00 79,00	5 - 540

Figura 2. – Gráfico de supervivencia Kaplan-Meier.

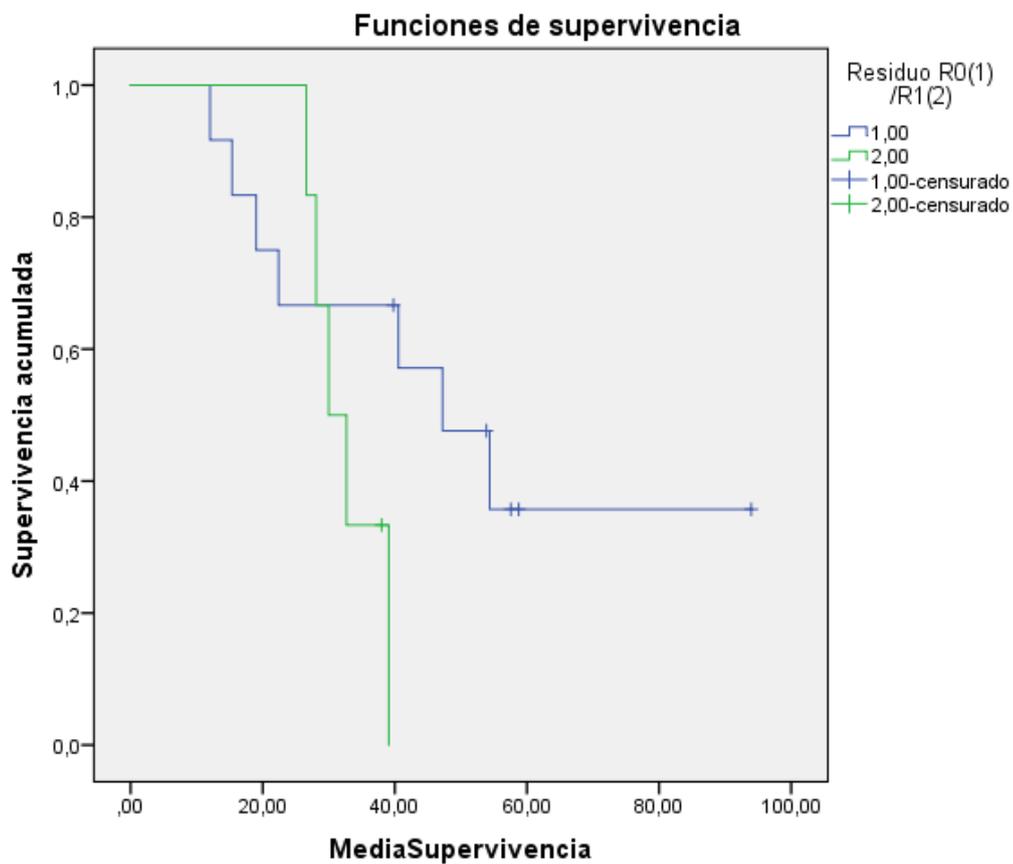


Tabla 3. – Resumen de resultados.

Variable		R0	R1	Total	Significación asintótica (bilateral)	Significación exacta (bilateral)
Edad	<65 años	6	4	10	0,502	0,638
	≥65 años	6	2	8		
Menopausia	Si	12	5	17 (94,4%)	0,146	0,333
	No	0	1	1 (5,5%)		
Histología	Seroso	11	6	17 (94,4%)	0,467	1,000
	Endometriode	1	0	1 (5,5%)		
	Mucinoso	0	0	0		
FIGO	IIIA	0	1	1 (5,5%)	0,336	
	IIIB	0	0	0		
	IIIC	8	3	11 (61,1%)		
	IVA	4	2	6 (33,3%)		
	IVB	0	0	0		
Nº ciclos QT neoadyuvante	<4	7	3	10 (55,5%)	0,737	1,000
	>4	5	3	8 (44,4%)		
Respuesta observada en el TAC	Sí	12	4	16 (88,9%)	0,034	0,098
	No	0	2	2 (11,1%)		
Complicaciones	1	7	4	11 (61,1%)	0,820	
	2	3	1	4 (22,2%)		
	3	1	1	3 (16,7%)		
	4	1	0	1 (5,5%)		
	5	0	0	0		
Diferencia entre CA-125 pre y post neoadyuvancia	<75%	3	1	4 (22,2%)	0,688	1,000
	>75%	9	5	14 (77,8%)		

6.- DISCUSIÓN

En el cáncer de ovario, la media de edad al diagnóstico es mayor de 65 años en un 40% de los casos, siendo la incidencia más alta en el grupo entre 75 y 79 años de edad (Yancik, 1993). En nuestra muestra, la media de edad al diagnóstico fue 63,65 años, siendo ≥65 años en un 47,82% de las mujeres incluidas. Frecuentemente se diagnostica en torno a la menopausia o en la etapa posmenopáusica (más del 80% de los casos) (Yancik, 1993), hallándose en un 95,7% de los casos en nuestra cohorte.

Dentro de los tipos epiteliales de cáncer de ovario, los más frecuentes son los carcinomas serosos de alto grado (70-80%), seguido de los endometrioides (10%)

y mucinosos (10%) (Banks, 2001), siendo en nuestra muestra ligeramente superior el porcentaje de carcinomas serosos (95,83%) frente a los endometrioides (4,16%) y mucinosos (0%).

13

Alrededor del 65% de los casos continúan siendo diagnosticados en estadios III y IV (Avendaño et al., 2010), por tanto aunque la primera opción será la citorreducción primaria por haber demostrado una mayor esperanza de vida y mediana de supervivencia, hay que tener en cuenta que el manejo agresivo que supone este procedimiento se relaciona en estadios muy avanzados con una gran morbimortalidad y además en estos casos solo se logra

una citorreducción óptima en un 60% (Bristow y Chi, 2006; Hegazy et al., 2005).

Se ha de tener en cuenta que si no se consigue una citorreducción primaria óptima (<1cm) no se obtiene beneficio en la supervivencia (Van der Burg et al., 1995), y que además algunas pacientes no son operables de inicio (estado general, comorbilidades, edad), siendo un 4,16% de las pacientes de nuestra cohorte en las que se contraindica la cirugía por sus antecedentes personales. En estos casos y en los que se considere muy improbable la citorreducción completa, se optará por la segunda opción de tratamiento, que consiste en la cirugía de intervalo posterior al tratamiento quimioterápico neoadyuvante basado en taxol y platino (Provencio, 2015).

La tasa de respuesta a la quimioterapia neoadyuvante se sitúa entre un 50% y un 75% (Provencio, 2015), sin que haya una pauta de tratamiento específica. En general se recomienda realizar entre 2-4 ciclos, aunque no hay evidencia del número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante óptimos, por lo que se deben considerar los beneficios adicionales y la toxicidad acumulada de manera individual (van der Burg et al., 1995). En nuestro estudio, un 43,48% de las pacientes recibió más de 4 ciclos, sin embargo no se relaciona con un mejor resultado quirúrgico, ya que puede dificultar la intervención al producirse fibrosis y adhesiones peritoneales e interferir en la evaluación de la diseminación tumoral (Sato e Itamochi, 2014).

En nuestro estudio hemos evaluado si existe algún parámetro que pueda predecir la probabilidad de obtener una resección tumoral completa en la cirugía de intervalo, como la respuesta observada en el TAC a la neoadyuvancia y la diferencia entre los niveles de CA-125 previos y posteriores al tratamiento quimioterápico.

Sí se observa cierta tendencia a obtener una resección completa cuando en el TAC se objetiva respuesta tumoral, sin embargo los resultados no son estadísticamente significativos ($p=0,098$), probablemente por el pequeño tamaño muestral. Se han realizado estudios (Dowdy et al., 2004; Bristow et al., 2000) en los que se identifican ciertos factores evaluables en el TAC que implican una menor probabilidad de conseguir una reducción óptima, como visualización de engrosamiento peritoneal difuso, afectación diafragmática o de bases pulmonares, extensión omental o ascitis en 2/3 de los escáneres realizados. Estos datos pueden ser utilizados como predictores del resultado quirúrgico con una sensibilidad y especificidad medias de 83% y 89% respectivamente (Bristow et al., 2016).

El marcador CA-125 es de utilidad para la monitorización del tratamiento de la quimioterapia neoadyuvante del cáncer de ovario. Se encuentra elevado

(valores normales < 35UI/mL) en más del 85% de mujeres con cáncer de ovario avanzado seroso y en un 65% si es de tipo endometriode, sin embargo no es muy específico, pudiendo elevarse también en otras patologías tanto malignas como benignas (endometriosis, miomas, EIP, otros cánceres) (Nowak et al., 2015; Jacobs et al., 2016). Otro de los objetivos de nuestro estudio es evaluar si los valores de CA-125 pre y post neoadyuvancia, así como la diferencia entre ambos valores (mayor o menor del 75%) pueden ser un buen predictor del resultado quirúrgico. En nuestro estudio, se produce una reducción de más del 75% del valor inicial de CA-125 en un 77,78% de las pacientes, observándose que es superior en el grupo control (83,3% frente a un 75%), sin asociarse por lo tanto a mayor probabilidad de obtener una resección completa. Además, la media de dicho marcador previo a la cirugía en el grupo de casos ($=9,86$) es superior a la del grupo control ($=8,83$), sin objetivarse asociación con obtener un residuo tumoral R0 o R1 en la cirugía.

En algunos estudios (Saygili et al., 2002; Bristow et al., 2016) sí se ha encontrado asociación entre los niveles de CA-125 el resultado quirúrgico, y se ha intentado establecer el punto de corte para el cual la probabilidad de R0 sea mayor, pudiendo situarse en CA-125 < 500 (Saygili et al., 2002) con una sensibilidad media del 51% y una especificidad del 67% (Bristow et al., 2016), sin embargo no hay muchos estudios que lo avalen, y en general se considera un pobre predictor, ya que se pueden encontrar niveles de CA-125 similares en pacientes con volúmenes tumorales muy distintos (Markman et al., 2006).

En cuanto a las complicaciones, en nuestra muestra no se deduce que sean mayores en el caso de realizar una resección completa, por lo que, teniendo en cuenta que el residuo tumoral es el mayor predictor de supervivencia, será conveniente realizar una cirugía lo más agresiva posible, buscando siempre un resultado quirúrgico en el cual no quede residuo tumoral macroscópico.

La mediana de supervivencia en nuestra cohorte es de 38 meses, siendo ligeramente mayor que la obtenida en el estudio EORTC (2010), de 30 meses, aunque hay que matizar que en este estudio se incluyeron también los casos en los que el residuo tumoral postquirúrgico fue superior a 1cm (R2). En la tabla de supervivencia Kaplan-Meier realizada, en la que se compara la supervivencia media de los casos y controles, se evidencia mayor mediana de supervivencia media en los primeros, a pesar de que el resultado no es estadísticamente significativo, probablemente por el pequeño tamaño de la muestra. Sin embargo todas las pacientes con una supervivencia mayor a 40 meses se beneficiaron de una resección quirúrgica completa. En el estudio EORTC (2010) se

observa una mediana de supervivencia de 38 meses en aquellas pacientes en las que se consiguió una resección tumoral completa (R0) y de 27 en los casos en los que fue óptima (R1).

En ese mismo estudio se evidencia un intervalo libre de enfermedad de 12 meses, pero sin especificar si existen diferencias entre R0 y R1. En nuestro caso obtenemos una mediana de intervalo libre de enfermedad de 20,73 meses, y no se observa una diferencia clara entre ambos grupos.

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio cabe destacar el pequeño tamaño muestral, lo cual puede implicar poca precisión y un peso importante del azar en los resultados estadísticos. Por otro lado, se trata de un estudio de carácter retrospectivo, por lo que dificulta las relaciones de causalidad y aumenta la probabilidad de sesgos. Se encontraron dificultades en la recogida de información al realizar la base de datos, y determinados parámetros se hallaban ausentes, sobre todo en los casos más antiguos. Por último, los datos de supervivencia se recogen hasta 2017, por lo que no es un tiempo de seguimiento muy extenso y la mediana de supervivencia podría estar infraestimada.

7.- CONCLUSIONES

- Las características de nuestras pacientes se encuentran dentro de la media descrita por la literatura, siendo por ello subsidiarias de tratamiento con quimioterapia neoadyuvante y cirugía de intervalo.
- Las siguientes variables; edad al diagnóstico, histología del tumor, estadio FIGO al diagnóstico o el número de ciclos de quimioterapia recibidos, no presentan una asociación estadísticamente significativa con el resultado quirúrgico. Tampoco existen diferencias significativas en cuanto a las complicaciones quirúrgicas que se producen si hay resección completa o resección óptima.
- La respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en el TAC sí parece ser un parámetro predictivo del resultado de la cirugía de intervalo, por lo que habría que estudiar dicha asociación en una muestra mayor para confirmarlo. Sin embargo el marcador tumoral CA-125 no se correlaciona en nuestra muestra con el resultado quirúrgico.
- La mediana de supervivencia y el intervalo libre de progresión son ligeramente superiores a lo descrito en la literatura. En la curva de supervivencia se observa que la supervivencia en meses es mayor para el grupo en el que se obtuvo una resección quirúrgica completa, aunque no se demuestra asociación estadísticamente significativa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Avendaño, J., Buitrago, G., Ramos, P. y Suescún, O. (2010): "Quimioterapia neoadyuvante en cáncer epitelial de ovario en estadios avanzados", *Revista colombiana de cancerología*, 14(1), pp. 14-21.
2. Banks, E. (2001): "The epidemiology of ovarian cancer", *Methods in Molecular Medicine Journal*, 39, pp. 3-11.
3. Bristow, R. y Chi, S. (2006): "Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis", *Gynecologic Oncology*, 103(3), pp. 1070-1076.
4. Bristow, R., Karlan, Y. y Chi, S. (2016): *Surgery for Ovarian Cancer*, 3a edición, Florida, CRC Press.
5. Bristow, R., Tomacruz, R., Armstrong, D., Trimble, E. y Montz, F. (2002): "Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum-era: a Meta-analysis", *Journal of Clinical Oncology*, 20(4), pp. 1248-1259.
6. Bristow, R., Duska L., Lambrou, N., Fishman, E., O'Neill, M., Trimble, E. y Montz, F. (2000): "A model for predicting surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma using computed tomography", *Cancer*, 89(7), pp. 1532-1540.
7. Dowdy, S., Mullany, S., Brandt, K., Huppert, B. y Cliby, W. (2004): "The utility of computed tomography scans in predicting suboptimal cytoreductive surgery in women with advanced ovarian carcinoma", *Cancer*, 101(2), pp. 346-352.
8. Galceran, J., Ameijide, A., Carulla M., Mateos, A., Quirós, J., Alemán, A. et al. (2014): Estimaciones de la Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa, España, Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Redecan). [online] Disponible en: Du Bois, A., Reuss, A., Pujade-Lauraine, E., Harter, P., Ray-Coquard, I. y Pfisterer,
9. J. (2009): "Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials", *Cancer*, 115(6), pp. 1234-1244. <http://redcan.org/es/page.cfm?id=196&title=estimaciones-de-la-incidencia-y-la-supervivencia-del-cancer-en-espana-y-su-situacion-en-europa> [Acceso 10 Enero 2018].
10. Hegazi, MA., Hegazi, RA., Elshafei, MA., Setit, A., Elshamy, M., Eltaoogy, M., y Halim, A. (2005): "Neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in advanced ovarian carcinoma", *World Journal of Surgical Oncology*, 3(1), pp. 57.

11. Jacobs, I., Menon, U., Ryan, A., Gentry-Maharaj, A., Burnell, M., Kalsi, J., McGuire, A., Parmar, M. y Skates, S. (2016). "Ovarian cancer screening and mortality in the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS): a randomized controlled trial", *The Lancet*, 387(10022), pp. 945-956.
12. Kehoe, S., Hook, J., Nankivell, M., Jayson, G., Kitchener, H., Lopes, T., et al (2015). "Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial", *The Lancet*, 386(9990), pp. 249-257.
13. Markman, M., Federico, M., Liu, P., Hannigan, E. y Alberts, D. (2006): "Significance of early changes in the serum CA-125 antigen level on overall survival in advanced ovarian cancer", *Gynecologic oncology*, 103(1), pp. 195-198.
14. Nowak, M., Janas, Ł., Stachowiak, G., Stetkiewicz, T. y R. Wilczyński, J. (2015): "Current clinical application of serum biomarkers to detect ovarian cancer", *Menopausal Review*, 14(4), pp. 254-259.
15. Provencio, M. (2015): *Protocolos actuación asistencial en oncología médica*, Madrid: Arán ediciones, pp. 149-150.
16. Sato, S. e Itamochi, H. (2014): "Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: latest results and place in therapy", *Therapeutic advances in medical oncology*, 6(6), pp. 293-304.
17. Saygili, U., Guclu, S., Uslu, T., Erten, O., Demir, N. y Onvural, A. (2002): "Can serum CA-125 levels predict the optimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma?" *Gynecologic Oncology*, 86(1) pp. 57-61.
18. Tozzi, R., Giannice, R., Cianci, S., Tardino, S., Garruto Campanile, R., Gubbala, K., et al. (2015): "Neo-adjuvant chemotherapy does not increase the rate of complete resection and does not significantly reduce the morbidity of Visceral-Peritoneal Debulking (VPD) in patients with stage IIIC-IV ovarian cancer", *Gynecologic Oncology*, 138 pp. 252-258.
19. Treviño-Salinas, EM., Ayuzo-del Valle, C. y Jesús del Ángel-Cervantes, J. (2006): "Cáncer de ovario avanzado, manejo quirúrgico e índice de resecabilidad", *Gaceta Mexicana de Oncología*, 13(4), pp. 203-206.
20. Van der Burg, M., van Lent, M., Buyse, M., Kobierska, A., Colombo, N., Favalli, G., et al. (1995): "The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial cancer, Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for research and Treatment of Cancer", *The New England Journal Medicine*, 332(10), pp. 629-634.
21. Vergote, I., Tropé, CG., Amant, F., Kristensen, G., Ehlen, T., Johnson, N. et al. (2010): "Neoadjuvant Chemotherapy or Primary Surgery in Stage IIIC or IV Ovarian Cancer", *The New England Journal of Medicine*, 363(10), pp. 943-953.
22. Yancik, R. (1993): "Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality", *Cancer*, 71(S2), pp. 517-523.

ANEXOS

ANEXO 1 – Estadificación anatómo-patológica final del cáncer de ovario (Estadios FIGO).

Estadio		
I		Afectación ovárica.
	IA	Tumor limitado a un ovario, cápsula intacta, ausencia de tumor en la superficie, lavado pélvico negativo.
	IB	Tumor limitado a ambos ovarios
	IC1	Rotura de la cápsula intraoperatoria
	IC2	Rotura de la cápsula previa a la cirugía o tumor en la superficie del ovario.
	IC3	Células tumorales en el lavado peritoneal
II		Extensión pélvica.
	IIA	Extensión y/o implantes en el útero o trompas de Falopio.
	IIB	Extensión a otros tejidos pélvicos.
III		Extensión peritoneal o linfática.
	IIIA1	Ganglios linfáticos retroperitoneales positivos solo. <ul style="list-style-type: none"> • >10mm metástasis. • >10mm metástasis.
	IIIA2	Afectación peritoneal microscópica fuera de la pelvis +/- ganglios positivos retroperitoneales.
	IIIB	Afectación peritoneal macroscópica fuera de la pelvis <2cm +/- ganglios positivos retroperitoneales.
	IIIC	Afectación peritoneal macroscópica fuera de la pelvis >2cm +/- ganglios positivos retroperitoneales.
IV		Metástasis a distancia.
	IVA	Derrame pleural con citología positiva.
	IVB	Metástasis en parénquima hepático, esplénico o extra-abdominal.

Fuente: Mutch, DG., y J. Prat (2014): "FIGO staging for ovarian. Fallopian tube and peritoneal cancer", *Gynecological Oncology*, 133(3), pp. 401-404.

ANEXO 2 – Hallazgos que contraindican el esfuerzo citorreductor primario.

Factores Paciente-dependientes:

- Incapacidad para tolerar el esfuerzo quirúrgico máximo.
 - Edad >75 años.
 - Estado general (ASA>3).
 - Albúmina <3,0 g/dL.
- Que la paciente se niegue a medidas de soporte, como la transfusión de hemoderivados o la realización de estomas.

Factores Enfermedad-dependientes:

- Afectación de la raíz del mesenterio Superior.
- Infiltración del tronco celíaco.
- Infiltración del ligamento Hepato-duodenal.
- Infiltración profunda o difusa del intestino delgado.
- Carcinomatosis profunda o confluyente del intestino delgado.
- Metástasis parenquimatosas extensas en ganglios intratorácicos, pulmón e hígado.
- Metástasis cerebrales.
- Si son necesarias >3 resecciones intestinales o si son necesarias resecciones intestinales que produjeran una severa limitación de la función gastro-intestinal.

Fuente: Morrow, CP., Curtin, JP. (1998): *Synopsis of Gynecologic Oncology*, 5ª edición, Nueva York, Churchill Livingstone.

ANEXO 3 – Clasificación ASA.

ASA	Características
ASA I	Paciente saludable no sometido a cirugía electiva.
ASA II	Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención.
ASA III	Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante.
ASA IV	Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía.
ASA V	Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico.
ASA VI	Paciente con muerte cerebral declarada, y los órganos están siendo removidos para donación

Fuente: American Society of Anesthesiologists (2014): *ASA Physical Status Classification System*. Disponible en: <https://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>. [Consulta: 06 de abril 2018]

ANEXO 4 – Clasificación de Dindo-Clavien.

Grado	Definición
I	Desviación del curso postoperatorio normal, que no requiere de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas. Fármacos permitidos: antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos. Electrolitos y fisioterapia.
II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con drogas diferentes a las permitidas en las complicaciones grado I. Incluye transfusiones y nutrición parenteral.
III	Complicación que requiere intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
IIIa	– No requiere anestesia general.
IIIb	– Requiere anestesia general.
IV	Complicación que amenaza la vida del paciente y que requiere de cuidados intensivos.
IVa	– Disfunción de un órgano.
IVb	– Fallo multiorgánico.
V	Muerte de paciente.
Sufijo -d	Complicación que requerirá seguimiento tras el alta para su completa evaluación (dissability).

Fuente: Dindo, D., Demartines, N., Clavien, PA. (2014): “Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6,336 patients and results of a survey”. *Annals of Surgery*, 240, pp. 205-213.

Artículo Original

Estudio descriptivo de pacientes con mutación brca diagnosticada y en seguimiento en hospital universitario la Paz

Descriptive study of patients with brca mutation diagnosed and followed up in the La Paz University Hospital

Gil Boronat, A; Frías Aldeguer, L; Diestro Tejeda, M.D

Hospital Universitario La Paz

1. RESUMEN

El cáncer de mama es el tumor maligno que afecta a más mujeres mundialmente. Menos del 10% se consideran hereditarios, siendo las mutaciones en los genes BRCA las más frecuentes. Suponen un incremento del riesgo de cáncer de mama y ovario, de hasta el 72 y 44% a lo largo de la vida. En estas mujeres, la medida preventiva más eficaz es la realización de cirugías reductoras del riesgo (CRR).

Con el fin de conocer la frecuencia de dichas mutaciones en nuestra población, hemos realizado una revisión de historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de mutación en genes BRCA en los últimos 6 años, clasificándolas en BRCA-1, BRCA-2 o VSD, para después analizar variables relacionadas con CRR y patología oncológica.

En la población estudiada es más prevalente la mutación BRCA-2 que BRCA-1. La agregación familiar de cáncer es el principal motivo que dirige a las pacientes a la consulta de cáncer heredofamiliar. Es más frecuente el cáncer de mama en las pacientes con mutaciones BRCA conocidas, aumentando la prevalencia del cáncer de mama bilateral hasta el 9,9%. El cáncer de ovario ha

sido superior en las pacientes con mutación VSD. Se realizan más cirugías de mama en las pacientes BRCA-1 y 2 tanto por mastectomías profilácticas como por cirugía oncológica, concluyendo que a pesar de que las CRR se ofrecen como prevención primaria, las mastectomías profilácticas son incluso más comunes como prevención secundaria, mientras que las anexectomías profilácticas son indicadas como prevención primaria y más habituales en términos absolutos.

1. ABSTRACT

Breast Cancer is the most frequent malignant neoplasia in women worldwide. Less than 10% are considered hereditary, being BRCA gene mutations the most frequent. They confer an augmented risk of breast and ovary cancer, up to 72 and 44% respectively throughout patients' life. The most effective preventive action in this population is the performance of risk-reducing surgeries (RRS).

To know the frequency of these mutations in the overall study population, we reviewed the medical records of our patients diagnosed with BRCA gene mutations in the last 6 years and so they were classified by BRCA-1, BRCA-2 or unknown significance mutation, VSD, to eventually analyze variables related to RRS and oncologic pathology.

The study population showed a higher prevalence for BRCA-2 mutation rather than BRCA-1. Family aggregation of cancer is the main reason that refers women to the the hereditary cancer clinic. Breast cancer is more frequent in patients with BRCA1 and 2 mutation, with a bilateral prevalence up to 9,9%. Ovarian cancer was superior in patients having VSD mutation. Breast surgeries are more commonly performed in BRCA-1 and

CORRESPONDENCIA:

Almudena Gil Boronat
Hospital Universitario La Paz.
Ginecología y obstetricia

2 patients addressed by prophylactic mastectomy as well as oncologic surgery. We concluded that even though risk reduction surgery is offered as a primary prevention, in our population are more related with secondary prevention, while prophylactic anexectomy has been done more as a primary prevention, and more frequent in the whole population.

2. PALABRAS CLAVE

Cáncer hereditario, BRCA, cirugía reductora del riesgo, mastectomía profiláctica, anexectomía profiláctica.

3. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente en las mujeres a nivel mundial. En España se diagnostican más de 25.000 nuevos casos al año y se estima que una de cada 8 mujeres lo desarrollará a lo largo de su vida (Globocan, 2012. Siegel, 2018. WHO, 2017)

En cuanto a los factores de riesgo conocidos, los podemos clasificar en modificables, sobre los que podemos intervenir, y no modificables, sobre los que hoy en día solo podemos actuar anticipándonos al posible desarrollo del cáncer y/o bien detectándolo en sus estadios más precoces. Dentro de este segundo grupo se encuentran los antecedentes familiares de cáncer de mama y las mutaciones genéticas conocidas (Peshkin, 2018). Entre el 10 y 20 % de los cánceres de mama y ovario presentan, al menos, un familiar de primer grado afectados por el mismo tipo de cáncer. Sin embargo, sólo entre el 5 y 10% de los cánceres de mama son hereditarios (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2001). Dentro de estos, se estima que hasta el 20% podrían deberse a mutaciones en los genes BRCA-1 y BRCA-2. La mutación en los genes BRCA-1 y 2 confiere un riesgo estimado de desarrollar cáncer de mama de entre el 69-72% y cáncer de ovario del 17-44% a lo largo de la vida (Kuchenbaecker, 2017). Dicho riesgo es superior en la población con mutación BRCA-1, que también asocia una presentación más temprana del cáncer y con más frecuencia se relaciona con un subtipo de cáncer de mama más agresivo; el triple negativo (Gonzalez-Angulo, 2011). Además, dichas mutaciones generan un riesgo de cáncer de mama contralateral de hasta el 40% en 20 años (Kuchenbaecker, 2017) y aumentan el riesgo de segundas neoplasias de mama de hasta el 7% a los 25 años (Curtis, 2006).

En definitiva, las mutaciones en estos genes son responsables de menos del 10% de los cánceres de mama y menos del 15% del total de los cánceres de ovario. En población no seleccionada, la prevalencia de la mutación es baja, de un 2% en las pacientes con cáncer de mama y de un 10% en pacientes con cáncer de ovario. La prevalencia aumenta en población con alta agregación familiar.

La herencia de estos genes es autosómica dominante con alta penetrancia. El gen BRCA- 1 se encuentra localizado en el cromosoma 17 y el BRCA-2 en el 13. Ambos son genes supresores de tumores que intervienen en la estabilidad del genoma. La existencia de una mutación en los mismos ocasiona la transcripción de una proteína truncada y, en consecuencia, el sistema de protección del genoma falla pudiendo dar lugar al desarrollo de la enfermedad tumoral.

El diagnóstico de estas mutaciones es cada vez más frecuente y forma parte de nuestra práctica clínica habitual. Ante una paciente con sospecha de presentar una mutación en los genes BRCA, se remite a la consulta de cáncer hereditario donde se valoran los casos de cáncer presentados en la familia y el riesgo que existe de que la paciente sea portadora de la mutación. Se realiza una valoración del riesgo familiar y se escoge al candidato que tiene mayor probabilidad de presentar la mutación para realizar el test, que generalmente será una paciente que haya presentado patología oncológica.

Se explica a la paciente y/o familia en qué consiste la realización de la prueba y qué consecuencias puede tener el conocimiento del resultado. Es importante hacer entender en este punto que, las mutaciones pueden ser mutaciones de significado conocido, es decir, aquéllas que sabemos que proporcionan mayor riesgo de presentar un cáncer; pueden no presentar ninguna mutación; o pueden presentar mutaciones de significado incierto, es decir, aquéllas en las que existe una diferencia en los genes respecto a la normalidad, pero sin poder afirmar que impliquen un riesgo aumentado de cáncer.

En los casos seleccionados se remite al servicio de genética, que emite un informe con el diagnóstico de mutación si la presenta. A continuación el servicio de Oncología médica, desde la consulta de cáncer hereditario, explica el resultado a la paciente y le da una serie de recomendaciones de seguimiento. Se trataría de un seguimiento más estrecho en las consultas de Ginecología Oncológica para vigilar la posible aparición de enfermedad tumoral, principalmente cáncer de mama y ovario, aunque también se vigila la aparición de otros tipos de cánceres para los que presentan más riesgo, como el cáncer de próstata, de peritoneo, de trompa de Falopio, de colon, de páncreas y melanoma.

La mayoría de guías clínicas recomiendan un control cada 6 meses (iniciando a los 25 años) en el cual se realice una exploración física, una analítica con valoración del marcador Ca-125, una ecografía transvaginal y una prueba de imagen mamaria. Generalmente se deben asociar y alternar mamografía, ecografía mamaria y resonancia magnética, realizando anualmente cada una de ellas. También deben seguir las recomendaciones de la población general: autoexploración mamaria desde los

18 años y consulta precoz ante cualquier síntoma o signo de alarma (Cusidó, 2015. NCCN, 2018. Saslow, 2007. Scheuer, 2002. SEOM 2018.).

El control por imagen, fundamentalmente con las RMN, junto con la realización de cirugías reductoras del riesgo (CRR), son las medidas que generan mayor impacto en la supervivencia. La mastectomía profiláctica (MP) en mujeres portadoras de los genes BRCA reduce el riesgo de cáncer de mama en el 90%. En cuanto al cáncer de ovario, hay menos evidencias sobre actuaciones que tengan el mismo impacto, siendo la anexectomía bilateral profiláctica (AP) la medida más relevante. Reduciendo el riesgo de cáncer de ovario en un 80% en todas las mujeres y, el riesgo de cáncer de mama hasta el 50% si se realiza en mujeres pre-menopáusicas (Cusidó, 2015).

Estas recomendaciones se realizan, fundamentalmente, en las pacientes con mutaciones de significado conocido, no siendo así en las pacientes con mutaciones de significado incierto. Sugiriendo el momento más adecuado a los 35-40 años y/o una vez cumplido el deseo genésico.

Por tanto, estimar el riesgo de cáncer de mama de manera individual es complejo, ya que su desarrollo no suele ser directamente atribuible a factores más allá de la edad y el género femenino y, por ello, es difícil crear estrategias que disminuyan el riesgo de dicha enfermedad centrándose en el control de los factores de riesgo conocidos. Sin embargo, en el caso de mutaciones genéticas conocidas, como los genes BRCA, el riesgo atribuible es tan importante que merece la pena llevar a cabo actuaciones más invasivas para evitar el desarrollo de la enfermedad, siendo las CRR las que más beneficio han demostrado (Scheuer, 2002).

4. OBJETIVOS

El propósito de este proyecto es documentar cómo se presentan estas mutaciones en nuestra población, fundamentalmente, saber el motivo por el cual se les ha llegado a realizar el test genético y cómo ha sido la evolución de las pacientes en nuestro medio; si se les ha ofrecido cirugía profiláctica, si las han llevado a cabo y si se ha presentado algún caso de segundas neoplasias primarias tras la CRR.

El objetivo principal del estudio es conocer la frecuencia de la mutación en los genes BRCA-1 y 2 en la población que atendemos en HULP.

El objetivo secundario se centra en conocer los siguientes aspectos: 1) Cuáles son las mutaciones diagnosticadas más frecuentemente. 2) El motivo que nos ha llevado a genotipar la mutación BRCA. 3) El porcentaje de pacientes con diagnóstico previo de cáncer de mama y/o ovario. 4) Si se han producido casos de

cáncer de mama bilateral o recidivante. 5) Si hemos tenido algún diagnóstico de cáncer de mama u ovario tras la realización de cirugías reductoras de riesgo. 6) Si se les ofrece cirugía reductora de riesgo y la frecuencia de mastectomías y anexectomías profilácticas.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Población del estudio:

- Criterios de inclusión: todas las pacientes atendidas en consultas de Ginecología (Patología mamaria y Ginecología Oncológica) con mutación en los genes BRCA independientemente de la edad o de si han presentado o no cáncer de mama.
- Criterios de exclusión:
 - Cualquier tramitación que presentara riesgo aumentado para cáncer de ovario y/o mama.
 - Pacientes con alta agregación familiar con resultado negativo en el test de mutación BRCA o test no realizado.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (CEIC) del Hospital Universitario La Paz.

Recogida de datos:

Hemos realizado una revisión de historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de mutación en genes BRCA en los últimos 6 años (desde Enero 2010 a Diciembre 2016) y de las pacientes con mutación en los genes BRCA que están en seguimiento en las consultas de Ginecología, recogiendo las intervenciones realizadas hasta Enero de 2018. Para ello hemos empleado el sistema de registro de diagnósticos de la Unidad de Genética y el registro de historias informatizadas de las consultas de Ginecología Oncológica, revisando las siguientes variables:

- Tipo de mutación BRCA-1/ BRCA-2/ VSD.
- Motivo de realización de test, clasificándolas en:
 - 1) Antecedentes familiares de mutación BRCA; existe previamente un familiar con una mutación BRCA ya conocida.
 - 2) Diagnóstico de cáncer de mama con características sugestivas de cáncer hereditario familiar.
 - 3) Diagnóstico de cáncer de ovario con características sugestivas de cáncer hereditario familiar.
 - 4) Agregación familiar de cáncer.
- Si se han sometido a algún tipo de cirugía de mama, fecha y motivo, ya sea profiláctica u oncológica.
- Si se han sometido a algún tipo de cirugía de ovario, fecha, y motivo, ya sea profiláctica, oncológica u otros.
- Diagnóstico de cáncer de mama y/o ovario, previo al diagnóstico de la mutación o durante el seguimiento.

- Diagnóstico de cáncer de mama bilateral o recidivante.

Método estadístico:

Hemos analizado los datos recogidos con el programa IBP SPSS statistics 21.

6. RESULTADOS

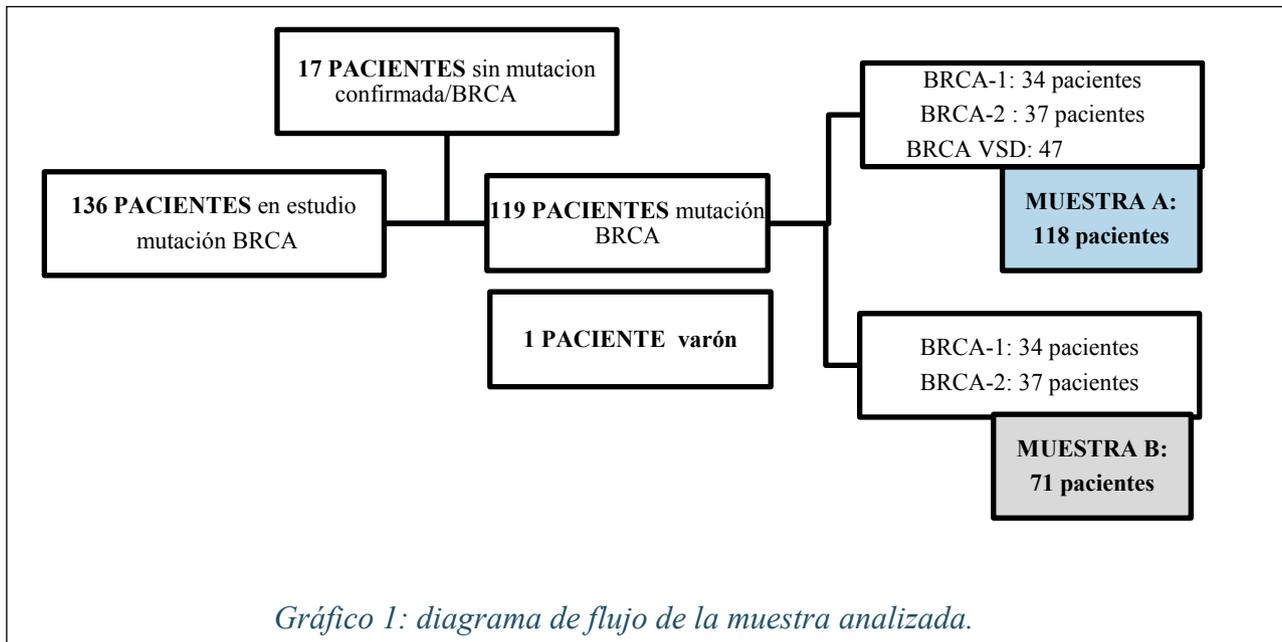
La muestra que obtuvimos tras emplear el sistema de registros se resume en el gráfico 1. Todas eran mujeres, a excepción de 1 varón (0,84% de las mutaciones BRCA).

mutación BRCA de significado conocido y BRCA VSD. En la Tabla 1 se presentan las frecuencias de cada mutación.

En la tabla 2 se registran los motivos por los que las pacientes son dirigidas a la consulta de cáncer heredo-familiar para realizarse el test genético:

Las pacientes que se realizaron el análisis genético a raíz del diagnóstico de cáncer de ovario, corresponden a dos pacientes con mutación VSD y una con mutación BRCA-2.

Los demás resultados obtenidos del análisis estadístico



	Muestra BRCA-1/ BRCA-2/ VSD		Muestra BRCA-1/ BRCA-2	
	Prevalencias	Nº pacientes	Prevalencia	Nº pacientes
Total BRCA-1	28,8%	34	47,9%	34
Total BRCA-2	31,4%	37	52,1%	37
Total VSD	39,8%	47		
Total BRCA-1 y BRCA-2	60,2%	71		

Tabla 1: Frecuencias de las mutaciones registradas.

Hemos realizado el análisis estadístico empleando el programa SPSS IBP statistics 21 sobre las dos muestras para poder valorar las diferencias entre pacientes con

se reflejan en la tabla 3:

Del total de 118 pacientes del estudio completo, un 53,4 % se ha sometido a cirugía de mama en algún momento.

	Muestra BRCA-1/ BRCA-2/ VSD		Muestra BRCA-1/ BRCA-2	
	Prevalencia	Nº pacientes	Prevalencia	Nº pacientes
AF de mutación BRCA conocida	33,1%	39	36,6%	26
Agregación familiar de cáncer	38,1%	45	32,4%	23
Cáncer de mama sugestivo	26,3%	31	29,6%	21
Cáncer de ovario	2,5%	3	1,4%	1

Tabla 2: motivos de estudio genético de la mutación.

	Muestra BRCA-1/ BRCA-2/ VSD		Muestra BRCA-1/ BRCA-2	
	Prevalencia	Nº pacientes	Prevalencia	Nº pacientes
Diagnóstico cáncer de mama	41,5%	49	43,7%	31
Cáncer de mama bilateral	6,8%	8	9,9%	7
Cirugía de mama cualquier motivo	53,4%	63	62,0%	44
Cirugía oncológica de mama	40,7%	48	42,3%	30
MP	28,8%	34	40,8%	29
Diagnóstico de cáncer de ovario	3,4%	4	1,4%	1
Anexectomía cualquier motivo	41,4%	48	52,9%	37
Anexectomía oncológica	3,4%	4	1,4%	1
AP	35,6%	42	50,7%	36

Tabla 3: Resultados del análisis estadístico.

48 de ellas, un 40,7 % fue por motivo oncológico y 34 pacientes, el 28,8%, se realizaron MP en algún momento. Lo que implica que 19 pacientes se han sometido a cirugía oncológica de mama y además a MP, es decir el 16,1% de la muestra se ha sometido a cirugía por los dos motivos. Corresponden a 4 mujeres portadoras de mutación VSD, 9 portadoras de BRCA-2 y 6 portadoras de BRCA-1.

Sin embargo, en la muestra que excluye a las pacientes VSD, se realizaron cirugía de mama por cualquier motivo un 62%. 30 de las 71 pacientes se realizaron cirugía oncológica (el 42,3%) y se realizaron un total 29 MP,

que suponen el 40,8 %. Es decir, 15 pacientes, el 21,13% se han sometido a ambas; cirugía oncológica y MP.

En conclusión, la población con mutación conocida se somete a más cirugías de mama, en base al aumento de la cirugía oncológica (mayor diagnóstico de cáncer de mama en este subgrupo) y sobre todo al incremento de MP (que pasa del 28,6% al 40,8%). Esto implica que en la muestra que incluye las pacientes con VSD, la mayor aportación a los porcentajes de cirugía de mama corresponden a las pacientes con mutaciones BRCA-1 y BRCA-2.

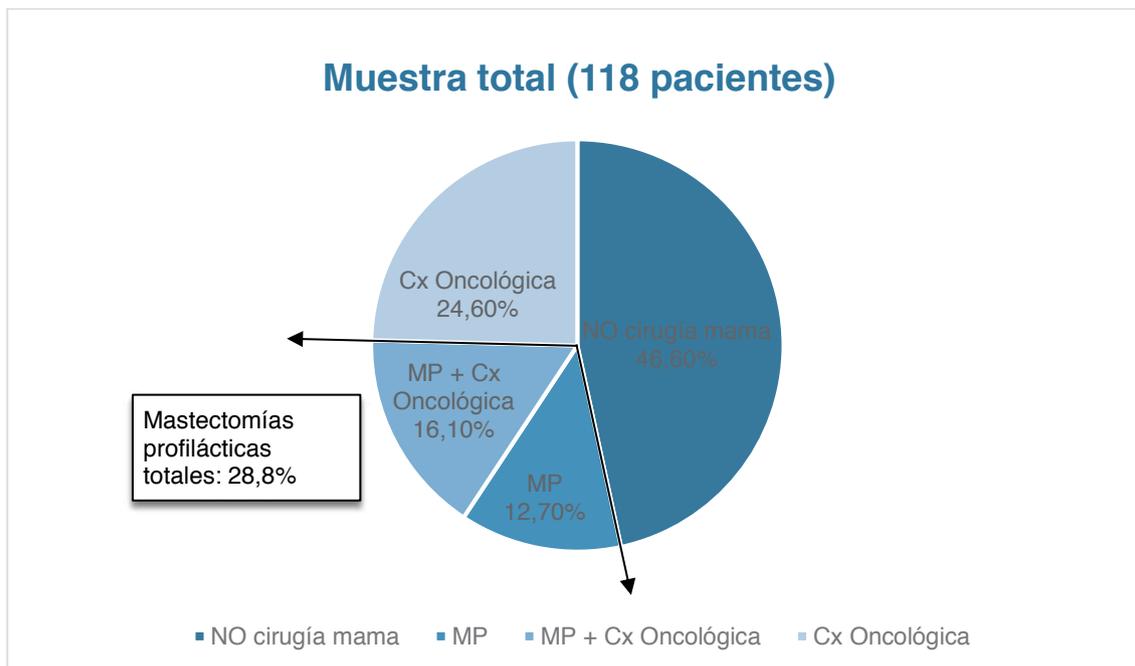


Gráfico 2: Porcentaje de cirugías de mama en toda la población de la muestra

En la muestra total, se han realizado un 41,4% de anexectomías bilaterales por cualquier motivo: El

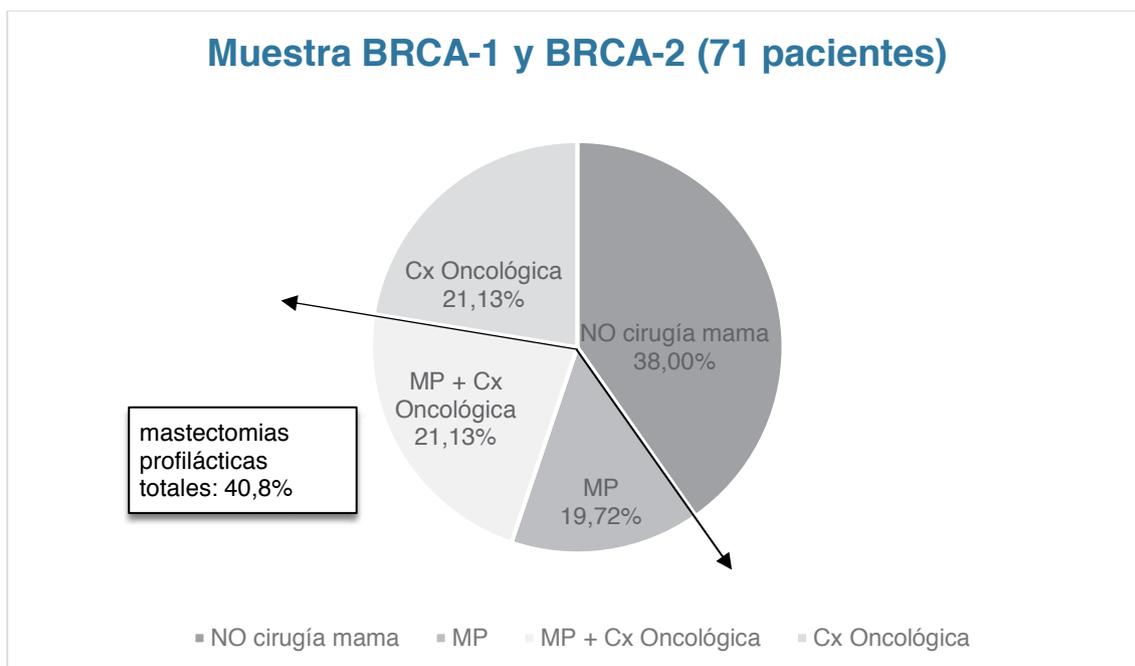


Gráfico 3: Porcentaje de cirugías de mama en la población BRCA-1 y BRCA-2

3,4% de fue por neoplasia (los mismos que diagnósticos de cáncer de ovario), y el 35,6% por AP. Las restantes 2,4% se realizaron por otros motivos, como endometriomas, teratomas, útero miomatoso y como tratamiento de cáncer de mama metastásico.

En la población BRCA-1 y BRCA-2 se ha realizado un 52,9% de anexectomías bilaterales, siendo profilácticas la mayoría, el 50,7%, ya que sólo se registró un caso de cáncer de ovario.

7. DISCUSIÓN

En la muestra de nuestro estudio, las mutaciones de significado conocido (BRCA-1 y BRCA-2) han supuesto el 60,2% de la muestra. Individualmente las mutaciones VSD son más frecuentes que las de BRCA-1 o BRCA-2 (39,8% frente a 28,8% y 31,4% respectivamente). La prevalencia de la mutación BRCA-2 es mayor que la de BRCA-1 en la población atendida en el HULP.

El motivo principal de derivación a las consultas de cáncer hereditario, es la agregación familiar de cáncer, pero en la muestra que excluye a las pacientes con mutación VSD, la principal causa es la presencia de una mutación BRCA ya conocida en la familia.

Concluimos que en la muestra completa, el 41,5% ha presentado cáncer de mama y el 3,4% cáncer de ovario. Teniendo en cuenta solo las variantes de significado conocido, la prevalencia del cáncer de mama aumenta hasta el 43,7% y el cáncer de ovario disminuye al 1,4%. Son datos que no llegan al 69-72% de riesgo de cáncer de mama y del 17-44% de riesgo de cáncer de ovario a lo largo de la vida, estimados en estudios previos, pero son superiores a la población general.

Es algo más frecuente el cáncer de mama en la población que excluye las VSD, pero sobre todo hay un incremento del cáncer de mama bilateral, siendo de hasta el 9,9%, ya que 7 de los 8 casos de bilateralidad registrados corresponden a mutaciones BRCA conocidas (cuatro casos BRCA-2 y tres casos BRCA-1). En la muestra, parece que esta situación no se asocia con mayor frecuencia a la mutación BRCA-1, como menciona la literatura, aunque no hemos realizado un análisis que permita valorar diferencias estadísticamente significativas.

Hemos registrado dos casos de cáncer de mama recidivante (una paciente BRCA-1 y otra BRCA-2) que supone el 2,82% de la muestra de pacientes con mutaciones conocidas, lejos del 7% a lo largo de 25 años de otros registros, si bien nuestro seguimiento ha sido por un periodo más corto.

La población con mutaciones BRCA-1 y 2 se somete a más cirugías de mama, por el incremento de cirugía oncológica y por el aumento de MP, que en esta población

llega al 40,8% frente al 28,8% que se llevan a cabo en la población que incluye las mutaciones VSD.

Hay que matizar que al hablar de MP, incluimos todas las mastectomías realizadas en algún momento del seguimiento, incluyendo las posteriores al diagnóstico y/o tratamiento del cáncer de mama. En otras palabras, en nuestra muestra de 118 pacientes, 19 se han sometido a cirugía oncológica de mama y además a MP, es decir el 16,1% de la muestra se ha sometido a cirugía por los dos motivos. Corresponden a 4 mujeres portadoras de mutación VSD, 9 portadoras de BRCA-2 y 6 portadoras de BRCA-1. En la muestra de las pacientes portadoras de BRCA-1 y 2 se ha encontrado que hasta el 21,13% se han sometido a cirugía oncológica y MP.

Lo que quiere decir que un importante número de pacientes BRCA-1 y BRCA-2 que se someten a MP han sufrido un cáncer de mama previo. Ya que sólo el 19,72% (14 pacientes) se realizan la MP como prevención primaria (antes de la aparición del cáncer) frente al 21,13% (15 pacientes en la muestra BRCA-1 y 2) que se la realizan como prevención secundaria (tras la realización de la cirugía oncológica).

Esta situación es diferente a lo que ocurre al analizar solamente la población VSD. Se han realizado un total de 5 MP en pacientes con mutación VSD y de las cuales 4 de ellas presentaron un cáncer de mama previo, por lo que solamente una paciente se realizó mastectomía profiláctica como prevención primaria, lo que supone el 2,08% de la población VSD. Siendo lo esperable, al ser una medida de prevención primaria no indicada en este subgrupo.

En cuanto al cáncer de ovario, ha sido más frecuente en la población VSD, diagnosticándose en el 3,4%, frente al 1,4% de la población BRCA-1 y 2. En definitiva, de los 4 casos de cáncer de ovario registrados, sólo 1 de ellos corresponde a una paciente BRCA-2 y los 3 restantes, a portadoras de mutación VSD. Sin embargo, al ser un estudio descriptivo no podemos concluir que haya diferencias estadísticas significativas. Hemos registrado además un caso de cáncer de ovario bilateral en una paciente VSD (prevalencia del 0,85% en la muestra total), que podría sugerir mayor agresividad.

Con todo ello, hay que tener presente que a pesar de que en el momento actual algunas mutaciones se clasifiquen como VSD, con el tiempo podemos llegar a tener más información y clasificarlas como variantes de significado conocido que impliquen mayor riesgo de cáncer y que justifiquen estos resultados.

La prevalencia de AP en la muestra de 118 pacientes es del 35,6% y en la población que excluye las pacientes con mutación VSD aumenta hasta un 50,7%. En ambos casos supone la principal causa de anexectomía, ya que

la frecuencia de cáncer de ovario ha sido baja en ambas muestras.

Por lo tanto las CRR sí que son más frecuentes en las pacientes con mutación conocida como venimos diciendo, ya que son aquellas pacientes en las cuales está indicado realizar dicha medida. Los resultados sugieren además que la mayoría de las mujeres prefieren someterse a una AP antes que a una MP a pesar de que el riesgo de cáncer de mama es superior.

Se han realizado un total de 34 MP y 42 AP, no presentándose ningún caso de segundas neoplasias, lo que apoya la efectividad de la medida profiláctica. Como ya sugerían Schrag et al. (Schrag 1997) cuando comparaban la eficacia de la MP en la prevención del cáncer de mama frente a la no cirugía, encontrando que 8 de las 63 mujeres con tratamiento conservador presentaban recidivas, frente a ninguna de las 76 que se habían realizado MP. Pero no podemos descartar que a lo largo de los años esta situación evolucionara de manera diferente, ya que los datos han sido recogidos durante un periodo de tiempo limitado.

Por otra parte, dadas las características descriptivas de nuestro estudio no conocemos si algunos de los diagnósticos de cáncer de mama han sido posteriores al rechazo de una mastectomía profiláctica ni si se diagnosticarán en un futuro, ya que el seguimiento ha finalizado en enero del 2018. Por este motivo, junto con la presencia de múltiples sesgos; algunas de las pacientes del estudio fueron diagnosticadas de la mutación BRCA a raíz del diagnóstico de un cáncer de mama (sesgo de diagnóstico), sesgo de memoria, e incluso sesgo de clasificación; no podemos cuantificar el beneficio de las CRR en comparación con la actitud conservadora.

Algunas otras limitaciones de nuestro estudio son las siguientes:

En este estudio no se ha analizado la posibilidad de que no se ofreciera la CRR, ya que con los datos que hemos podido registrar no se aclaraba cuando, a qué pacientes o en qué circunstancias se les ofrece la CRR. Hemos aplicado los criterios que se siguen en la práctica clínica habitual en el HULP, suponiendo que se ofrece a aquellas pacientes que presentan mutaciones BRCA-1 y 2. La AP una vez cumplidos los deseos genésicos y la MP en cualquier momento, generalmente mayores de 40 años, tras lactancia materna y/o a la vez que la AP. Con esto concluimos que las pacientes que no se han realizado CRR ha sido por motivos personales o médicos, excluyendo la posibilidad de que no se les hubiera ofrecido. No así en las pacientes VSD en las cuales la CRR no está claramente indicada.

Por otra parte, hemos intentado valorar como las pacientes que habían sufrido un cáncer de mama previo decidían actitudes más agresivas como las cirugías

profilácticas (las MP eran más frecuentes como prevención 2o que prevención 1o) en comparación con las pacientes libres de enfermedad oncológica, como ya se evidencia en estudios previos (Lokich, 2014). Por ejemplo, en el estudio “Breast Cancer Risk Reduction Decisions of the BRCA-Positive Patient: An Observational Study at a Single Institution” (Johns, 2017) mostró cómo además del diagnóstico previo de cáncer de mama u ovario; la edad (>50 años) y los antecedentes de cáncer de mama en un familiar menor de 50 años, influían en la toma de decisiones inclinándose por actuaciones preventivas más agresivas. Es decir, que además del cáncer de mama previo, existen otros factores personales que pueden influir en la toma de decisiones afectando a la interpretación de los resultados y que nosotros no hemos tenido en cuenta.

De hecho, hemos intentado asociar la presencia de un cáncer de ovario con una actitud más agresiva, encontrándonos la situación contraria. Ninguna de las pacientes que ha desarrollado un cáncer de ovario se ha sometido a MP (ni previamente ni durante el seguimiento posterior). Esto puede tener varias explicaciones como la propia evolución de la enfermedad oncológica, sin embargo, también hay que tener en cuenta que el 75% de ellas son portadoras VSD y la indicación de CRR es controvertida.

Otro tema a analizar es que, actualmente ante el diagnóstico de mutación BRCA de significado conocido se recomienda realizar MP, sin embargo en las pacientes que han desarrollado ya un cáncer mama unilateral, la mastectomía contralateral no ha demostrado un impacto en la supervivencia. Se estima que el riesgo de cáncer de mama contralateral es de aproximadamente 0.5% anual (Brewster, 2015. Cusidó, 2015. Narod, 2014). Sin embargo con esta medida se podría prevenir la aparición de un nuevo cáncer de mama, reduciendo la morbilidad de estas pacientes. Medida que habría beneficiado hasta el 9,9 % de la muestra BRCA-1 y 2. Es decir, a pesar de que el pronóstico de estas pacientes está más condicionado por el proceso oncológico previo que por el riesgo que supone la mutación, estas pacientes se realizan la MP para evitar un nuevo proceso de diagnóstico y tratamiento. Esta situación supone un conflicto ético a valorar ya que hablamos de un cáncer que presenta una tasa de mortalidad cada vez más baja, siendo la morbilidad residual lo que afecta a la calidad de vida de las pacientes. A pesar de ello, nuestro estudio muestra cómo a pesar de ser una medida que no disminuye la mortalidad, se lleva a cabo en la práctica diaria, siendo el 21,13% de mujeres BRCA-1 y 2 las que se han sometido a cirugía oncológica y posteriormente MP.

No hemos tenido en cuenta que la patología neoplásica de mama cuenta con un screening poblacional y es de

diagnóstico más temprano y mejor pronóstico que el de ovario, lo que puede influir a la hora de decidir qué CRR se realizan, priorizando en este caso la AP.

En la situación opuesta encontramos que la MP se considera una cirugía menos agresiva y susceptible de tener más candidatas operables, lo que justificaría su mayor realización.

Además al no haber tenido en cuenta la edad de las pacientes, puede existir un sesgo de sobreestimación a la hora de interpretar el número de MP, debido a que las AP se realizan a mayor edad, cumplido el deseo genésico y condicionado por el desarrollo de síntomas climatéricos. De manera que no hemos valorado si algunas pacientes tienen intención de realizarse la CRR en un futuro, y tampoco hemos incluido el supuesto de que puedan desarrollar comorbilidades consecuentes a la mutación, que comprometan la realización de la AP. Aún con todo, ha sido más frecuente la AP que la MP.

8. CONCLUSIONES

- Ha sido más frecuente la mutación BRCA-2 que BRCA-1
- El motivo principal de acceso a las consultas de cáncer heredofamiliar en la población estudiada es la agregación familiar de cáncer.
- La prevalencia del cáncer de mama y ovario ha sido más discreta que lo estimado en estudios previos. Hasta el 43,7% y 1,4% en población BRCA-1 y 2.
- Hemos registrado un incremento del cáncer de mama bilateral y recidivante, encontrando una prevalencia del 9,9% y del 2,82% respectivamente.
- En la población BRCA-1 y 2, la MP ha sido más frecuente como medida de prevención secundaria (15 pacientes frente a 14 que la realizan como prevención primaria).
- Se han realizado más AP que MP en la población BRCA de significado conocido.
- No se han encontrado segundas neoplasias tras la CRR.

9. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Se trata de un análisis retrospectivo de los datos de las historias clínicas, y del estudio no se ha derivado ningún cambio de actitud o visita extra de las pacientes. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación (CEIC) del Hospital Universitario La Paz.

No hay intereses económicos.

El presente constituye el trabajo de fin de grado de Almudena Gil Boronat, tutelado por la Dra. Laura Frías Aldeguer, facultativo de Ginecología y Obstetricia, y la Dra. María Dolores Diestro Tejada, facultativo de Ginecología

de Obstetricia y profesora asociada del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la UAM.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Brewster, A., Davies, K. and Cantor, S. (2015). Better contralateral breast cancer risk estimation and alternative options to contralateral prophylactic mastectomy. *International Journal of Women's Health*, p.181.
2. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (2001). *Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. The Lancet*, 358(9291), pp.1389-1399.
3. Curtis RE, Ron E, Hankey BF, Hoover RN. New malignancies following breast cancer. In: Curtis RE, Freedman DM, Ron E, et al (eds). (2006). *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000*. National Cancer Institute. NIH Publ. No. 05-5302. Bethesda, MD, pages 189-214. <http://seer.cancer.gov/archive/publications/mpmono/> (Accessed on February 03, 2015).
4. Cusidó Gimferrer, M., Linossi, C., Sanz i Buxó, J., Balmaña Gelpí, J. (2015). *Manual de práctica Clínica en Senología*. 3a edición. SESPM. Consejo genético en el cáncer de mama.
5. Gonzalez-Angulo, A., Timms, K., Liuet et al. (2011). Incidence and Outcome of BRCA Mutations in Unselected Patients with Triple Receptor-Negative Breast Cancer. *Clinical Cancer Research*, 17(5), pp.1082-1089.
6. Globocan 2012. IARC (2012). *Fast Stats. Most frequent cancers: both sexes*.
7. Johns, D., Agarwal, J., Anderson, L., Ying, J. and Kohlmann, W. (2017). Breast Cancer Risk Reduction Decisions of the BRCA-Positive Patient: An Observational Study at a Single Institution. *Journal of Women's Health*, 26(6), pp.702-706.
8. *Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers*.
9. Kuchenbaecker KB, et al. (2017). *JAMA*;317(23):2402. Risks of Breast, Ovarian, and mmaking in breast cancer patients. *Gynecol Oncol*;134:326-330.
10. Lokich E, B., et al. (2014). Preoperative genetic testing affects surgical decision pp.157-166. Narod, S. (2014).
11. Narod, S. (2014). Bilateral breast cancers. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 11(3), pp.157-166.

12. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Clinical practice guidelines in oncology. Breast cancer risk reduction. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf (Accessed on February 20, 2018).
13. Schrag D, Kuntz KM, Garber JE, et al. (1997). Decision analysis effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*;336:1465–1471
14. Peshkin, Beth N et al. Uptodate.com. (2018). BRCA1 and BRCA2-associated hereditary breast and ovarian cancer. UpToDate. [online] Available at: <http://www.uptodate.com/contents/brca1-and-brca2-associated-hereditary-breast-and-ovarian-cancer/contributors> [Accessed 2018]. breast screening with MRI as an adjunct to mammography. *CA Cancer J Clin*; 57:75.
15. Saslow D, Boetes C, Burke W, et al. (2007). American Cancer Society guidelines for
16. Scheuer L, Kauff N, Robson M, et al. (2002). Outcome of preventive surgery and screening for breast and ovarian cancer in BRCA mutation carriers. *J Clin Oncol*; 20:1260.
17. Guía consejo genético SEOM. Marzo 2018. 2018;68(1):7. Epub 2018 Jan 4.
18. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. (2018). *CA Cancer J Clin*.
19. World Health Organization (WHO). (2017). Breast cancer: prevention and control.

Artículo Original

Resultados de las histeroscopias diagnósticas realizadas del 2015 al 2017 en el contexto de la reproducción asistida: valoración de la efectividad, seguridad y utilidad de la histeroscopia

Results of the diagnostic hysteroscopies performed from 2015 to 2017 in the context of assisted reproduction: assessment of the effectiveness, safety and usefulness of hysteroscopy

Martiarena Moreno, M; Sanz Baro, R; y Acevedo Martín, M.B

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid)

RESUMEN

Introducción: la histeroscopia (HSC) desempeña un papel importante en medicina reproductiva, por su capacidad diagnóstica y terapéutica. La técnica gold standard para valorar morfología uterina es la HSC.

Hipótesis y objetivos: la HSC se realiza en multitud de indicaciones en medicina reproductiva, y es segura y eficaz en estas pacientes, que presentan con frecuencia patología tratable mediante HSC. El objetivo es valorar las indicaciones, efectividad y seguridad de la técnica en éste contexto.

Materiales y métodos: se realiza un estudio retrospectivo y analítico, en el que se incluyen 164 pacientes que se realizarán al menos una HSC entre los años 2015 y 2017. Se recogen datos sobre las características de la población a estudio, así como datos relacionados con la HSC realizada. Finalmente se realiza un análisis estadístico descriptivo y analítico.

Resultados: la HSC se indicó mayoritariamente por patología orgánica endometrial (53,7%). En el resto de pacientes se indicó por fallos de implantación (23,2%), abortos de repetición (16,5%) y endometrio refractario (6,7%). Se obtuvo un 0,6% de complicaciones leves y un 1,2% de complicaciones graves.

Discusión: la indicación más frecuente de HSC fue la patología endometrial orgánica, y dentro de ésta los pólipos endometriales. Se obtuvo un porcentaje de HSC no completadas y de complicaciones similar al descrito en la literatura. La patología con mayor concordancia entre diagnóstico pre-HSC y post-HC fue el pólipo endometrial. Parece haber relación entre peso e indicaciones de la HSC.

Conclusiones: la indicación más frecuente fue el pólipo endometrial. La HSC es segura y efectiva.

Palabras clave: histeroscopia, esterilidad, indicaciones, complicaciones, pólipo endometrial.

ABSTRACT

Introduction: hysteroscopy (HSC) plays a major role in reproductive medicine, both for its diagnostic and therapeutic capacity. In the morphological examination of the uterine cavity, HSC is the gold standard.

Hypothesis And objectives: HSC is conducted in several indications in reproductive medicine, and it is a safe and effective procedure in this context. Sterile patients are often diagnosed with organic uterine

CORRESPONDENCIA:

Mikel Martiarena Moreno

Departamento: Ginecología y Obstetricia
Servicio: Ginecología y Obstetricia. Unidad de Reproducción Asistida Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid)

pathology, which might be treated with HSC. The main objective is to value indications, effectiveness and security of HSC within these patients.

Materials and methods: an analytical retrospective study is performed. 164 patients, who had subjected to at least one HSC among 2015 and 2017, were included. Data about patients characteristics and conducted HSC (procedure and results) was collected. Finally, a statistical study is made, both descriptive and analytical.

Results: HSC was mostly indicated because of organic endometrial pathology (53,7%). Remaining patients were subjected to HSC because of repeated implantation failure (23,2%), recurrent pregnancy loss (16,5%), and refractory endometrium (6,7%). 0,6% suffered mild complications. 1,2% suffered serious complications.

Discussion: organic endometrial pathology was the most frequent indication, and endometrial polyps were the main indication within. A similar percentage of complications and non-finished HSC was obtained, compared to current literature. Endometrial polyp was found to be the pathology with the best pre-HSC and post-HSC diagnostic consistency. A relation between body weight and HSC indications was found.

Conclusion: endometrial polyp was the most frequent indication. HSC is safe and effective.

Keywords: hysteroscopy, infertility, indications, complications, endometrial polyp.

INTRODUCCIÓN

La HSC juega un papel importante en medicina reproductiva, tanto por sus posibilidades diagnósticas como terapéuticas. Según la Sociedad Española de Fertilidad (SEF), se entiende por esterilidad la incapacidad para conseguir la gestación a pesar de mantener relaciones sexuales sin protección durante más de 12 meses. Según diversos estudios epidemiológicos, se estima que la esterilidad afecta de forma aproximada a un 15% de la población en edad fértil (en las sociedades occidentales), es decir, a 1 de cada 6 parejas. Además, se ha visto que la prevalencia de la esterilidad está en aumento. Por ello y en relación con otros factores, como la demora en la búsqueda de descendencia, con la consecuente disminución de la fertilidad por el aumento de la edad materna, ha aumentado la demanda de técnicas de reproducción asistida (TRA).

La valoración morfológica del útero (examen del factor uterino) es fundamental en el estudio de las pacientes

que se van a someter a TRA. El factor uterino (FU), es un concepto que abarca la patología uterina que puede impedir o complicar un correcto proceso de implantación y desarrollo embrionario. Así, el FU desempeña un papel fundamental a lo largo del proceso reproductivo, siendo de vital importancia tanto en la concepción como en el mantenimiento de la gestación lograda. El FU engloba las alteraciones adquiridas (pólipos endometriales, miomas y sinequias uterinas, entre otras), y las anomalías congénitas (siendo la más frecuente el útero septo, tras el útero arcuato, éste último actualmente considerado una variante de la normalidad) (Pfeifer et al., 2016). Según la American Society for Reproductive Medicine (ASRM), la técnica gold standard para la evaluación del FU es la HSC. Sin embargo, la indicación de la HSC de forma rutinaria en el estudio de la pareja estéril/infértil es motivo de debate (Fernández-Parra et al., 2012). La ecografía transvaginal (ETV) y la histerosalpingografía (HSG) han demostrado alta especificidad para valorar el FU. Sin embargo, la HSC es más sensible que la ETV en la detección de patologías uterinas en pacientes con fallos de implantación repetidos y abortos de repetición (AR) (Shiva et al., 2018). Se ha visto que la prevalencia de anomalías uterinas en pacientes con AR es del 54,5%, siendo el útero septo la anomalía más frecuente. Es por ello por lo que las anomalías uterinas deberían ser evaluadas sistemáticamente en las pacientes con AR (Elsokkary et al., 2018). Por todo ello, parece que la HSC debería ser considerada como una prueba de rutina previa a una TRA incluso en mujeres con una HSG y ETV normales (Shiva et al., 2018). Respecto a los miomas y adenomiomas submucosos, se recomienda su tratamiento mediante HSC por relacionarse su presencia con un mal resultado reproductivo, incluso en mujeres asintomáticas (Vlahos et al., 2017). Asimismo, se recomienda el tratamiento histeroscópico de los pólipos en mujeres infértiles/estériles, aun estando asintomáticas (Taylor et al., 2008). En cuanto al útero septo, se recomienda su diagnóstico y tratamiento mediante HSC en pacientes con infertilidad y AR (Pfeifer et al., 2016).

En definitiva, y dada la importancia de la HSC en la medicina reproductiva, este estudio pretende valorar la efectividad, seguridad y utilidad de la técnica, en pacientes de la Unidad de Reproducción Asistida (URA) del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (HUFJD), analizando indicaciones, hallazgos y complicaciones.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

- Existen múltiples indicaciones para la realización de la histeroscopia en el contexto de

- la reproducción asistida.
- - La prevalencia de anomalías uterinas en pacientes con esterilidad o infertilidad, que
- pueden ser diagnosticadas y/o tratadas mediante histeroscopia, es relativamente
- elevada.
- - La histeroscopia es una técnica segura y eficaz, en el tratamiento de la patología uterina en el contexto de la reproducción asistida.

OBJETIVOS

Objetivo principal

Evaluar la tolerancia, efectividad y seguridad de la histeroscopia en las indicaciones relacionadas con la infertilidad.

Objetivos secundarios

- Conocer las principales indicaciones de la histeroscopia en el contexto de la reproducción asistida.
- Valorar la capacidad diagnóstica y la seguridad de la histeroscopia en dichas indicaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO Y METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

Se lleva a cabo un estudio retrospectivo y analítico, cuya muestra anonimizada se obtiene del sistema informático del HUFJD. El estudio consiste en la creación y posterior análisis de una base de datos, donde se recoge la información de las pacientes que se han sometido al menos a una histeroscopia a petición de la URA del HUFJD, durante los años 2015, 2016 y 2017. Todos los datos del estudio se obtienen a partir de la revisión de las historias clínicas contenidas en el sistema informático del mencionado centro, y se recogen en una base de datos en formato Excel, donde las pacientes son identificadas por el número de historia clínica. En todo momento se mantienen encriptados los datos personales de las pacientes, cumpliendo con la anonimización del estudio.

La información demográfica y clínica se obtuvo del seguimiento en las consultas de la URA. El seguimiento incluye la realización de ecografía abdominal y/o transvaginal, analíticas sanguíneas con estudio hormonal, y tras la histeroscopia análisis de los resultados de la misma. Respecto a la histeroscopia se recopilaron datos recogidos en protocolos diagnósticos, y resultados histológicos y microbiológicos en los casos en los que se realizó biopsia y/o cultivo endometrial, respectivamente.

En el HUFJD, durante los años 2015, 2016 y 2017, se indicó la realización de una HSC a 2199 pacientes. De ese total, a 178 se les hizo la petición de histeroscopia desde la URA. Se incluyen tanto las histeroscopias realizadas en

sala de procedimientos, como las realizadas en la Unidad de Cirugía Sin Ingreso (UCSI). Tras aplicar los criterios de exclusión, se excluye del estudio a 14 pacientes: 10 fueron excluidas porque finalmente no fueron sometidas a histeroscopia por razones diversas, 2 se realizaron la histeroscopia y el posterior seguimiento en otro centro, y de las 2 restantes no había datos en el sistema informático. Así, la muestra final del estudio es de 164 pacientes.

Finalmente se procede a la realización de un análisis estadístico mediante el programa IBM SPSS Statistics (versión 23), y se comparan los resultados obtenidos con la literatura actual.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes a las que se les haya realizado al menos una histeroscopia a petición de la URA del HUFJD durante los años 2015, 2016 y 2017.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluye a aquellas pacientes en cuyas historias clínicas NO constan informes con:

- Indicación(es) de la técnica.
- Procedimiento(s) realizados.
- Diagnóstico(s).
- Complicaciones inmediatas.

PROTOCOLO DE HSC

Todas las histeroscopias se realizaron en régimen ambulatorio, y en todas ellas se empleó suero salino fisiológico como medio de distensión, y energía bipolar en las que se realizó un

procedimiento terapéutico en el mismo acto. Las histeroscopias diagnósticas se realizaron con histeroscopia de 5 mm, con o sin anestesia general. En aquellas en las que fue preciso realizar miomectomía o septoplastia, se administró anestesia general.

VARIABLES ANALIZADAS

Respecto a las características sociodemográficas y antropométricas, se analizan las siguientes variables:

- Edad materna: expresada en años cumplidos, aunque para el análisis estadístico se convierte en una variable cualitativa ordinal por intervalos de edad (25-35 y >35 años).
- IMC: expresado en Kg/m², siendo una variable cuantitativa continua. Para el análisis estadístico se convierte en una variable cualitativa ordinal con 4 intervalos: infrapeso (<18,5), normopeso (18,5-24,9), sobrepeso (24,9-29,9) y obesidad (>29,9).

Se analizan también las siguientes variables, en relación

con las características clínicas (antecedentes personales ginecológicos) de las pacientes que pueden tener relación con las complicaciones de la histeroscopia:

- Enfermedad pélvica inflamatoria (EPI): variable cualitativa nominal dicotómica con dos posibles valores: “sí” y “no”. Definida por el diagnóstico previo de EPI, reflejado en la historia clínica.
- Adherencias intrauterinas: variable cualitativa nominal dicotómica con dos posibles valores: “sí” y “no”. Definida por el diagnóstico previo de adherencias intrauterinas o síndrome de Asherman, reflejado en la historia clínica.

En referencia a la etiología de la esterilidad se analiza la siguiente variable:

- Causa de esterilidad: variable cualitativa nominal no dicotómica, con cinco valores posibles; “factor ovárico” que incluye SOP, endometriosis ovárica, baja reserva ovárica o fallo ovárico y tumoraciones ováricas, “factor tubárico”, “factor masculino”, “esterilidad de origen desconocido (EOD)” que incluye a pacientes con estudio básico de esterilidad normal, que comienzan por inseminación artificial y acaban requiriendo fecundación in vitro (FIV) y “factor uterino” que abarca pólipos, miomas, adenomiosis, malformaciones, sinequias y cualquier otra alteración uterina con impacto en la fertilidad. Por ser pacientes de la URA se asume que todas presentan alguna de las cinco condiciones.

Acerca de la histeroscopia se estudian las siguientes variables:

- Indicaciones de la histeroscopia: variable cualitativa nominal no dicotómica, con cuatro valores posibles; “patología endometrial orgánica/estructural” que incluye fundamentalmente pólipos, miomas uterinos con impronta en cavidad (submucosos), malformaciones uterinas y adherencias intrauterinas; “fallos de implantación” consistente en la realización sin éxito de dos ciclos completos de fecundación in vitro, “endometrio refractario” caracterizado por la ausencia de respuesta endometrial al tratamiento hormonal que se emplea en las TRA, y “abortos de repetición” definido por la pérdida espontánea de dos o más gestaciones (SEF).
- Complicaciones de la histeroscopia: variable cualitativa nominal no dicotómica con cinco valores posibles; “procedimiento incompleto por

mala tolerancia” que incluye mala tolerancia por cuadros vaso-vagales leves y síntomas de ansiedad, “procedimiento incompleto por estenosis cervical/menstruación/endometrio en fase inapropiada”, “sin complicaciones”, “complicaciones leves” que incluye principalmente desgarros, y “complicaciones moderadas/graves” que abarca perforaciones uterinas y EPI posterior.

- Diagnóstico histeroscópico: variable cualitativa nominal no dicotómica, con siete valores posibles; “pólipo endometrial”, “mioma uterino”, “útero septo”, “útero hipoplásico”, “sinequias uterinas”, “metaplasia ósea” y “sin hallazgos”.
- Tratamiento histeroscópico: variable cualitativa nominal no dicotómica, con cinco valores posibles; “polipectomía”, “miomectomía”, “resección tabique/septo”, “adhesiolisis” y “no tratamiento”.
- Anatomía patológica: variable cualitativa nominal no dicotómica, con seis valores posibles; “pólipo endometrial”, “leiomioma”, “otros” que incluye fibrosis intersticial, endometritis crónica y metaplasia ósea, “muestra insuficiente/no valorable”, “no hallazgos patológicos” y “no realizada”.
- Estudio microbiológico: variable cualitativa nominal no dicotómica, con tres valores posibles; “positivo”, “negativo”, “no realizado”.

ESTUDIO ESTADÍSTICO

En primer lugar se ejecuta un análisis estadístico descriptivo de las distintas variables, mediante el programa informático SPSS. Tras codificar las variables estudiadas, y al ser todas cualitativas, se obtienen porcentajes sobre la muestra total y frecuencias absolutas de cada una de las variables analizadas. Para facilitar el análisis de los datos, los resultados obtenidos más relevantes se representan en gráficos y tablas.

En segundo lugar, se realiza un estudio analítico, en el que se relacionan algunas de las distintas variables entre sí mediante el uso de tablas de contingencia, y a través del estadístico X² (Chi-cuadrado). Su cálculo permite afirmar, con un nivel de confianza estadístico determinado, si una variable concreta influye en alguna otra variable analizada, es decir, si existen relaciones de dependencia.

COMPROMISO DE LOS INVESTIGADORES Y RESPETO DE LAS NORMAS ÉTICAS

El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario

Fundación Jiménez Díaz, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 223/2004, del 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos, con fecha 13 de marzo de 2018. El informe del comité ético de investigación clínica (CEIC-FJD) se muestra en el apartado anexos.

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ANTROPOMÉTRICAS

Respecto a la variable edad, se obtienen 30 pacientes entre 25-34 años (18,3%) y 134 pacientes de 35 años o más (81,7%). En relación a la variable IMC, 3 mujeres (1,8%) presentan un peso insuficiente (IMC < 18,5), 128 (78%) muestran normopeso (IMC 18,5 - 24,9), 24 pacientes (14,6%) sobrepeso (IMC 24,9 - 29,9) y por último, 9 mujeres (5,5%) muestran obesidad (IMC > 29,9).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Se obtuvieron los siguientes resultados (diagnósticos previos a la HSC): de las 164 pacientes estudiadas tan solo 1 (0,6%) había padecido previamente una EPI, y 2 pacientes (1,2%) tenían diagnosticadas (y tratadas previamente) adherencias intrauterinas.

CAUSA DE ESTERILIDAD

De las 164 pacientes, en 35 (21,3%) se atribuyó la

esterilidad al factor uterino, en 17 (10,4%) al factor ovárico y en 8 (4,9%) al factor tubárico. En 9 (5,5%) se atribuyó la esterilidad de la pareja al factor masculino, y en 95 (57,9%) no se pudo precisar la etiología de la esterilidad (EOD).

VARIABLES RELACIONADAS CON LA HISTEROSCOPIA

Indicaciones de la HSC

Se obtuvo 88 pacientes (53,7%) con indicación de HSC por patología endometrial orgánica/estructural. En 38 (23,2%) la HSC se realizó por fallos de implantación, en 11 mujeres (6,7%) por endometrio refractario, y por último en 27 (16,5%) por abortos de repetición.

Complicaciones de la HSC

En 11 pacientes (6,7%) no se pudo completar el procedimiento por mala tolerancia. En 3 pacientes (1,8%) no se pudo completar el procedimiento por otros motivos (estenosis cervical, menstruación, endometrio en fase inapropiada). En 1 paciente (0,6%) se dio una complicación leve. 2 pacientes (1,2%) tuvieron complicaciones graves. 147 mujeres (89,6%) no presentaron complicaciones durante el procedimiento.

Diagnóstico de la HSC

En 65 pacientes (39,6%) el diagnóstico fue de pólipo

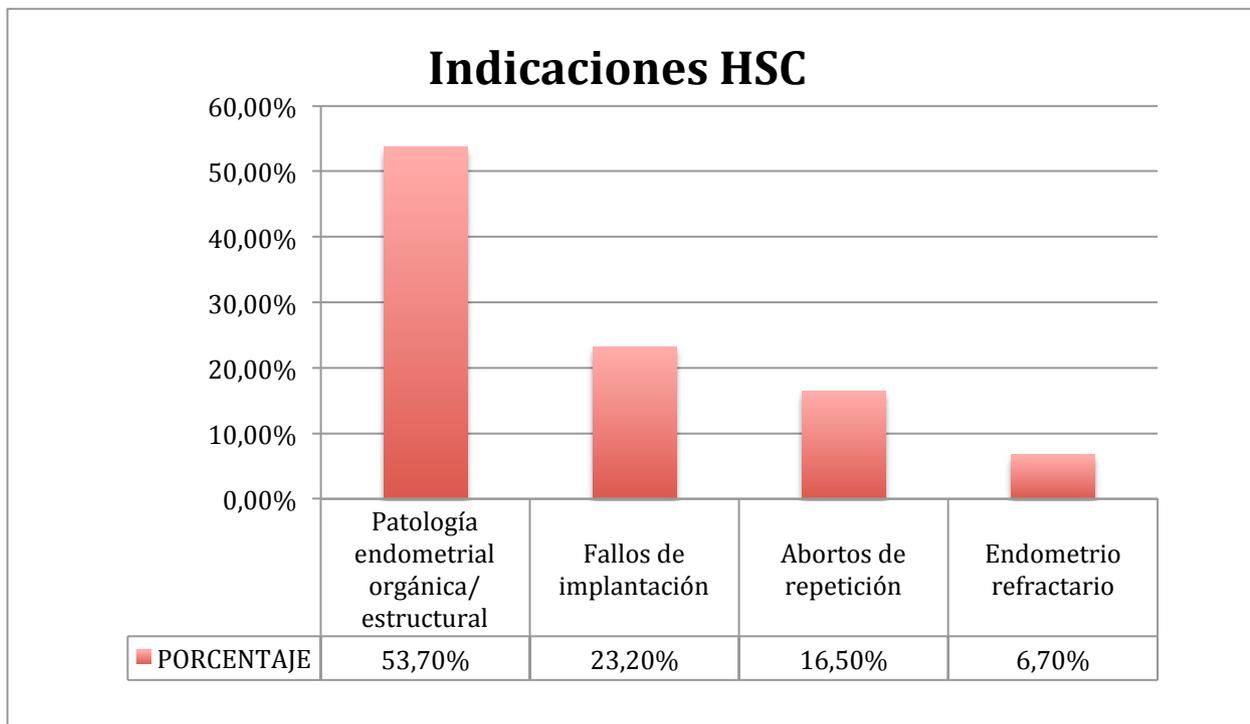


Figura 1. Porcentajes de las distintas indicaciones de HSC en la población del estudio.

COMPLICACIONES HSC			
HSC no completada	14 (8,5%)	Mala tolerancia	11 (6,7%)
		Otros	3 (1,8%)
HSC completada	150 (91,5%)	No complicaciones	147 (98%)
		Complicaciones leves	1 (0,6%)
		Complicaciones graves	2 (1,2%)

Tabla 1. Frecuencia absoluta y porcentajes de las complicaciones de la HSC en la muestra analizada.

endometrial único o múltiple. En 8 pacientes (4,9%) se objetivaron mioma/s uterino/s. 9 pacientes (5,5%) presentaron útero septo. En 1 paciente (0,6%) se visualizó un útero hipoplásico. 3 pacientes (1,8%) fueron diagnosticadas de sinequias uterinas. En 1 paciente (0,6%) se encontró metaplasia ósea. Por último, en las 77 pacientes restantes (47%) no se encontraron hallazgos relevantes.

Tratamiento HSC

A 61 pacientes (37,2%) se les practicó polipectomía única o múltiple, a 7 pacientes (4,3%), miomectomía/s, a 6 (3,7%) se les realizó una resección de septo uterino, y a 3 mujeres (1,8%) adhesiolisis. Finalmente, en las 87 restantes (53%) la HSC fue exclusivamente diagnóstica.

Anatomía patológica

Del total de las biopsias endometriales, 61 (37,2%) fueron pólipos endometriales; 8 biopsias (4,9%) leiomiomas y 9 (5,5%) tuvieron otros diagnósticos (incluyendo fibrosis intersticial, endometritis crónica y metaplasia ósea). Asimismo, en 5 biopsias (3%) se obtuvo una muestra no valorable/insuficiente y en 72 (43,9%) no se encontraron hallazgos patológicos. Por último, en 9 pacientes (5,5%) no se tomó biopsia durante la HSC.

Estudio microbiológico

En 5 pacientes (3%) se obtuvo un resultado positivo, mientras que en 89 (54,3%) el resultado fue negativo. A 70 pacientes (42,7%) no se les realizó estudio microbiológico.

ANÁLISIS DE DEPENDENCIA ENTRE VARIABLES

Dentro del estudio estadístico, tras obtener las frecuencias, se han relacionado entre sí distintas variables, con el fin de encontrar alguna relación de dependencia entre ellas. Al tratarse todas ellas de variables cualitativas, se debe aplicar el estadístico X² (Chi-cuadrado), y la resolución es la siguiente:

- Se relacionan las variables edad, IMC y causa de esterilidad con las variables indicaciones y complicaciones. Se obtuvo una $p > 0,05$ en la mayoría de comparaciones, no resultando por tanto estadísticamente significativas, a excepción de:

- La relación IMC-indicaciones, con una $p=0,025$; resultando estadísticamente significativo.

- Se relaciona la variable indicaciones con las variables complicaciones, diagnóstico, tratamiento, anatomía patológica y estudio microbiológico. Se obtuvieron los siguientes resultados:

- En la relación indicaciones-complicaciones se obtuvo una $p > 0,05$ (no estadísticamente significativo).

- En las relaciones indicaciones-diagnóstico, indicaciones-tratamiento, indicaciones-anatomía patológica, e indicaciones-estudio microbiológico se obtuvo una $p < 0,01$; estadísticamente significativo.

- Se relaciona la variable diagnóstico con las variables complicaciones, tratamiento, anatomía patológica y estudio microbiológico.

- En la relación diagnóstico-complicaciones se obtuvo una $p > 0,05$ (no estadísticamente significativo).

- En las relaciones diagnóstico-tratamiento, diagnóstico-anatomía patológica, y diagnóstico-estudio

microbiológico se obtuvo una $p < 0,01$; estadísticamente significativo

DISCUSIÓN

INDICACIONES

Según los protocolos de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), en el ámbito de la medicina reproductiva, por su capacidad para visualizar directamente la cavidad uterina, la HSC es una técnica de elección para (SEGO, 2007):

- Confirmar la sospecha diagnóstica de anomalías uterinas (FU), detectadas en otras técnicas de imagen como ETV/HSG. También permite disminuir el número de falsos positivos de éstas pruebas.
- Valorar permeabilidad y funcionalidad del canal cervical.
- El estudio de la hemorragia uterina anormal.
- Descartar enfermedad útero-endometrial en el estudio de la EOD.
- Confirmar la integridad anatomofuncional tras fallos de repetición en TRA.
- Diagnóstico etiológico y corrección quirúrgica en la infertilidad.
- Valoración mediante salpingoscopia del factor tubárico.

Otras posibles indicaciones de la HSC relacionadas con la medicina reproductiva son: tratamiento quirúrgico del septo uterino o metroplastia, tratamiento quirúrgico de miomas uterinos o miomectomía, según su localización; tratamiento quirúrgico de pólipos endometriales o polipectomía y tratamiento quirúrgico de sinequias uterinas o adhesiolisis (Albornoz et al., 2010).

En la muestra analizada, del total de 164 pacientes, a 88 (53,7%) se les realizó la HSC con indicación por patología endometrial orgánica/estructural, siendo ésta la indicación mayoritaria. Del total de pacientes a las que se les practicó una HSC por sospecha de patología endometrial orgánica o estructural, en 59 (67%) se indicó la HSC por sospecha de uno o más pólipos endometriales mediante ETV o HSG; en 13 (14,8%) pacientes la HSC fue indicada por sospecha de miomas uterinos con posible componente submucoso, a 7 (8%) pacientes se les indicó por sospecha de pólipo endometrial versus mioma submucoso, y a 1 (1,1%) se le realizó por sospecha de pólipo endometrial versus mioma submucoso y sospecha de adherencias intrauterinas postquirúrgicas. Por otro lado, 4 (4,5%) fueron sometidas a la HSC por sospecha de útero septo, 3 (3,4%) por sospecha de útero arcuato versus útero septo, y 1 (1,1%) por sospecha de útero hipoplásico en resonancia magnética. Respecto a las pacientes sin

patología orgánica en las que la HSC fue indicada por otro motivo (46,3%), mayoritariamente se llevó a cabo la técnica por fallos de implantación (23,2%) y abortos de repetición (16,5%). Por último la indicación minoritaria fue endometrio refractario (6,7%).

Así, se puede concluir que en la población de la URA del HUFJD que se sometió a HSC entre 2015 y 2017, la indicación más frecuente de la misma fue la patología endometrial orgánica, y dentro de ésta los pólipos endometriales.

COMPLICACIONES

La HSC se puede considerar un procedimiento casi inocuo si la indicación, técnica, asepsia y manipulación se realizan adecuadamente. A pesar de ello, no está exenta de complicaciones, algunas derivadas de la propia técnica y otras asociadas a alguna condición concreta de las pacientes. Las complicaciones más relevantes son: cuadros vaso-vagales, desgarros cervicales, infecciones pélvicas y perforaciones uterinas. Se considera aun así un procedimiento seguro, con un riesgo extremadamente bajo de complicaciones a corto y largo plazo (Van Kerkvoorde et al., 2012).

En el presente estudio, de 164 pacientes en 11 (6,7%) no se pudo completar la HSC por mala tolerancia: 5 (3,1%) padecieron un cuadro vaso-vagal leve, 1 (0,6%) sufrió una crisis de ansiedad, y 5 (3,1%) toleraron mal el procedimiento por otros motivos. En 3 (1,8%) pacientes de las 164, no se pudo completar el procedimiento por otros motivos: 1 (0,6%) por estenosis cervical, 1 (0,6%) por menstruación, y 1 (0,6%) por endometrio en fase inapropiada. Aquellas pacientes en las que no se pudo finalizar el procedimiento, posteriormente en un segundo tiempo se sometieron a una nueva histeroscopia bajo anestesia general. En las 150 pacientes restantes se pudo completar la HSC: 1 paciente (0,6%) sufrió una complicación leve, un desgarro cervical; y 2 (1,2%) sufrieron complicaciones graves, 1 (0,6%) sufrió una perforación uterina, que fue reparada en el mismo acto, y 1 (0,6%) sufrió una enfermedad pélvica inflamatoria en los 15 días posteriores, que fue diagnosticada y tratada en otro centro.

Por lo tanto, de las 164 HSC no se pudo completar 14 (8,5%). De las 150 que sí se pudo completar, 147 (98%) se desarrollaron sin complicaciones, y 3 (2%) sufrieron complicaciones. De esas 3, 1 (0,6%) sufrió una complicación leve (desgarro cervical), y 2 (1,2%) padecieron una complicación grave (perforación uterina, y EPI). La paciente que sufrió una EPI no presentaba antecedentes de EPI ni de factor tubárico.

En un estudio realizado en 5000 pacientes sometidas a una HSC en consulta, se observó un 0% de perforaciones uterinas, un 0,79% de EIP, un 1,44% de síndromes

vagales, y en un 2,3% no se pudo realizar la HSC por mala tolerancia. (Fernández-Parra et al., 2012). Según el protocolo de la SEGO actualizado en marzo de 2013, la frecuencia de complicaciones a corto plazo es de 0,13% para las HSC diagnósticas, y de 0,95% para las terapéuticas; a largo plazo (seguimiento de un año) la frecuencia de complicaciones fue del 0,001% (SEGO, 2013).

Así, en comparación con lo descrito en la literatura, se obtiene una frecuencia de complicaciones y de procedimientos incompletos muy similar aunque ligeramente superior, probablemente debido al tamaño muestral reducido respecto a los estudios publicados.

CAPACIDAD DIAGNÓSTICA

Respecto a la capacidad diagnóstica de la HSC sobre el FU (en comparación con otras técnicas), en el análisis estadístico la relación entre las variables indicaciones y diagnóstico histeroscópico resultó estadísticamente significativa. Éste hallazgo es lógico, puesto que describe una correlación adecuada entre diagnóstico pre-HSC y post-HSC, y pone de manifiesto la buena capacidad diagnóstica de ETV y HSG, y la correcta indicación de la HSC.

En total 65 pacientes fueron diagnosticadas por HSC de pólipo endometrial, y 8 de miomas uterinos submucosos. En 59 (90,8%) los pólipos se habían sospechado previamente (de manera exclusiva) mediante ETV y/o HSG (y por ello se había indicado la HSC), y en 50 (84,8%) de las 59 la HSC confirmó el diagnóstico previo. En 7 pacientes se indicó la HSC por sospecha de pólipo endometrial versus mioma uterino submucoso; en 6 (85,7%) de esas 7 pacientes el diagnóstico histeroscópico fue pólipo endometrial, y en 1 (14,3%) el diagnóstico fue mioma submucoso. De las 13 pacientes con indicación de histeroscopia por miomas submucosos, en 6 (46,2%) la HSC confirmó el diagnóstico, mientras que en las 7 (53,8%) restantes no hubo hallazgos significativos. La paciente que se sometió a HSC por pólipo endometrial versus mioma uterino más sospecha de adherencias postquirúrgicas, fue diagnosticada de múltiples pólipos endometriales.

Además, en cuanto a las malformaciones uterinas, 4 pacientes se hicieron la HSC por sospecha de útero septo, en 3 se confirmó el diagnóstico y la restante fue diagnosticada de útero septo y de pólipo endometrial. En 3 pacientes la HSC se realizó por sospecha de útero arcuato versus útero septo, siendo 2 diagnosticadas de arcuato (considerado variante de la normalidad, y por tanto un hallazgo no patológico) y 1 diagnosticada de septo. Globalmente 9 pacientes fueron diagnosticadas de útero septo, y de esas 9 en 5 (55,5%) la malformación

había sido sospechada previamente, y en 4 (44,5%) la HSC se había indicado por otro motivo, y por tanto fue un hallazgo no sospechado previamente. Acerca de la paciente diagnosticada por resonancia magnética de útero hipoplásico, la HSC confirmó el diagnóstico. En las 3 pacientes que tras la HSC fueron diagnosticadas de sinequias uterinas, las adherencias no habían sido sospechadas por otras técnicas previamente, y se indicó la HSC por otra razón, al igual que en la paciente que fue diagnosticada de metaplasia ósea.

Por último, es necesario mencionar que de las pacientes con indicación de HSC por fallos de implantación (38), tan solo en 3 (7,9%) hubo hallazgos patológicos, en concreto las 3 fueron diagnosticadas de pólipo endometrial único o múltiple; en aquellas indicadas por AR (27) 3 (11,1%) fueron diagnosticadas de pólipo endometrial único o múltiple y 1 (3,7%) de mioma submucoso; y finalmente cuando la indicación de la HSC fue endometrio refractario (11) en 3 (27,3%) el diagnóstico fue sinequias uterinas y en 1 (9,1%) pólipo endometrial único o múltiple.

De los datos obtenidos, se deduce que en la muestra analizada la realización de ETV y/o HSG permite sospechar el diagnóstico de los pólipos endometriales en aproximadamente el 90% de los casos, confirmándose el diagnóstico mediante HSC en más del 85% de las pacientes. Respecto a los miomas uterinos submucosos, la ETV y/o HSG permiten sospechar el diagnóstico en aproximadamente el 85% de las pacientes, aunque en nuestra muestra tan solo se confirmó el diagnóstico mediante HSC en un tercio de los casos. En cuanto al útero septo, se sospechó su diagnóstico por ETV y/o HSG en aproximadamente el 50% de los casos, y la HSC confirmó el diagnóstico en aproximadamente el 70%. Así, parece que en la población estudiada y respecto a la HSC, la ETV y la HSG (aisladas y/o combinadas) son técnicas válidas (sensibles y específicas) para el diagnóstico de pólipos endometriales, pero no tan precisas respecto al diagnóstico de otras patologías como miomas uterinos y útero septo. En cualquier caso el análisis queda muy limitado por el escaso tamaño muestral del estudio.

En la literatura actual, la capacidad de la ETV, HSG e HSC para diagnosticar anomalías uterinas en el contexto de la medicina reproductiva ha sido debatida en múltiples estudios. En el estudio de Soha S. de 2013, de 141 pacientes con HSG previa sin hallazgos patológicos, 26 pacientes fueron diagnosticadas posteriormente de alguna anomalía uterina mediante HSC, obteniéndose una tasa de falsos negativos de la HSG del 18,4% (Soha, 2013). En otro estudio, de 91 pacientes con HSG normal 11 fueron diagnosticadas posteriormente de patología uterina mediante HSC, obteniéndose una tasa de falsos negativos del 12% (Hourvitz et al., 2002). En un estudio

de Ahmed M. de 2013, se obtuvo una sensibilidad y especificidad para la combinación de ETV y HSG pre-HSC del 67,2% y del 85,3%

respectivamente (Ahmed et al., 2013). En ese mismo estudio se sostiene que la HSC debería formar parte de la evaluación rutinaria de la pareja estéril, aunque esto es un asunto controvertido en la actualidad, sobre el que no hay un consenso claro.

Para otros autores la HSG y la HSC son técnicas complementarias en el estudio de la patología intrauterina, estando recomendada la realización de una HSC en pacientes con fracasos repetidos en TRA, previo a la realización de nuevas terapias de fertilidad (Soha, 2013). Para otros debería recomendarse especialmente la realización de una HSC en pacientes con 35 años o más, e historia de 2 o más fracasos en TRA previos, incluso en presencia de HSG normal (Taskin et al., 2011). En definitiva no hay un claro consenso acerca de si la HSC debe formar parte de la evaluación rutinaria de la pareja estéril, y se necesitan más estudios para establecer una recomendación.

Por tanto, respecto a la capacidad diagnóstica de la HSC en relación con otras técnicas también empleadas para valorar el FU, la comparación con la literatura actual es compleja, debido a que la sensibilidad y especificidad de la ETV y la HSG son muy variables en los diferentes estudios, que en general tienen tamaños muestrales limitados, y por ello es necesario realizar más investigaciones para poder determinar la secuencia diagnóstica de valoración del FU en las pacientes estériles. No obstante, en el presente estudio parece que la HSG y la ETV son técnicas precisas para diagnosticar pólipos endometriales, pero no son tan fiables en el diagnóstico de otras patologías endometriales como miomas submucosos y útero septo.

OTRAS CONSIDERACIONES

Para finalizar, es necesario señalar que la relación entre las variables IMC e indicaciones resultó estadísticamente significativa. Este resultado es coherente respecto a la literatura, dado que se ha descrito que la obesidad puede jugar un papel importante en la etiopatogenia de ciertas patologías endometriales orgánicas, como los pólipos endometriales (Vigueras et al., 2016). En cualquier caso, son necesarios más estudios para desarrollar este hallazgo.

CONCLUSIONES

- La indicación más frecuente de HSC en la población analizada es la patología endometrial orgánica, principalmente los pólipos endometriales.
- La HSC es una técnica segura, con una frecuencia muy baja de complicaciones y relativamente bien tolerada. La frecuencia de complicaciones de la

HSC en la población estudiada es similar a la descrita en la literatura.

- La ETV y la HSG parecen más precisas para diagnosticar pólipos endometriales que para diagnosticar otras alteraciones como miomas submucosos y útero septo, aunque la utilidad de estos datos es dudosa debido al escaso tamaño muestral del estudio.
- Hay relación entre IMC e indicaciones de la HSC, lo cual es coherente con la literatura, aunque se requieren más estudios para desarrollar este hallazgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ahmed, S., Badeea, S. (2013) "Hysteroscopic findings in infertile women: a retrospective study", *Middle East Fertil Soc J*, 18, pp. 154-158. Disponible en: [https://ac.els-cdn.com/S1110569013000678/1-s2.0-S1110569013000678-main.pdf](https://ac.els-cdn.com/S1110569013000678/1-s2.0-S1110569013000678-main.pdf?Consultado 25-04-2018) [Consultado 25-04-2018]
2. Albornoz, J., Duquea, G. (2010) "Patología uterina y su impacto en la fertilidad", *Rev Med Clin Condes*, 21(3), pp. 409-415. Disponible en: [https://ac.els-cdn.com/S0716864010705526/1-s2.0-S0716864010705526-main.pdf](https://ac.els-cdn.com/S0716864010705526/1-s2.0-S0716864010705526-main.pdf?Consultado 22-04-2018) [Consultado 22-04-2018]
3. Elsokkary, M., Elshourbagy, M., Labib, K., Mamdouh, A., El-Shahawy, Y., Nossair, W., Abd El Fattah, O., Hemeda, H., Sallam, S., Khalaf, W., Ali, M., Elsayed, M., Kotb, A., Abdelhadi, R., Etman, M., Abd El Aleem, M., Samy, M., Salama, A., Abdelhaleem, M. and Abdelshafy, A. (2017) "Assessment of hysteroscopic role in management of women with recurrent pregnancy loss", *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 31(11), pp.1494-1504.
4. Fernández-Parra, J., Rodríguez-Oliver, A. y González-Paredes, A. (2012) "Histeroscopia en consulta: análisis de 5.000 pacientes", *Clínica e Investigación en Ginecología y Obstetricia*, 39(1), pp.10-13.
5. Pfeifer, S., Butts, S., Dumesic, D., Gracia, C., Vernon, M., Fossum, G., La Barbera, A., Mersereau, J., Odem, R., Penzias, A., Pisarska, M., Rebar, R., Reindollar, R., Rosen, M., Sandlow, J. and Widra, E. (2016) "Uterine septum: a guideline", *American Society for Reproductive Medicine*, 106(3), pp.530-540. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(16\)61281-5/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(16)61281-5/pdf?Consultado 04-05-2018) [Consultado 04-05-2018]
6. Hourvitz, A., Ledee, N., Gervaise, A., Fernnadez, H., Frydman, R., and Olivennes, F. (2002)

- “Should diagnostic hysteroscopy be a routine procedure during diagnostic laparoscopy in women with normal hysterosalpingography?”, *Reprod Biomed online*, 4(3), pp.256–260. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12709276>[Consultado 22-04-2018]
7. Protocolos SEGO (2007) “Endoscopia diagnóstica en esterilidad: laparoscopia, histeroscopia y transhidrolaparoscopia”, *Prog Obstet Ginecol*, 50(3), pp.187-196.
 8. Protocolos SEGO (2006) “Histeroscopia diagnóstica ambulatoria: técnicas e indicaciones”, *Prog Obstet Ginecol*, 49(4), pp.215-218.
 9. Protocolos SEGO (2014) “Histeroscopia en consulta”, *Prog Obstet Ginecol*, 57(7), pp.325-338.
 10. Shiva, M., Ahmadi, F., Arabipoor, A., Oromiehchi, M., and Chehrazi, M. (2018) “Accuracy of two-dimensional transvaginal sonography and office hysteroscopy for detection of uterine abnormalities in patients with repeated implantation failures or recurrent pregnancy loss”, *International Journal of Fertility and Sterility*, 11(4), pp.287-292. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5641460/pdf/Int-J-Fertil-Steril-11-287.pdf>[Consultado en 15-05-2018]
 11. Taşkın, E., Berker, B., Özmen, B., Sönmezer, M. and Atabekoğlu, C. (2011) “Comparison of hysterosalpingography and hysteroscopy in the evaluation of the uterine cavity in patients undergoing assisted reproductive techniques”, *Fertility and Sterility*, 96(2), pp.349-352.
 12. Taylor, E., Gomel, V. (2008) “The uterus and fertility”, *Fertility and Sterility*, 89(1), pp.1-16. Disponible en: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(07\)03564-9/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(07)03564-9/pdf)[Consultado en 18-05-2018]
 13. Van Kerkvoorde, T., Veersema, S., and Timmermans, A. (2012) “Long-Term Complications of Office Hysteroscopy: Analysis of 1028 Cases”, *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 19(4), pp.494-497.
 14. Viguera, A., Escalona, J. (2016) “Pólipos endometriales: Actualización en diagnóstico y tratamiento”, *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 81(2), 152-158. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rchog/v81n2/art12.pdf>[Consultado en 21-05-2018]
 15. Vlahos, N., Theodoridis, T. and Partsinevelos, G. (2017) “Myomas and Adenomyosis: Impact on Reproductive Outcome”, *BioMed Research International*, 2017, pp.1-14. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5694987/pdf/BMRI2017-5926470.pdf>[Consultado en 21-05-2018]

ANEXOS

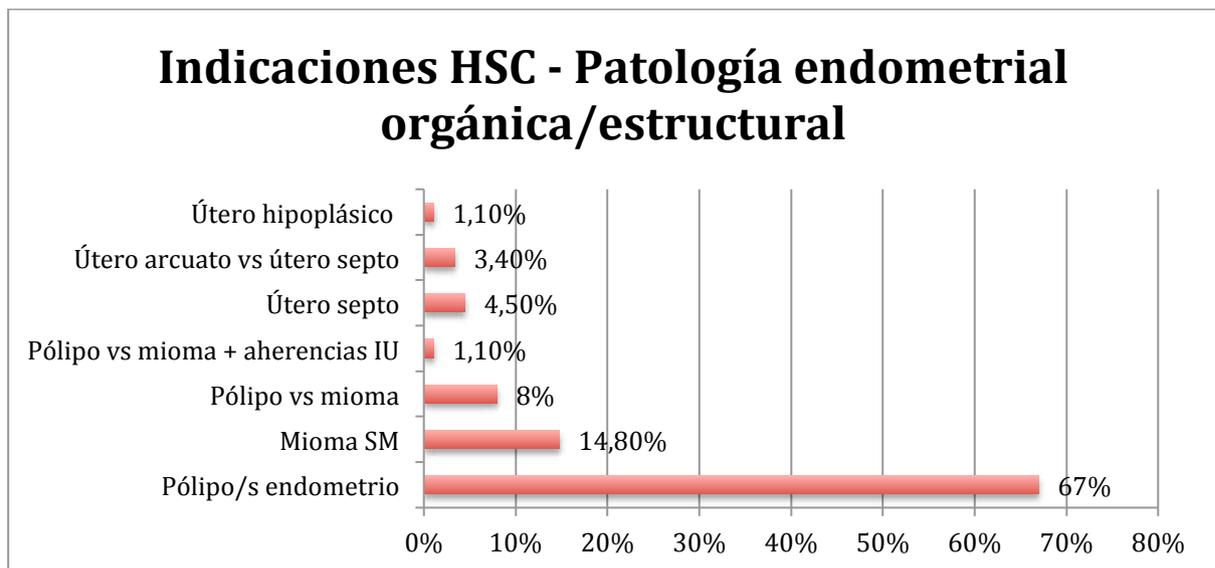


Figura 2. Dentro de la indicación de HSC por patología endometrial orgánica/estructural, porcentajes de cada una de las distintas indicaciones englobadas.

	Sospecha pre-HSC (ETV/HSG)	Confirmación HSC	Total de diagnosticados (HSC)	Hallazgos en HSC por otra indicación
Pólipo endometrial (único o múltiple)	67	57 (85,1%)	65	8 (12,3%)
Miomas uterinos SM	21	7 (33,3%)	8	1 (12,5%)
Útero septo	7	5 (71,4%)	9	4 (44,5%)
Sinequias uterinas	1	0 (0%)	3	3 (100%)
Útero hipoplásico	1	1 (100%)	1	0 (0%)
Metaplasia ósea	1 (RM)	1 (100%)	1	0 (100%)

Tabla 2. Correlación entre diagnósticos pre-HSC por otras técnicas y diagnósticos post-HSC, tomando la HSC como gold standard.



TFG024-18_FJD

INFORME DEL COMITÉ DE ETICA DE LA INVESTIGACION

TITULO DEL PROYECTO:

“Resultado de las histeroscopias diagnósticas realizadas del 2015 al 2017 en el contexto de la reproducción asistida”

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dras. María Belén Acevedo Martín y Raquel Sanz Baro. Directoras / Tutoras.
Servicio de Ginecología y Obstetricia FJD

TESINANDO:

Sheila Redondo Evangelista y Mikel Martiarena Moreno. Facultad de Medicina.
UAM

Este estudio retrospectivo en el que solo se va a revisar Historias Clínicas, cumple con los requisitos, desde el punto de vista ético, para ser aprobado por el CEI.

Madrid, 13 de marzo de 2018

Dr. Gabriel Herrero-Beaumont
Presidente CEIC-FJD

Nota: Se entrega al estudiante y a su tutor la normativa a seguir para revisar historias clínicas de sujetos, así como la gravedad de la falta cometida en el caso de que se sobrepasasen los límites permitidos mencionados en el permiso concedido.



Anexo 1. Informe del Comité Ético de la Investigación Clínica del HUFJD.

Revisión de conjunto

Actualización sobre el liquen escleroso vulvar

Vulvar lichen sclerosus upgrade

Gomez Frieiro, M (1); Laynez Herrero, E (1); Palacios, S

INTRODUCCION

El liquen escleroatrófico o liquen escleroso es el trastorno no neoplásico más frecuente del área perineo-vulvar caracterizado por una marcada inflamación, adelgazamiento epitelial y cambios dérmicos característicos acompañados de picor y dolor. El término de atrófico tiende a estar en desuso debido a que puede ocurrir que presente áreas de hiperplasia, sobre todo en fases iniciales, por lo que se suele generalizar el término como liquen escleroso (1). La Sociedad Internacional para los Estudios de la Enfermedad Vulvovaginal recomienda el uso de este último término aunque todavía se mantengan entre sus sinónimos "liquen escleroso y atrófico", "distrofia hipoplásica" y "craurosis vulvar".

Se trata de un cuadro epitelial crónico que afecta a la vulva, los labios menores y mayores, el clítoris y el periné, con lesiones blanquecinas que tienden a confluir, formando la llamada imagen en "reloj de arena". Puede presentar lesiones extragenitales en un 15 % de pacientes, aunque dicha cifra podría estar infraestimada (1).

Epidemiología:

El liquen escleroso vulvar puede aparecer a cualquier

edad aunque tiene dos picos de incidencia en los dos extremos de la vida: mujeres en edad menopáusica y en niñas prepúberes. Es mucho más frecuente en mujeres que en varones, siendo la proporción de 1 varón por cada 10 mujeres afectadas.

Su incidencia es desconocida pero se cree que afecta a 1 entre 300 a 1000 mujeres (2). Se considera que puede estar infravalorada porque en ocasiones no se diagnostica correctamente, siendo confundida con otras patologías vulvares como la candidiasis crónica o la atrofia postmenopáusica o, incluso puede cursar sin clínica.

En un 40-60% se asocia a otras patologías como las lesiones precancerosas o las lesiones invasivas del carcinoma escamoso de la vulva (3).

Etiología:

La etiología del liquen no está muy bien determinada pero al considerarse una enfermedad inflamatoria crónica hace pensar en la interrelación de distintos factores inmunológicos, hormonales y genéticos en el desarrollo de la enfermedad (4) (Tabla 1).

La relación del liquen con enfermedades de origen autoinmune órgano específico (5) como son la diabetes mellitus, anemia perniciosa, lupus eritematoso sistémico o Graves- Basedow explicarían la presencia, en pacientes con liquen, de anticuerpos antimicrosomiales, anticuerpos antinucleares o halotipos de HLA como el HLA-B21, B-40, Aw-30, Aw-31, DR-5 y B-27 (6,7). La presencia histológica de un infiltrado linfoide indica que la respuesta inmunitaria celular mediante linfocitos T participa en la etiopatogenia del liquen escleroso (8, 9) (tabla 1).

Los factores hormonales condicionan cambios en el trofismo vulvar, sobre todo por la reducción de estrógenos que ocurre en la menopausia. Esta caída estrogénica

CORRESPONDENCIA:

Matilde Gomez Frieiro

lleva aparejada un adelgazamiento cutáneo mucoso, la pérdida de vello en la región púbica, la disminución del tejido graso subcutáneo del monte de Venus y de los labios mayores y la atrofia de los labios menores y del clitoris. La atrofia, además, conlleva la disminución de las secreciones glandulares y de la sensibilidad vulvar.

Zippel et al. (10) estudiaron la presencia de receptores hormonales para los cuatro principales esteroides (estrógeno, progesterona, dihidrotestosterona y dexametasona) en tejidos de vulva sana y en vulvas con cambios distróficos y con lesiones premalignas y malignas, encontrando una pérdida de receptores, sobre todo de progesterona, en las lesiones premalignas y malignas de vulva.

Los andrógenos facilitan la producción de colágeno y glicosaminoglicanos y se han hallado en pacientes afectas de liquen escleroso en postmenopausia unos niveles de andrógenos más bajos que en aquellas mujeres sin lesión vulvar.

Por otra parte, Berger et al. (11) analizaron los receptores alfa, beta y gamma del ácido retinoico en tejido vulvar sano y patológico, encontraron que en el liquen escleroso existe una disminución de los receptores alfa y un aumento de los gamma, aunque en estos últimos no era estadísticamente significativo. En el tejido sano los receptores alfa se localizan en la capa suprabasal epidérmica y en el liquen están en la capa basal.

Los retinoides y sus receptores son moduladores de la proliferación y diferenciación de las células epidérmicas. La alteración de su localización o número podría explicar la etiología de las displasias vulvares al alterar la capacidad de diferenciación de los queratinocitos.

Los estudios de Oikarinen et al. (12) demostraron un aumento de la síntesis de colágeno mediante estudios bioquímicos y técnicas de hibridación en los fibroblastos no asociado a infiltrados inflamatorios contrariamente a lo que se podía pensar (tabla 1).

También se ha visto una **alteración de las fibras de la matriz extracelular** que son las responsables de la resistencia a la tracción del tejido. Los colágenos tipo I, III y V son los que participan de la elasticidad, estructura y tensión de la piel en la vulva. Farrell et al (13) demostraron que la distribución del colágeno I y III, la elastina y la fibrina, estaba alterada en pacientes con liquen escleroso confirmado mediante la detección de anticuerpos policlonales para el colágeno tipo I y III y monoclonales para la elastina y que disminuían su presencia en aquellos tejidos con una banda inflamatoria más profunda en la dermis, contribuyendo a la fragilidad del tejido.

El colágeno V se encuentra en la membrana basal y la dermis y es responsable de la adhesión celular y la

reparación de la matriz extracelular. En el liquen escleroso el colágeno V está incrementado y desorganizado lo que contribuye a la formación de placas cutáneas.

Su desorganización contribuye a una mala unión entre el colágeno tipo I y III lo que explica la hialinización de la banda subepidérmica (14).

En este sentido apoyando la teoría de que la organización de las fibras de colágeno es importante en el origen del liquen escleroso se han estudiado las metaloproteinasas (las endopeptidasas encargadas de degradar las diferentes macromoléculas de la matriz extracelular) y sus inhibidores, dada su importancia en mantener el equilibrio entre síntesis y degradación. Se observó que dichas enzimas están aumentadas en los tejidos con liquen escleroso frente a tejidos normales (15,16).

Los factores genéticos se explican por la existencia de casos familiares de liquen escleroso. Un factor mecánico, en individuos predispuestos, podría ser el desencadenante (como traumatismos, rascados e incluso abusos sexuales) activando el fenómeno de4 Aunque se han postulado una asociación a infecciones como la borrelia (18), HPV y Epstein Barr (19), no se han encontrado asociaciones directas de los factores infecciosos en la etiología del liquen escleroso (20) (tabla 1).

Tabla 1 – Fisiología del liquen escleroso y posibles factores relacionados

INMUNOLOGÍA

- Relación con otras enfermedades de origen inmunológico (ej. Lupus eritematoso ++)
- Presencia en ocasiones de ac. antimicrosomales antinucleares o alotipos de HLA
- Presencia histológica de un infiltrado linfoide

HORMONAL

- Alternación del trofismo vulvar
- Pérdida de receptores hormonales sobretodo de progesterona
- Presencia de menos testosterona
- Alternación de localización, número de receptores de ácido retinoico

GENÉTICO

- Existencia de casos familiares

OTROS

- Alternación de las fibras de la matriz extracelular

Histopatología:

La presentación del liquen escleroso es bajo la forma de placas en las que pueden advertirse lesiones papulares

liquenoides blanquecinas que evolucionan con una gradual e intensa reacción esclerosa superficial. En la fase de estabilización, las lesiones están formadas por placas bien



Fig. 1: Fusión de labios, equimosis. (Archivo Dra. Matilde Gómez Frieiro)



Fig. 2: Hipopigmentación, fusión de labios, atrofia. (Archivo Dra. Matilde Gómez Frieiro)

delimitadas, blancas, de superficie satinada. La epidermis es atrófica, recta, sin crestas interpapilares. La basal es PAS positiva y está engrosada y difuminada. En dermis superficial hay una banda horizontal de homogeneización y esclerosis de la capa colágena bajo la cual persiste un infiltrado de borde inferior impreciso.

En ocasiones pueden aparecer despegamientos dermoepidérmicos. La capa elástica superficial desaparece o disminuye a nivel de la dermis papilar (21).

En distintos estudios se ha demostrado que el liquen es responsable de una ausencia de fibras elásticas en las

capas superiores de la dermis. Los mecanismos por lo que esto ocurre no está suficientemente probado aunque se ha documentado que el colágeno V responsable de la elasticidad en el tejido intersticial está sobredepositado en la banda de hialinización lo que sugiere su importancia en la regulación de los mecanismos fisiopatológicos del liquen escleroso dado que la distribución y organización del colágeno en los tejidos es responsable de sus propiedades mecánicas como resistencia y elasticidad. La presencia de la proteína 1 de la matriz extracelular tiene también un importante papel regulador habiéndose detectado una disminución de la presencia de dicha proteína a ese nivel (14).

Los hallazgos, pues, más llamativos para el diagnóstico de liquen escleroso es la presencia de una banda de colágeno hialinizado debajo de un epitelio delimitado por una banda de infiltrado linfocítico con una disminución de las fibras elásticas (15, 21).

Clínica:

Los síntomas del liquen vienen dados por la atrofia que genera y el más importante de los mismos es el prurito, aunque hay pacientes que pueden estar asintomáticas. La intensidad del mismo puede llevar a la aparición de lesiones por rascado como las escoriaciones y la equimosis.



Fig. 3: Piel en papel de fumar. (Archivo Dra. Matilde Gómez Frieiro)

La disuria, dispareunia y sensación de quemazón son otros de los síntomas referidos por las pacientes. La evolución de la enfermedad puede llevar a la atrofia de los labios menores y del clitoris pudiendo incluso fusionarse en la línea media y desaparecer (fig.1-4). Esto explicaría la disfunción sexual que prevalece en mujeres con liquen escleroso crónico (22).

La lesión típica es una pápula blanquecina, adelgazada, de aparición simétrica y tendencia a confluir, con piel con aspecto de "papel de fumar" y que puede presentar zonas de eritema o piel roja inflamada, edema y telangiectasias,

sobre todo en las fases iniciales (fig. 2-3).

El fenómeno de Koebner (círculo prurito - rascado-prurito) puede explicar el paso de un tejido vulvar normal a un liquen simple crónico de ahí a una hiperplasia celular y finalmente a un carcinoma de vulva. Eso estaría en el origen de carcinoma de vulva no asociado a virus del papiloma.



Fig. 4: Borramiento clítoris y labios. (Archivo Dra. Matilde Gómez Friero)

También se ha visto diferencias entre la histología de los líquenes esclerosos asociados a cáncer de vulva y los que no. En el caso del liquen situado en el borde de un carcinoma vulvar, se presentará un exagerado grosor de la epidermis, mayor atipia basal y una pérdida de la capa edematosa-hialina más marcada (23).

Muchas veces va a ser la propia paciente la que confunda el diagnóstico auto tratándose de unos síntomas inespecíficos hasta que la situación empeora siendo en ese momento cuando considere la valoración de un especialista.

Diagnóstico:

El diagnóstico definitivo es fundamentalmente anátomo-patológico. La visualización microscópica de la liquenificación de las papilas dérmicas en la zona de transición es el signo patognomónico del diagnóstico.

Se ha estudiado también la positividad para la tenascina, un marcador inmunohistoquímico que indica acúmulo de dicha sustancia en la membrana basal lo que sugiere la participación de dicha sustancia en la patogénesis del liquen escleroso (24).

A pesar de lo dicho no siempre se utiliza la anatomía patológica para un diagnóstico inicial del liquen. La biopsia se reserva para aquellos casos dudosos, que no responden al tratamiento con corticoides o que presentan lesiones asociadas sospechosas.

El procedimiento de la biopsia es con punch de Keyes de 3 mm. y anestesia local.

La visualización en vulva de las lesiones descritas en la anatomía patológica y en la clínica (fig.1) nos puede orientar al diagnóstico de sospecha y permitimos iniciar el tratamiento sin una confirmación histológica. Hay que realizar por otra parte un diagnóstico diferencial 8 (tabla 2)

Tabla 2 – Diagnóstico diferencial:

Los principales cuadros a descartar son:

- VIN diferenciado en fase inicial.
- Liquen plano: este puede afectar a la mucosa vaginal, algo que no ocurre en el liquen.
- Liquen simple crónico: es secundario a una agresión crónica.
- Psoriasis: las lesiones son más eritematosas que blanquecinas.
- Penfigoide mucomembranoso: crea inflamación y lesiones que pueden dar lugar a estenosis de uretra y vagina.
- Vitiligo: las lesiones blancas pueden confundirse con un liquen sin prurito.
- Déficit estrogénico: la atrofia vulvar origina un cuadro similar al liquen.

Tratamiento:

El tratamiento es principalmente médico (1) pero debe informarse a la paciente de que estamos ante una patología crónica que pasará por épocas de remisión y de reactivación que necesita un cumplimiento exhaustivo de la pauta indicada y valoración de la evolución.

El tratamiento debe aplicarse además en pacientes asintomáticas pero con evidencia clínica de actividad del liquen escleroso detectada por la presencia de equimosis, hiperqueratosis y atrofia. La finalidad del tratamiento es paliar los síntomas y frenar la evolución del cuadro.

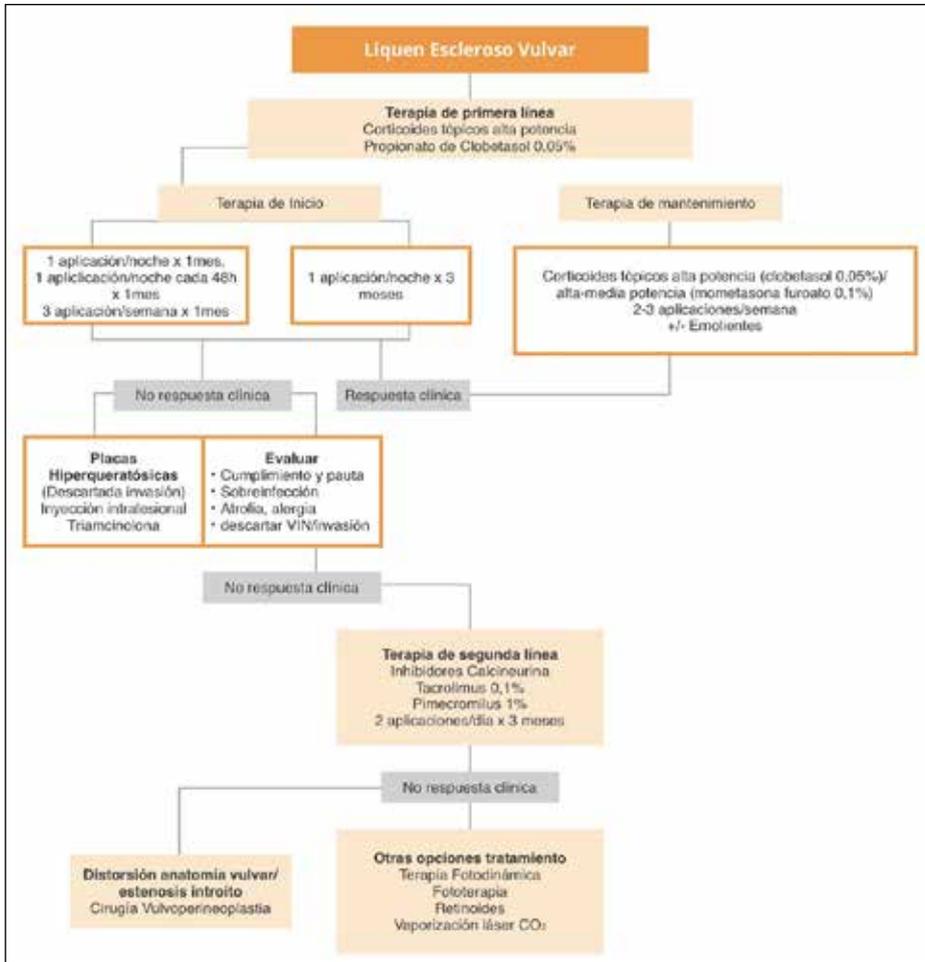
Las principales medidas son higiénicas para evitar el rascado y la aparición de lesiones secundarias.

El tratamiento actual de primera línea es el uso de corticoides de alta potencia (25, 26). El propionato de clobetasol al 0,05% es el más usado. Su calidad de evidencia es alta con grado de recomendación fuerte.

Se han empleado corticoides intralesionales, como la triamcinolona, asociados a un anestésico local previo. Su indicación estaría en aquellos casos de existencia de placas hiperqueratósicas que impidieran la adecuada penetrancia del corticoide tópico.

Los inhibidores de la calcineurina (tacrolimus, propiolimus) han demostrado su efectividad debido a su acción antiinflamatoria e inmunomoduladora local con la ventaja de que no producen atrofia en su uso prolongado pero es un tratamiento de segunda línea para cuando falla la terapia inicial con corticoides.

El tratamiento con testosterona tópica, tan popular en



otros tiempos, ha sido descartado por su escaso beneficio y el alto riesgo de efectos secundarios (hipertrofia de clítoris, aumento de vello, incremento de libido y cambios en la voz) al no encontrarse mejoría frente al placebo.

Se habían descrito tratamientos como la terapia fotodinámica con ácido aminolevulinico, reservada para casos que no respondían a tratamiento con corticosteroides tópicos dados los efectos secundarios y lo doloroso del tratamiento, aunque se habían descrito mejoría de los síntomas (27, 28, 29).

El uso del láser vulvar ha supuesto un nuevo impulso en el tratamiento del liquen escleroso con la aparición en los últimos años de numerosas publicaciones desde que Kaufman en 1985 comentara su probable aplicación en el tratamiento de las distrofias vulvares tras ver la efectividad a en el tratamiento de los condilomas, la adenosis vestibular y el carcinoma vulvar intraepitelial (30). Simonsen en 1989 publicó los buenos resultados obtenidos en 23 pacientes (31) y Kartamaa incluso aconseja tratar las recurrencias del liquen con láser de CO₂ (32). A partir de ahí distintos autores han hecho revisiones en el tratamiento del liquen escleroso tanto en hombre como en mujeres encontrando

excelentes resultados (33, 34, 35, 36).

El uso de la bioestimulación autóloga con factores de crecimiento presentes en plasma (PRP) se ha abierto como una nueva vía basándose en su capacidad de generar factores de crecimiento en la lesión que aumentan la producción de colágeno y mejoran las condiciones elásticas de la piel aunque queda por investigar si la inducción mecánica tendría el mismo efecto (37).

También se ha propuesto la aplicación de grasa autóloga generadora de células madre supone una evolución terapéutica no invasiva y segura que se basa en el mismo principio de generar factores de crecimiento que regeneren la capa de colágeno dañada en el liquen escleroso (38, 39, 40, 41).

La cirugía en el liquen escleroso vulvar es paliativa y se reserva para tratar las complicaciones (42).

Seguendo pues las pautas de la Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia para el tratamiento de las distrofias vulvares, en este caso el liquen escleroso el algoritmo de tratamiento quedaría como sigue (43).

Así mismo la asociación del liquen con el carcinoma de células escamosas de la vulva aconseja su seguimiento por el especialista sobre todo en aquellas pacientes que no responden al tratamiento siendo necesario en casos seleccionados repetir la biopsia. Se estima que el liquen escleroso vulvar no tratado puede aumentar el riesgo de cáncer de vulva 300 veces en comparación con una mujer no afecta de la misma edad (44).

BIBLIOGRAFÍA

1. Neill SM, Lewis FM, Tatnal FM, Cox NH. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. Br J Dermatol 2010; 163(4): 672-82.
2. Comino R, Cararach M, Coronado P et al. Patología vulvar. Menopausias. AEEM. primera edición abril 2014. Aureagràfic SL. Barcelona 2014.

3. Xercavins J, Pérez-Benavente MA. Las lesiones tróficas vulvares de la mujer climatérica. La salud de la mujer climatérica. Ginecología basada en la evidencia. Faustino R. Pérez-López, editor. Zaragoza. Instituto Ginecológico de Zaragoza. 2003.115-137.
4. Murphy R. Lichen sclerosus. *Dermatol Clin.* 2010; 28(4):707-15
5. Goolamani SK, Barnes EW, Irvine WJ et al. Organ specific antibodies in patients with liquen sclerosus. *Br Med J* 1974; 12; 4(5936):78-9.
6. Purcell KG, Spencer LV, Simpson PM, et al. HLA antigens in liquen sclerosus et atrophicus. *Arch Dermatol* 1990; 126(8):1043-5.
7. Cooper SM, Alí I, Baldo M; Wojnarowska F. The Association of lichen sclerosus and erosive lichen planus of the vulva with autoimmune disease. A case control study. *Arch Dermatol.*2008; 144 (11): 1432-5.
8. Gross T, Wagner A, Ugurel S et al. Identification of TIA-1+ and granzyme B+ cytotoxic T cells in lichen sclerosus et atrophicus. *Dermatology* 2001;202(3)198-202.
9. Guerra A. Liquen Escleroso. *Actas Dermosifiliogr* 2003;94(10):633-41.
10. Zippel HH, Sander W, Würz H. Steroid hormone receptores in normal, dystrophic, dysplastic and carcinomatous vulva tissues. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1985;45(4):220-5.
11. Berger J, Telser A, Widschwendter M et al. Expression of retinoic acid receptors in non-neoplastic epithelial disorders of the vulva and normal vulvar skin. *Int J Gynecol Pathol.* 2000;19(2):95-102.
12. Oikarinen A, Sandberg M, Hurskainen T, et al. Collagen biosynthesis in lichen sclerosus et atrophicus studied by biochemical and in situ hybridization techniques. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh).* 1991;162:3-12.
13. Farrell AM, Dean D, Millard PR, et al. Alterations in fibrillin as well as collagens I and III and elastin occur in vulvar lichen sclerosus. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2001; 15(3):212-7.
14. Godoy CA, Teodoro WR, Velosa AP, et al. Unusual remodeling of the hyalinization band in vulval lichen sclerosus by type V collagen and ECM1 protein. *Clínicas (São Paulo)* 2015;70(5): 356-62.
15. Branisteanu DE, Branisteanu D.C., Stoleriu G et al. Histopathological and clinical traps in lichen sclerosus: a case report. *Rom J Morphol Embryol* 2016, 57(2 Suppl):817-23.
16. de Oliveira GA, de Almeida MP, Soares FA et al. Metalloproteinases 2 and 9 and their tissue inhibitors 1 and 2 are increased in vulvar lichen sclerosus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012; 161(1):96-101.
17. Todd P, Halpern S, Kirby J, Pembroke A. Lichen sclerosus and the Köbner phenomenon. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19(3):262-3.
18. Cantwell AR, Jr. Histologic observation of pleomorphic, variably acid-fast bacteria in scleroderma, morphea, and lichen sclerosus et atrophicus. *Int J Dermatol* 1984;23(1): 45-52.
19. Kiene P, Milde-Langosch K, Loning T. Human papillomavirus infection in vulvar lesions of lichen sclerosus et atrophicus. *Arch Dermatol Res*1991;283(7):445-8.
20. Farrel AM, Millard PR, Schomberg KH et al. An infective aetiology for vulvar lichen sclerosus re-addressed . *Clin Exp Dermatol* 1999 Nov;24(6) 479-83.
21. A. García Pérez. *Dermatología clínica.* Cuarta edición. Librería Cervantes. Salamanca 1987.312-4
22. Haefner HK, Aldrich NZ, Dalton VK et al. The impact of vulvar lichen sclerosus in sexual dysfunction. *J Womens Health (Larchmt)*2014;23(9):765-70.
23. Scurry J, Whitehead J, Healey M. Histology of lichen sclerosus varies according to site and proximity to carcinoma. *Am J Dermatopathol* 2001;23(5):413-8.
24. Soini Y, Pollanen R, Autio-Harmainen H, Lehto VP. Tenascin expression in lichen sclerosus. *Int J Gynecol Pathol* 1997;16(4):313-8.
25. Diakomanolis ES, Haidopoulos D, Syndos M et al. Vulvar lichen sclerosus en postmenopausal Women: a comparative study for treating advanced disease with clobetasol propionate 0,05%. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(6):519-22.
26. Renaud -Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Porcher R, Dubertret L. Vulvar Lichen Sclerosus .Effect of long-term tópicas application of a potent steroid on the course of the disease. *Arch Dermatol.* 2004;140(6):709-12.
27. Hillemanns P, Untch M, Pröve F et al. Photodynamic therapy of vulvar lichen sclerosus with 5-aminolevulinic acid. *Obstet Gynecol.* 1999;93(1):71-4.
28. Alexiades-Armenakas M. Laser-mediated photodynamic therapy. *Clin Dermatol.* 2006 Jan-Feb;24(1):16-25.
29. Skrzypulec V, Olejek A, Drosdzol A et al. Sexual functions and depressive symptoms after

- photodynamic therapy for vulvar lichen sclerosus in postmenopausal women from the upper Silesian Region of Poland. *J Sex Med* 2009;6:3395-3400
30. Kaufman RH, Friedrich EG Jr. The carbón dióxido laser in the treatment of vulvar disease. *Clin Obstet Gynecol.* 1985 ; 28(1):220-9
 31. Simonsen EF. CO2 laser used for cancer in situación/Bowens diseñase (VIN) and lichen sclerosus in the vulvar región. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1989;68(6):551-3.
 32. Kartamaa M, Reitamo S. Treatment of lichen sclerosus with carbon dioxide laser vaporization. *Br J Dermatol.* 1997 Mar; 136(3):356-9.
 33. Windahl T, Hellsten S. Carbon dioxide laser treatment of lichen sclerosus et atrophicus. *J Urol* 1993;150(3):868-70.
 34. Fillmer S, Müller U, Urban P et al. CO2 laser treatment of patients with anogenital lichen sclerosus. a retrospective study. *Medical Laser Application* 2009 24(4):279-82.
 35. Lee A, Lim A, Fischer G. Fractional carbon dioxide laser in recalcitrant vulval lichen sclerosus. *Australas J Dermatol* 2016;57(1):39-43.
 36. Baggish MS. Fractional Co2 laser treatment for vaginal atrophy and vulvar lichen sclerosus. *J Gynecol Surg* 2016;32(6):309-17.
 37. Behnia-Willison F, Reza Pour N, Mohamadi B et al. Use of Platelet-rich Plasma for vulvovaginal autoimmune conditions like lichen sclerosus. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2016;4(11):e1124.
 38. Giuseppina Onesti M, Carella C, Ceccarelli S et al. The use of human adiposederived stem cells in the treatment of physiological and pathological vulvar dystrophies. *Stem Cell Int* 2016; Article ID 2561461. ePub 2016 10.
 39. Tonnard P, Verpaele A, Peeters G et al. Nanofat grafting: basic research and clinical applications. *Plast Reconstr Surg* 2013;132(4):1017-26.
 40. Tamburino S, Lombardo GA, Tarico MS, Perrota E. The role of nanofat grafting in vulvar lichen sclerosus: a preliminary report. *Arch Plast Surg* 2016;43(1):93-5.
 41. Boero V, Brambilla M, Sipio E et al. Vulvar lichen sclerosus: a new regenerative approach though fat grafting. *Gynecol Oncologia* 2015; 139(3):471-5.
 42. Gurumurthy M, Morah N, Gioffre G, Cruickshank M. The surgical management of complications of vulvar lichen sclerosus. *Europ J Obste Gynecol Reprod Biol* 2012: 162;79-82.
 43. AEPCC-Guías. Dermatosis inflamatorias de la vulva (liquen escleroso, liquen plano, liquen simple crónico). Coordinador: Andía D. Autores: Cararach M, Castro M, García A, Juliá M, Mascaró JM, Quilez JC, Ramírez M, Ramón y Cajal JM. Revisores-editores: Torné A, del Pino M. Publicaciones AEPCC. 2016; pp:1-52. ISBN: 978-84-617-6416-7.
 44. Jones RW, Scurry J, Neill S, MacLean AB. Guidelines for the follow-up of women with vulvar lichen sclerosus in specialist clinics. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198(5):496.e1-e3. ePub 2007 Oct 1.

Fotona[®]
choose perfection



The Medical Power of Light

RenovaLase[®]

Tratamiento Láser para la Atrofia Vaginal

- Solución a los síntomas de dispareunia, vaginitis, cistitis... provocado por el resecaimiento y adelgazamiento de los tejidos de la vagina y la uretra.
- Tratamiento foto-térmico en el canal vaginal restableciendo la funcionalidad de su epitelio, aumenta el flujo vascular y consecuentemente las secreciones.
- Tratamiento seguro, mínimamente invasivo, sin anestesia y deambulación inmediata.

Gran Vía, 40
28013 Madrid (Spain)
info@quomedica.com

 quomedica

Fotona[®] España
choose perfection

TRIBUNA HUMANÍSTICA

CURIOSAS HISTORIAS PSEUDOMÉDICAS RUSAS

Estos día celebrándose el mundial de futbol en RUSIA a la vez que visualizaba los encuentros deportivos e inspirado en las imágenes que nos llegaban de allí me arribaron a la cabeza algunos



Figura 1. Mapa de Rusia

de los pocos conocimientos que tengo y que largo me han sorprendido, acerca de este gran país. Nunca mejor dicho. Es el más grande del mundo ocupando su vasta extensión la novena parte del planeta. (figura 1) Cuando era adolescente tras leer a Tolstoi y los relatos de la invasión Napoleónica y de la Moscú quemada y abandonada, mi idea forjada de Rusia era de la existente al sur de los Urales. Soslayaba que tras ellos está Siberia, más conocida en su parte sur que recorre el mítico tren Transiberiano 900 kilómetros de ferrocarril (figura 2) desde San Petersburgo a Pekín pero ignota en su zona norte, helada y solo poblada en pequeños núcleos aldeanos.

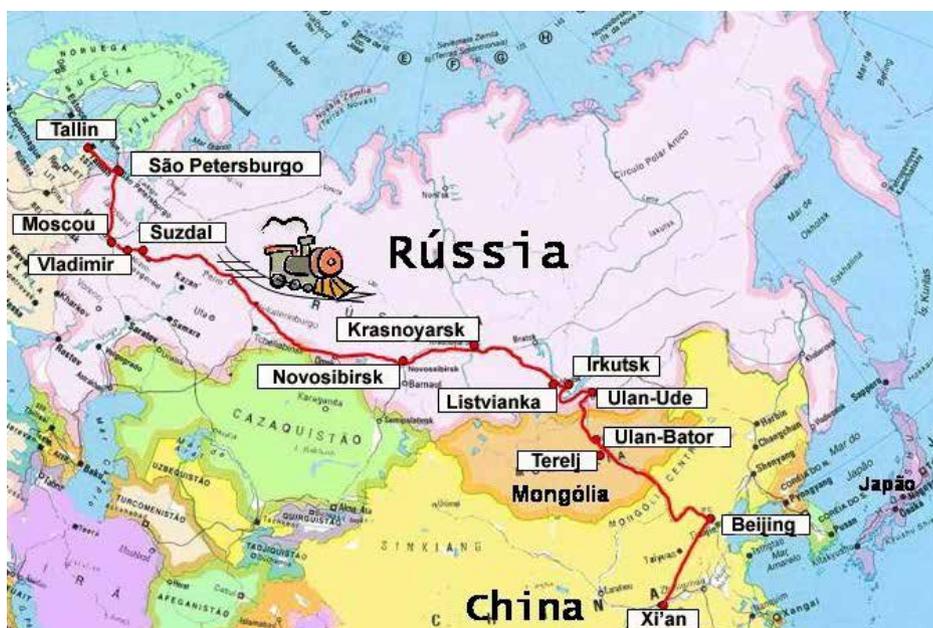


Figura 2. Trayecto del transiberiano

La lucha en sus inicios, fue por la supervivencia, muy en conflicto y en constantes guerras con el imperio mongol. Con la entronización de la dinastía de los Romanov, empieza otra historia. Pedro I el grande (figura 3) construye San Petersburgo, derrota a los suecos y sienta las bases de un estado moderno con salida al Báltico. Con su primera mujer tuvo un solo hijo al que mandó ejecutar por conspirar contra él. Se casó por segunda vez con Catalina I de Rusia (figura 4) el mayor



Figura 3. Estatua de Pedro I el Grande en San Petesburgo



Figura 4. Retrato de la emperatriz Catalina I de Rusia



Figura 5. Rio Neva con Hermitage al fondo



Figura 6. Campesinos Rusos



Figura 7. Pintura de Catalina II en El Hermitage

ejemplo en la historia junto a Teodosia, consorte de Justiniano en Bizancio, de que es posible el paso de meretriz a emperatriz, aunque en honor a la verdad las dos fueron buenas gobernantes.

Con ella de la que no podía prescindir y que lo confortaba cuando convulsionaba, tuvo once hijos todos nacidos en una cabaña al lado del río Neva (figura 5) en la que vivían. Familias prolíficas para intentar soslayar la mortalidad infantil. Precisamente el récord de hijos en la guía Guinness lo tiene una campesina rusa (figura 6) de nombre desconocido esposa de Fiodor Vassilyev a la que se le atribuyen 69 hijos en 16 partos de gemelos 7 de trillizos y 4 de cuatrillizos. Muchos parecen pero es lo que recogen las estadísticas.

A Catalina I solo le sobrevivieron dos Ana e Isabel que fue emperatriz. Esta última no tuvo hijos y nombró heredero a su sobrino Pedro III a quien ella misma casó con Sofia Federica Augusta, princesa alemana de segunda fila que luego sería Catalina II la grande. (figura 7 y 8)

No acertó en lo primero, Pedro III era germanófilo, puerile inepto

,pero sí en lo segundo. Esta emperatriz engrandeció, siguiendo la obra de Pedro I, aún más San Petersburgo trasladándose a vivir al Palacio de los Zares ,hoy famoso Hermitage, (figura 9)

siendo su primer inquilino. Prácticamente no salía de él excepto en contadas ocasiones. Adquiriendo obras de arte por toda Europa sentó las bases de la que es hoy una de las mayores y mejores pinacotecas del mundo.(figura 10). Tuvo que sofocar la rebelión campesina de Pugachov pero eso no le impidió construir hospitales, y mejorar la sanidad. He leído que fomentó la vacunación haciéndolo ella misma contra la viruela, aunque no me casan bien las fechas porque Jenner empezó sus primera



Figura 8. Busto de Catalina II en El Hermitage



Figura 9. Escaleras de entrada al Hermitage

inoculaciones en 1796 mismo año en que falleció Catalina.

Fiodor Dostoievski (figura 11), uno de los mayores escritores universales, nació algunos años después en 1821. Su padre Mijail (figura 12) era médico en un humilde hospital para pobres de Moscú pero pasó pronto a ser médico rural al hacerse con unas tierras en TULA. Allí murió pronto su esposa 1837, de una tuberculosis que con los medios disponibles no acertó a curar. Ello le sumió en una locura que le llevaba a frecuentes ataques de ira que pagaba con los campesinos de su hacienda a los que maltrataba de continuo. Tanto fue el cántaro a la fuente, que los sirvientes en una de las agresiones, se rebelaron y lo asesinaron, parece ser que haciéndole beber vodka hasta la muerte. Siempre me impresionó este acontecimiento, aunque también hay dudas, no sobre el crimen pero sí sobre las circunstancias del mismo. Los hechos acaecieron mientras Fiodor se encontraba en la escuela de ingenieros militares de San Petersburgo donde había ingresado obligado por su padre, y esa muerte paternal tan traumática le marcaría para toda su vida.



Figura 10. Hermitage Pinacoteca

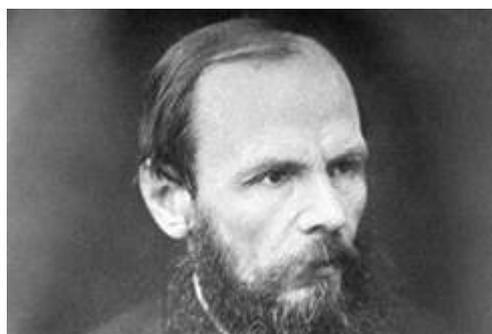


Figura 11. Fedor Dostoyevsky

Liberado del compromiso militar, pronto se dedicó enteramente a lo que realmente le gustaba que era la literatura y escribió su primera novela "Pobres Gentes" con la que obtuvo gran éxito y a continuación Noches Blancas, típicas de los estíos de San Petersburgo en las que siempre hay claridad. Pero se metió en líos. Los historiadores tienen por cierto que se unió a un grupo político que conspiraba contra el zar Nicolás I pero una versión más prosaica y vulgar mantiene que lo que tenía eran deudas de juego, por la mucha afición a ellos, así como Pushkin (figura 13) el gran poeta ruso, lo era a los juegos y a los duelos, encontrando la muerte en el vigésimo segundo que mantuvo. Un Dostoievski famélico enfermizo, epiléptico es condenado a trabajos forzados a Siberia



Figura 12. Padres de Dostoyevsk



Figura 14. Ivan Pavlov

donde permaneció 4 años. Allí convivió con proscritos, forajidos, y facinerosos de todo tipo que luego le servirían como inspiración para sus novelas. Pero aguantó el tirón. “Se vive” dijo al salir de las mazmorras antes de regresar primero al ejercito obligado y luego a San Petersburgo donde pasaría el resto de sus días.



Figura 13. Alexander Pushkin

Con sus personajes de Crimen y Castigo, Los hermanos Karamazov, y el Jugador, podría escribirse un tratado de patología médica y psiquiatra, porque pocos como él comprendieron tan hondamente el cuerpo y alma del ser humano.

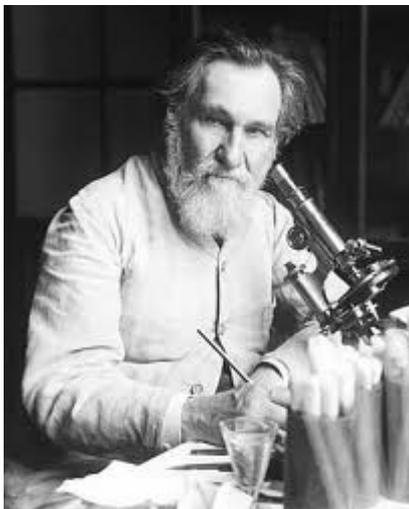


Figura 15. Ilya Mechnikov

El siguiente personaje ruso que me es conocido y sin pretensiones diría que hasta familiar es Ivan Pávlov. (figura 14) Siendo alumno interno en la cátedra de fisiología de la Universidad de Cádiz que dirigía el profesor Jose María Corral, el entonces profesor adjunto luego también catedrático



Figura 16. Leonid Rogozov

Antonio Morán, me tenía como ayudante y utilizábamos las técnicas de Pávlov para estudiar el comportamiento del jugo gástrico tras la sección del vago en perros que operábamos con el profesor Felipe

Garrido a la sazón catedrático de cirugía. Pávlov que dirigió el Departamento de Fisiología del Instituto de medicina experimental de San Petersburgo, enseñó a la comunidad científica la forma de obtener jugo gástrico, altamente corrosivo para los tejidos por su ácido clorhídrico, utilizando un tubo que desde la cámara gástrica exteriorizábamos evirtiendo los tejidos para evitar su daño. Pávlov describió el reflejo que lleva su nombre asociando la famosa campana a la comida y a la secreción. Obtuvo el Premio Nobel en 1904. Hasta donde llegan mis conocimientos sólo dos médicos rusos han obtenido el premio nobel de medicina y de forma muy seguida. El segundo fue Ilya Méchnikov en 1908, (figura 15), microbiólogo, por sus trabajos sobre la fagocitosis. Parte de su vida e investigación la desarrolló en Paris en el instituto Pasteur.

Por último voy a referirme a la curiosa y sorprendente historia de Leonid Rógozov que supongo cierta pero no por ello menos increíble. Medico-cirujano, con 26 años decidió enrolarse en una expedición rusa a la Antártida cuando corría el año 1961. (figura 16)

Durante su permanencia en la estación y siendo el único médico ,comenzó con fiebre, nauseas, vómitos y dolor en la fosa iliaca derecha autodiagnosticandose una apendicitis perforada. No se disponía



Figura 17. Leonid Rogozov

de avión y la evacuación era inviable. Solo le quedaba la opción de operarse así mismo si quería sobrevivir. Eligió a dos compañeros bien dispuestos pero mal provistos e inició la intervención. Con anestesia local a través de una incisión de 12 centímetros exteriorizó sus intestinos y a trancas y barrancas perdiendo a ratos la conciencia y con el instrumental disponible que le suministraban los dos improvisados ayudantes, logró extirparse el apéndice, reponer las tripas a sitio y cerrar la herida. Rogozov sobrevivió y se convirtió en todo un personaje en Rusia. (figura 17). Volvió a Leningrado (entonces se llamaba así, ya que ha tenido como es bien conocido, 4 nombres, San Petersburgo desde 1703 año de su fundación hasta 1914, Petrogrado o ciudad de Pedro adaptación al ruso del alemán desde 1914 a 1924, Leningrado ciudad de Lenin desde 1924 a 1991 y

San Petersburgo de nuevo, desde 1991^a la actualidad esta vez por decisión de sus habitantes tras votación ad hoc) y retomó su carrera como cirujano con gran éxito puesto que llegó a ser jefe de departamento de cirugía del Instituto para la investigación pulmonar de Leningrado. Curiosamente cosas de la vida murió muchos años después de un cáncer de pulmón.

Como termina Cristina Luque, su poema “The end” en “Vida le llaman”
Editorial LIBROS CANTO Y CUENTO 2017

*“Desmontan las fachadas fabulosas
De lo que cada uno quiso ser”*

***José Manuel Bajo Arenas
Catedrático Obstetricia y Ginecología
Universidad Autónoma. Madrid***

TRIBUNA HUMANÍSTICA

CITA CON MIS RECUERDOS AL FINAL DEL CAMINO DE LA VIDA

Appointment with my memories at the end of the road of life

Profesor Julio Cruz y Hermida

Conil Serra, Víctor:

Catedrático de Ginecología catalán, sucedió a su padre **Don Victor Conil Montobio** en su cátedra de Barcelona, actualizándola con sistemas e ideas propias en un duro empeño en conseguirlo. Enfrentándose al conservadurismo del padre y sus acólitos.

Guardo un buen recuerdo a su persona, con la que colaboré estrechamente desde mi cargo de Secretario General de la S.E.G.O.

No todos los amigos de su padre fueron amigos suyos, pero los enemigos sí lo fueron de él. Difícil dilema al que se enfrentó y resolvió con justicia y dignidad. Uno de sus más importantes colaboradores, el **Profesor Esteban Altirriba** fue un positivo apoyo para él. Guardo un grato y merecido recuerdo de ambos, a los que publiqué algunos artículos en nuestra revista de “Toko-Ginecología Práctica”. Como consideración final he de decir que para mí Conil Serra, en vez ser “hijo de papá”, sólo fue “hijo de su padre” y todo se lo ganó, merecidamente, a pulso.

Cortés Valdés, Carlos:



Profesor Julio Cruz y Hermida

Un eminente oculista español, al que las circunstancias de la vida le han convertido en celoso Ángel Tutelar de mi vista, o si se quiere, en mi “Oftalmólogo de cabecera”.

Carlos nació en Madrid (1945) y hace gala de su lugar de nacimiento derrochando simpatía y casticismo por doquier. Hombre inteligente, estudioso, trabajador y amante de su profesión, cursó la Carrera en la Facultad de Medicina de San Carlos, formándose posteriormente al lado de los prestigiosos Oftalmólogos del Hospital Provincial: los **Doctores Aguilar Muñoz y Río Cabañas**.

Tras años de estudios y trabajo, es nombrado Director del histórico Instituto Oftálmico de Madrid y, en el plano docente, se convierte en Profesor Titular de la Unidad Docente del Hospital Gregorio Marañón, para transmitir su sapiencia al alumnado a su cargo. En 2011, la Sociedad Española de Oftalmología, le concede el Premio Oficial por su libro: “Farmacología ocular” que él estima como uno de sus más importantes trabajos.

En el año 2012 su esposa **Paloma Chouso**, principal basamento familiar, fallece prematuramente dejándole inerte en la viudedad de una joven madurez, consolándose para seguir trabajando y ...viviendo con sus cuatro hijos y los seis nietos. Su hija

Alicia se convierte en la imprescindible y eficaz recepcionista de la Consulta, dándole un tono de mayor belleza a esa Recepción. Su hermano **Eduardo**, competente Jefe de Sección de Oftalmología del Hospital Severo Ochoa, se erige en valioso y utilísimo colaborador. La familia arroja su trabajo y vida.

En la última década de 1990 me diagnostican una importante degeneración macular del ojo derecho. Todos los colegas que me examinan coinciden en el mal pronóstico y peor tratamiento del Proceso. Mi gran amigo, el **Dr. Cándido Cortés** (mano derecha del recordado Presidente de la sección de Médicos Jubilados del Colegio de Médicos, Profesor Álvaro

Gracia Sanfiz), se interesa por mi serio problema y me insta a que consulte a su sobrino, el Dr. Carlos Cortés: “Una eminencia en patología retiniana y macular”, según sus palabras. Acudo a conocer y verle y confirma el mal pronóstico, comenzando a tratarme y vigilarme con una mezcla de ciencia y afecto a partes iguales y consiguiendo que a día de hoy la mácula no se salga con sus aviesos propósitos. Pero un mal día, “el ojo sano” pierde la visión totalmente: se ha trombosado fulminantemente la arteria retiniana. Desde entonces vigila con sabiduría y cariño mis dos ojos alentando mi débil ánimo ocular.

Carlos es un médico culto y gran lector. En su Consulta le cuento como van mis trabajos Humanísticos y él me recuerda que Cela fue paciente suyo, llegando a regalarle un valioso Facsímil de “La familia de Pascual Duarte”. Intercambiamos anécdotas de los personajes que acudieron a nuestras respectivas consultas y por ese intercambio me entero de que ha sido oculista de **Alfonso Guerra, Felipe González, Tierno Galván, Paco Rabal, Adolfo Marsillach, José Luis Perales y Julio Iglesias**. Le recomiendo que lea el presente libro y se encontrará otra pléyade de famosos, más femeninos y más conservadores.

En nuestros **hobbies** también intercambiamos confesiones: a mí me gusta escribir sobre Historia y Literatura y a él practicar la Equitación. Pluma y caballos son nuestras armas para evadirnos de la Medicina.

Mi memoria con Carlos Cortés no es un recuerdo del **pasado**, como acontece en casi todos los personajes que habitan en estas páginas, sino del **presente**. Las periódicas revisiones que practica a mis maltrechos ojos, son recordatorio de que tengo que ir a verle para tratar de que mi torpe visión actual no acabe convirtiéndose en lastimosa ceguera. Por eso entiendo que su recuerdo esté presente en mí. Ni él ni yo queremos hablar de mi futura visión; postura encomiable por su parte.

El Dr. Carlos Cortés no solo es mi oftalmólogo; es algo más... es mi amigo querido.

Cruz-Hermida González, Luis:

Sé que no es célebre ni famoso, pero abusando de cierto grado de nepotismo que me confiere ser el autor de estas líneas, me permito incorporarlo a esta selecta relación de personajes. Y lo hago por tres sencillas razones: por ser buen Ginecólogo, por ser una buena persona y, sobre todo, por ser buen hijo al que le di la vida y un aciago día pude rescatarle de la muerte cuando se lo llevaba taimadamente. Creo que merece explicarse esta dura situación: a los pocos días de nacer tuvo un gravísimo e inesperado episodio de encefalitis vírica aguda, generándole una parada cardiorrespiratoria que se mantuvo durante bastantes minutos y que, gracias a que yo estaba circunstancialmente en casa, le practiqué dentro de mi confusión, las más elementales maniobras de resucitación como el “boca a boca” o “Masaje cardíaco”, sin ningún resultado, por lo que quizá insensatamente pero obligado por la situación “in extremis” con que nos enfrentábamos, tomé la decisión de inyectarle intracardiamente, a través de su feble tórax una ampolla de 10 c.c. de Adrenalina, intentando que esa heterodoxa terapia, más recordada como anécdota oída en alguna Sesión Clínica, que como remedio correcto de aplicación, pudiese actuar como revulsivo en su apagado corazón. Y...dio resultado porque la criatura comenzó de nuevo a respirar y recobrar un indeciso ritmo cardíaco.

Con el tiempo he recordado y meditado muchas veces la terrible situación. ¿Qué padre en su sano juicio, podría ser capaz de pincharle a su pequeño hijo, atravesándole su corazón, con una brutal dosis de Adrenalina? Respuesta: Ninguno. Pero es que yo no pinchaba a un hijo, pinchaba a un cadáver...

Aquello fue un auténtico milagro, que las piadosas mujeres de mi familia atribuían a Santa Gemma Galgani, la santa italiana de su devoción. A mí me quedaba el temor de que tantos minutos de anoxia hubieran dañado seriamente su cerebro, pero el tiempo pasó y me sacó de mis negras dudas. Cursó aceptablemente el Bachillerato y posteriormente la Licenciatura de Medicina. Hizo los Cursos del Doctorado y posteriormente la Tesis Doctoral, que le dirigió el **Profesor Bajo Arenas**, permitiéndome que le apoyara y asesorara en el trabajo de la misma. Con el sobresaliente Cum Laude en sus manos, ya podía presumir de ser Doctor en Medicina y Cirugía y yo, particularmente, que su cabeza estaba funcionando a la perfección.

Ha firmado conmigo algunos artículos científicos de la especialidad y su nombre figura al lado del mío como coautor, en el capítulo sobre “Psiquismo y ginecopatías-Medicina Psicosomática y terapéuticas con psicofármacos”, del “Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción”, publicado en 2003 por la Editorial Médica Panamericana y auspiciado por la S.E.G.O.

Su trabajo profesional se concentra en las consultas, las guardias, los paritorios y los quirófanos de la conocida Clínica

Belén (ahora Hospital Nuevo Belén HM), a la que se entrega en cuerpo y alma. En ella es querido y apreciado por la dirección, el personal sanitario y los compañeros que allí trabajan, los cuales le valoran y agradecen su colaboración y ayuda en los casos importantes y graves que requieren desinteresada ayuda.

Es el único Médico de mis cinco hijos. Atiende en Belén a las hijas y las nietas de las que fueron mis pacientes y asiste mensualmente no menos de 20 o 25 partos, lo que supone un esfuerzo agotador y de responsabilidad. Tiene tres hijos. El mayor es Ingeniero Informático, pero los dos pequeños llegaron a la vida más tardíamente y van presumiendo de tener 4 y 12 años respectivamente. Luis, aunque no lo reconozca, los trata más como “abuelo” que como padre.

Se hizo Médico, más que por vocación, por satisfacer mi deseo de que algún vástago continuase mi labor. Y lo ha conseguido. Hasta tal punto se identifica conmigo en la profesión que me ha pedido autorización para utilizar mi segundo apellido y unirlo al suyo con el nexo de un pequeño guion. ¡Ojo!, otro “Cruz Hermida” anda suelto por los terrenos de la Ginecología Española.

En el fondo me siento orgulloso de que mi apellido no se extinga y continúe en las manos expertas y los saberes obstétricos de mi hijo Luis. Hace años le enseñé a practicar Fórceps y a hacer cesáreas y, ahora no me sonroja declarar públicamente, que las hace mejor que yo, lo que naturalmente supone para mí, una enorme satisfacción y un evidente orgullo.

Daudén Sala, Carlos:

Médico dermatólogo de excepcional categoría (ganó por oposición todas las plazas estatales de su especialidad, excepto la Cátedra de Madrid, donde se formó. Posiblemente por no hacer de menos a sus maestros, los profesores **Gay** y **Orbaneja**). Tuvo grandes y nobles hobbies: el “coleccionismo arqueológico” (descubrió en su finca manchega de Pozo Moro, al labrar la tierra, un importante monumento Funerario de los Iberos, que generosamente cedió al Museo Arqueológico de Madrid; la “numismática”; la “fotografía, y el Cine”; y sobre todo, el “Dibujo y la Pintura”, en los que demostró ser un auténtico maestro, exhibiendo sus cuadros en importantes exposiciones por toda España y Estados Unidos. Sus óleos están marcados por los cánones de una especie de perfección. En la Basílica madrileña de la Merced, junto al Altar Mayor, se muestra a la atención y devoción de los fieles, un precioso “crucificado” que recuerda al no menos precioso de Salvador Dalí. Justo es constatar también los paños y telas de los bodegones, evocadores de las telas y hábitos de los Monjes del Monasterio de Guadalupe que inmortalizó Zurbarán.

Allá por los años 50 del pasado siglo, siendo yo un joven partero, tuve el honor y alegría de que confiara en mi supuesta pericia para ayudar a su mujer, nuestra querida Mabel, en sus cinco partos. Uno de ellos es el de Esteban, quien iguala, si no supera, la sapiencia dermatológica de su padre, en su condición de prestigioso dermatólogo nacional e internacional.

Las bonitas caras de sus hijas las ha convertido en rostros de la Virgen, plasmándolas en diferentes Christmas Navideñas. Un dermatólogo, que tiene la sensibilidad artística, a flor de piel.

Mi gran amigo Carlos, siguió tratando la piel de sus pacientes y pintando cuadros hasta que, a los 80 años, una copiosa hemorragia cerebral producida por la rotura de un silente aneurisma del cerebro, le impidió continuar su labor profesional y artística, más no su propia vida. Ahora, a sus 92 años de edad, limitado de vista, audición y movimientos, en una silla de ruedas y acompañado de Mabel, visita Museos, exposiciones, escucha conferencias y reza con devoción en la Iglesia.

En la manchega población de Chinchilla de Monte Aragón, la ciudad de sus ancestros, el Ayuntamiento ha creado – junto con la Fundación Daudén Tello- un magnífico Museo que lleva su nombre y encierra cuadros, enseres y toda clase de objetos pertenecientes al matrimonio. Una auténtica muestra cultural que engrandece a la Villa que vio nacer a su padre y en la que ejerció su profesión de Médico como antes lo hicieron sus abuelos.

El Doctor Daudén Sala, desde su silla de ruedas, sigue siendo un lujo viviente de la Medicina y el Arte, que supo aportar a la Sociedad para ennoblecerla.

Dexeus, Saga de los:

La famosa Saga de los Dexeus marcó un hito de actualización y renovación de la Ginecología Española y de la de fuera de nuestras fronteras. El iniciador y gran Patriarca de la Saga fue Don **Santiago Dexeus Font**, personal y admirado amigo

al que he biografiado en nuestro "Diccionario Terminológico de Ginecología", recientemente publicado, y al que pueden consultar todos los interesados en la figura del Doctor Dexeus Font, quien culminó su brillante trayectoria en el mundo de la Toco-Ginecología, creando en Barcelona la célebre Clínica que lleva su apellido, templo del saber ginecológico nacional e internacional, en donde se gestó y nació el primer "bebé probeta" español.

El segundo miembro fue el hijo mayor, el **Doctor José María Dexeus y Trías de Bes** –posiblemente con el que he tenido mayor aproximación personal en la amistad. En el tercer eslabón de la Saga, afortunadamente vivo y con pleno vigor en el estudio, trabajo y publicaciones científicas (recientemente me ha honrado con la petición de un Prólogo para su último libro –en colaboración con su esposa, la **Dra. Ojeda**- titulado "Eva en el Jardín de la Ciencia", cuya lectura recomiendo vivamente porque su contenido es un canto a la mujer desde la pubertad a la vejez, expuesto con un elogiado sentido de la buena divulgación).

Santiago Dexeus es un gran profesional con el comparto muchas ideas, manteniendo una sincera amistad con sana envidia de sus virtudes a las que pretendo imitar. En definitiva, una de esas personas a las que merece la pena tratar y ser su amigo. Tres grandes figuras de la ginecología española que traigo a mi recuerdo y especial memoria.

García Orcoyen, Jesús:

Catedrático de Ginecología en Madrid a donde vino desde su Navarra natal a estudiar y convertirse en una singular figura de la Toco-Ginecología de nuestro país. Fue criado a los pechos científicos del gran Patriarca de la Ginecología Española, **Don Sebastián Recasens**, verdadero icono suyo al que hacía referencia en cualquier momento de su pasado, llamándole reverencialmente "Don Sebas", que sonaba a aparente intimidad.

No me formé con él en la Especialidad, pero sí aprendí de él otros valores: señorío, nobleza, trato sencillo con los inferiores y retazos de praxis toco ginecológica en los dos años que trabajé en su Cátedra, donde me dirigió la Tesis Doctoral. Posteriormente presidió el tribunal que juzgó, en concurso oposición, la plaza de Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Central de la Cruz Roja. Me consta que conté con su voto favorable para obtenerla. Yo tenía que corresponder al apoyo del maestro y, cuando me enteré por su Adjunto, el **Profesor Fernández Villoria**, que quería ingresar en la Sociedad Española de Médicos Escritores y Artistas, me ofrecí a contestar a su Discurso de ingreso. Un curioso Discurso ajeno a la Ciencia de la Reproducción Humana, pero sí a otra "reproducción", la fotográfica, en la que era un notable aunque desconocido experto entre la clase Médica. Para mí fue un honor ser su "telonero" ante un selecto público, ávido de conocer la desconocida faceta del Profesor García Orcoyen. Siendo Director General de Sanidad, en un local próximo al edificio de la Dirección presentó una maravillosa exposición de artísticas fotografías.

Asistió a los partos de **Carmen Polo de Franco**, no en su Clínica del Paseo del Cisne, sino, a propuesta de su padre, en el frío caserón del Palacio del Pardo, acomodado como circunstancial paritorio. En el primero de los partos, y mientras iba progresando la dilatación del útero de la parturienta, el **General Franco** cenaba con Don Jesús un austero refrigerio, al tiempo que en la parca conversación que tenían le decía: "Amigo Orcoyen, haga como yo. No se meta en política", mientras le acercaba unas manzanas que, según el General y quizás para halagarle, "le habían traído de su tierra". Según confesión de Don Jesús, eran incomedibles. Pero se las comió para no hacer ningún "feo" a su ilustre anfitrión.

Recuerdo que tenía unos grandes y magníficos coches con los que subía o bajaba la calle de Atocha como si fuera el circuito del Jarama. Cuando falleció, también me acordé de sus paternos consejos para que, cuando fuera a Pamplona, me presentase de su parte en el restaurante "Las Pocholas", para que sus dueñas me "echaran de comer como ellas sabían hacerlo". Se nos fue un gran cirujano ginecológico al par que excelente "gourmet" y persona.

García Ortiz, Enrique:

De porte elegante, más bien parecía un galán de cine o teatro, que un brillante cirujano del corazón (al fin y al cabo, el corazón lo presidía todo): Comenzó siendo un buen cardiólogo clínico, para finalizar como un auténtico pionero de la cirugía cardiovascular española.

Fue Director Médico del Hospital Central de la Cruz Roja y Jefe del Servicio de Cirugía cardiovascular del mismo, a

donde invitó a su amigo **Cristian Barnard** (el primer cirujano que trasplantó un corazón en el mundo), a dar alguna conferencia e intervenir en los Quirófanos. Formó parte del Tribunal de Oposición que, finalmente, me concedió la plaza de Jefatura del Servicio de Obstetricia y ginecología de dicho Hospital. Tras su jubilación, acudía a mi consulta acompañando a **Elisa**, su adorada mujer (y media naranja, sin hijos), apoyado en un bastón y, aunque no con decrepitud, si alejada su arrogante figura de lo que fué.

La muerte de Elisa aceleró la suya, que le propició acercarse a ella, como era su gran deseo. Gran médico, gran persona, gran amigo. Los muchos discípulos que formó, se quedaron huérfanos de su magisterio. Yo sólo puedo ofrecerle hoy mi sentido recuerdo, con estas líneas.

Gómez Cornejo, Santos:

No fue un “médico famoso” para la Historia, pero para mí, uno de los “Médicos Generales” que más importante huella dejaron en mi niñez y juventud: el entrañable “**Don Santos**”.

Era el clásico prototipo del denominado “Médico de cabecera” de la época de los pasados 50 que, cuando nos visitaba en casa para tapar algún agujero de mala salud de algún miembro de la familia, aprovechaba para tomarse un cafelito y un bollo casero de los que hacía mi abuela, y así retomar fuerzas y continuar la “hoja de ruta” asistencial domiciliaria. Excelente profesional; educado y afable, se integraba de corazón en las familias cuya salud velaba. Inteligente y enormemente trabajador y responsable, ponía esas virtudes en su filosofía aplicada a la atención médica urbana.

Soltero y sin hijos, la fuente de ausencia de cariño la depositaba en sus enfermos. Se levantaba todos los días a las 7 de la mañana para repasar el historial clínico de los pacientes que debía ver a lo largo del día. A esa hora, un 14 de febrero del año 1947, me acerqué a su casa a que me firmara el Certificado de Defunción de mi madre, fallecida horas antes. Gómez Cornejo estaba profundamente afectado con su muerte aunque tranquilo por haber hecho todo lo posible por paliar las secuelas del terrible cáncer de estómago, a las que la cirugía practicada por el **Dr. Zumel**, tampoco lo pudo conseguir. Don Santos, tras estampar su rúbrica en el certificado me dijo: “Cuando seas médico y tengas que poner tu firma en un Certificado como éste, se te romperá el corazón como a mí. Una mujer como tu madre, aunque fuera tan fuerte, no debería haberse muerto, y menos con 46 años. Son equivocaciones de la naturaleza”.

Aquel santo varón no vivía solo; vivía en “pareja... de hermanos”; una estupenda y cariñosa hermana que le quería, ejerciendo con él funciones tutelares de cuidadora, madre y amiga; nn binomio familiar con la más alta compenetración. Un malhadado domingo, Don Santos salió al balcón de su casa de la calle de Lagasca, a despedir a su hermana que iba a visitar a una amiga. Al cruzar la calle se dijeron adiós gestualmente con la mano y, en ese fatídico momento, un coche la arrolló y la mató. Desde ese instante el Dr. Gómez Cornejo supo de verdad lo que era la soledad.

Cuando de niños, los chicos jugábamos a los “médicos” y a los “militares”, la mayoría quería ser Napoleón o el general Moscardó. Yo prefería ser “Don Santos” cuando fuera mayor...

Ya ejerciendo como joven ginecólogo, tuve el honor de tratar en mi consulta a más de una enferma enviada por el Dr. Gómez Cornejo. Una de ellas me confesó: “Don Santos me ha dicho que tenga confianza en usted; que él le conoce desde hace muchos años, cuando le ponía cataplasmas de linaza para curar sus catarros y que la semana pasada atendió el parto a una sobrina suya y todo salió muy bien”, Medité seriamente aquella benevolente propaganda hacía mí de un médico mayor y sabio como el Dr. Gómez Cornejo. Pensé que quien me recomendaba a aquella mujer, no era Don Santos. Era un verdadero “santo”. Pensé y comprendí también, que para ser un buen médico, no sólo había que saber Medicina, también había que saber ser una persona como mí siempre recordado “Don Santos”.

González Merlo, Jesús:

Una gran figura de la Ginecología española a quien conocí en 1945 cuando comenzábamos a estudiar la Carrera de Medicina en el viejo “San Carlos”. Durante el transcurso de la misma convivimos con firme amistad los seis años que duró la Licenciatura, manteniendo esa estupenda convivencia hasta el día de hoy (febrero 2016). ¡Contemplamos 70 años de nuestra vida!

González Merlo fue un magnífico estudiante pero, en aquellos tiempos no trasuntaba la brillantez de que se adornaría al llegar al Profesorado. Se formó junto a su Maestro el Profesor **Botella LLusiá**, que le distinguió como uno de sus discípulos predilectos en la Cátedra, en la vieja Maternidad de Mesón de Paredes y, posteriormente, en la misma Maternidad trasladada al complejo sanitario Gregorio Marañón. Le incitó a perfeccionarse en el extranjero enviándole a Alemania para que profundizara con Hinselman en las técnicas diagnósticas de Colposcopia.

En la escalera de su evolución profesional fue escalando peldaños: Alumno interno, Médico interno, Jefe Clínico, Profesor Adjunto y, finalmente, Catedrático de la Universidad de Barcelona, ciudad que lo adoptó científicamente y lo “catalanizó” con su propia anuencia y agrado hasta convertirlo en un barcelonés del más alto rango médico. Así me lo confesó en distintas ocasiones: “Aquí he logrado mis metas más soñadas. Mi mujer y mis hijos, aunque madrileños de nacimiento, se sienten catalanes adoptivos y yo también me he integrado con ellos; me quieren y me respetan ¿qué más puedo pedir? Si Dios no lo remedia, en esta tierra de adopción acabaré mi vida”.

El Profesor G. Merlo es Académico Numerario de la Real Academia de Medicina de Barcelona y Presidente de honor de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Sigue siendo Catedrático Emérito de la Universidad en la que fue numerario.

A sus muchas publicaciones, gentilmente enviadas y dedicadas cordialmente, les hice el pertinente comentario en la Sección Crítica de Libros de la Revista Toko-Ginecología Práctica... La última fue la 5ª edición del libro OSTETRICIA, en el 2006, escrita en colaboración con importantes discípulos suyos, los Profesores **Laila Vicens**, **Fabre González** y **E. González Bosquet**, su hijo mayor y excelente continuador de su Obra. ¿Qué bueno es que el hilo profesional empiece en uno pero no acabe en uno, sino que continúe en lo que los cursis denominan “depositarios de genes”.

La última vez que le vi fué en Madrid, en el entierro de nuestro común Maestro el Profesor Botella. Superando sus problemas físicos se vino para estar presente en el Sepelio. En sus ojos pude adivinar lágrimas ocultas. Eran el llanto silencioso del hijo que pierde al padre. Nos fundimos en un apretado abrazo empapado de recuerdos del pasado y seguidamente regresó a su definitiva casa de Barcelona.

El pueblo manchego que lo vio nacer le nombró hace algunos años hijo adoptivo y tituló con su nombre a una de sus plazas. Yo no pierdo la esperanza de que la Municipalidad de Barcelona acabe dando su nombre a alguna calle cercana al Hospital Clinic en recuerdo al ilustre hijo de adopción que dió afecto y prestigio a la Ciudad Condal durante largos años de su vida profesional.

Seguí paso a paso todos sus éxitos profesionales y me consta que a él, le sucedió algo parecido con las “luces” de mi vida, apenándole las “sombras” que también las hubo. Jesús fue un gran científico, una gran persona y mi incondicional amigo (rehusó presentarse a la Plaza de Jefe del Servicio del Hospital Universitario de la Cruz Roja, para no tener que competir conmigo y eso solo lo hace un verdadero amigo).

La distancia geográfica entre Barcelona y Madrid no ha quebrado un ápice nuestra amistad, que permanece inalterable. Jesús y yo nos queremos y nos respetamos. Que eso ocurra cuando ambos tenemos la friolera de 90 años, es todo un record que merece la pena reseñarse.

Hernando Ortega, Teófilo

Hombre bondadoso, campechano, ocurrente, simpático, irónico, sabio, y modesto. Uno de los grandes maestros de la Medicina Española. En alguna de mis conferencias, en las que me honró con su presencia, participaba al final con acertadas sugerencias, sin minimizar al conferenciante. Era su bondadoso estilo humano de comportamiento académico.

Por su Categoría y respeto, todos los que nos dirigíamos a él, le poníamos el “Don” precediendo a su nombre, omitiendo el apellido. Era simplemente “**Don Teófilo**”, en un espontáneo ejercicio de aclamación a su persona. En su natural modestia, aceptaba gustoso ser más aprendiz que maestro. Aprendiz fue de Cajal (que murió en sus brazos). Maestro de Marañón y Jiménez Díaz, que le trataron como médicos y le acompañaron como discípulos y amigos en el tránsito final.

Jiménez Díaz, Carlos:

Piedra angular de la Ciencia Médica española. En su Cabeza, presta al estudio y la investigación, bullía toda la Medicina en sus diferentes ramas en las que, en todas o casi en todas, era maestro.

Hizo ESCUELA de gran categoría y, de su Cátedra, salieron muchos y brillantes catedráticos que se esparcieron por todo España. En Madrid creó la prestigiosa Fundación que lleva su nombre, referente importante de la Ciencia Médica Española.

De estrato social modesto, llegó a ser el Catedrático de Medicina más joven de España, con tan solo 23 años. No tuve el honor de ser alumno suyo, pero siempre me consideré discípulo de sus enseñanzas. Fue juzgador del Tribunal de mi Tesina de Licenciatura.

En todos los eventos médicos en que coincidimos –algunos de ellos por su especial invitación- me brindó apoyo, comprensión y amistad. Los dos, con las naturales diferencias de fechas, estudiamos el bachillerato en el Centro de Instrucción Comercial de Madrid, Institución que ambos siempre recordamos con cariño.

Con esfuerzo y gran voluntad, supo vencer toda clase de problemas que rodeaban su magna figura. Lo único que no pudo vencer fue su fuerte adicción al tabaco (intentó descubrir, sin fortuna, algún factor positivo de la nicotina, según confesión propia). El tabaco pudo con él destrozando sus coronarias (en autodiagnóstico). Murió en un pasillo de su amada Clínica de la Concepción (nombre que puso a su Fundación como homenaje a Conchita, su querida e importante esposa y compañera de amores y afanes), parafraseando el título cinematográfico: no “con las botas puestas”, “sino con el pitillo en la boca”, deambulando por los pasillos de su propia Institución en visita a sus enfermos.

No tuvo hijos biológicos, pero todos los médicos españoles, nos sentimos orgullosamente hijos adoptivos suyos, respetándole como "padre de la medicina".

Junceda Avello, Enrique:

Uno de los más prestigiosos y completos Ginecólogos Asturianos del pasado siglo XX, desarrollando su vida personal, familiar y de trabajo profesional en la ciudad de Oviedo.

Se formó en Valladolid en la Cátedra que regentaba su maestro y amigo el **Profesor César Fernández Ruiz** del que aprendió, no sólo saberes científicos, sino también saberes Humanísticos de los que Fernández Ruiz era fuente generosa y referente ideal para muchos de los que pretendíamos imitarle.

En su plenitud de vida y trabajo fue Profesor Titular y Jefe de Servicio del Hospital Central Universitario de Asturias, Maternólogo del Estado miembro de la Sociedad Española de Médicos Escritores y de la Academia de Medicina del Principado de Asturias.

Conferenciante empático con el auditorio, fue autor de artículos, ensayos, ponencias y libros. Entre sus obras Ginecológicas merece reseñarse “Diagnóstico y tratamiento en Obstetricia y Ginecología”, que sus alumnos utilizaban como Libro de Texto. Y el excelente libro monográfico sobre “Cáncer de mama” en cuya portada figura el óleo de Rembrandt titulado por el autor: “Mujer con cáncer de mama”, un auténtico hallazgo pictórico que Junceda exhumó del nulo conocimiento que se tenía del mismo.

Dentro del campo humanístico existen dos publicaciones que merecen ser recordadas por su intrínseca importancia. “Ginecología y vida íntima de la Reinas de España, desde Isabel la Católica a las de la Casa de Borbón” (dos tomos en los que hemos bebido todos los interesados en Historias ginecológicas y Casas Reales). El otro se titulaba “El saber ginecológico del Padre Feijoo, así como las enfermedades anatómicas, sexológicas, genéticas e incluso teratológicas”. Todas ellas poco conocidas por la mayoría de los lectores cultos. Las mismas que en 1954 merecieron la atención y comentario del propio Marañón en su Opúsculo “Las ideas biológicas del Padre Feijoo”.

Nuestra amistad surgió paradójicamente, de una controversia epistolar entre ambos, sobre un trabajo mío publicado en una importante Revista de la especialidad: “Un grave caso de vólvulo anexial y abdomen agudo” en el que cometí la torpeza de no citar en la bibliografía otro caso suyo parecido y también publicado. Subsanado el error y pedido perdón

al enojado colega, aquella circunstancia propició una fraternal amistad entre nosotros y nuestras esposas, hasta que su muerte nos la cortó. Una muerte trágica que presencié “Pirucha”, su encantadora mujer cuando Enrique, en el quicio de su puerta se despedía de ella para ir al Hospital, desplomándose súbitamente a causa de un derrame cerebral en plena y pujante madurez de su vida.

Fue para mí, más “amigo que ginecólogo” que “ginecólogo amigo”, porque la Amistad siempre tuvo prioridad por encima de las relaciones profesionales y en ese recuerdo le sigo teniendo presente y admirándole.

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D todos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). **Excipientes con efecto conocido:** Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dl. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol. • Osteodistrofia renal: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal. • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Via oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. - Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalcemia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). - Litiasis calcáica. - Hipervitaminosis D. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** - Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio. - Insuficiencia hepática o biliar. En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. - Insuficiencia renal: Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con insuficiencia renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. - Insuficiencia cardíaca: Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitales, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. - Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxiolisa va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. - Cálculos renales: Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. - En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. - Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. - Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. - El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. - Interferencias con pruebas analíticas: Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesteroil: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesteroil sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir colecalciferol desde su precursor 7-desidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyen la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - Fenitoína, fenobarbital, primidona y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - Glucósidos cardíacos: El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. - Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - Parafina y aceite mineral: Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - Diuréticos tiazídicos: La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. - Algunos antibióticos, como la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol, pueden aumentar la absorción de calcio. - Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio: Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - Verapamilo: Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginoso, por antagonismo de sus acciones. - Vitamina D: Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. - Suplementos de calcio: Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - Corticosteroides: contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas durante el embarazo. **Lactancia.** El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, hipercalcemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. **Trastornos cardíacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progresa se puede producir anorexia. **Trastornos hepatobiliares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** Síntomas: La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos periodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hipofosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotensión (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retraso del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesteroil y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodilísis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. Mecanismo de acción. La vitamina D tiene dos formas principales: D₂ (ergocalciferol) y D₃ (colecalciferol). La vitamina D₃ se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D₂ debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa: el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos diana (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. **Efectos farmacodinámicos.** La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. En las glándulas paratiroideas: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea. **5.2 Propiedades farmacocinéticas.** Absorción. El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 75-80%. **Distribución.** El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (62,5 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y muscular por periodos prolongados. La presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante dado que los dosis se debe determinar de forma individual en función de los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio y estos niveles se deben controlar a lo largo del tratamiento. **Eliminación.** El calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro. Triglicéridos de cadena media. Gelatina. Glicerina vegetal. Sorbitol (70%) (E-420). Dióxido de titanio (E-171). Colorante amarillo anaranjado (E-110). Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blister de Al-Al o en blister de PVC/PVDC-Al. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia). **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 Euros (PVP IVA).

FICHA TÉCNICA. 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Setlona 0,120 mg/0,015 mg cada 24 horas, sistema de liberación vaginal EFG **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Setlona contiene 11,0 mg de etonogestrel y 3,474 mg de etinilestradiol. El anillo libera etonogestrel y etinilestradiol con un promedio de 0,120 mg y 0,015 mg respectivamente cada 24 horas, durante un periodo de 3 semanas. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Sistema de liberación vaginal. Setlona es un anillo flexible, transparente, incoloro a casi incoloro con un diámetro exterior de 54 mm y un diámetro de sección de 4 mm. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Anticoncepción. Setlona está indicado para mujeres en edad fértil. La eficacia y seguridad se ha establecido en mujeres entre 18 y 40 años de edad. La decisión de prescribir Setlona debe tener en cuenta los factores de riesgo actuales de cada mujer en particular, concretamente los de tromboembolismo venoso (TEV), y cómo se compara el riesgo de TEV con Setlona con el de otros anticonceptivos hormonales combinados (AHCs) (ver secciones 4.3 y 4.4). **4.2 Posología y forma de administración Posología** Para alcanzar la efectividad anticonceptiva, Setlona debe ser usado como se indica a continuación en las instrucciones (ver "Cómo usar Setlona" y "Primer uso de Setlona"). **Población pediátrica** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Setlona en adolescentes menores de 18 años. **Forma de administración CÓMO USAR SETLONA** Setlona puede ser insertado en la vagina por la misma mujer. El médico le informará sobre la forma de insertar y extraer Setlona. Para la inserción, la mujer debe escoger la posición que sea más cómoda para ella, por ejemplo de pie con una pierna levantada, en cuclillas, o echada. Debe comprimir el anillo de Setlona e insertarlo en la vagina hasta que lo sienta cómodo. La posición exacta de Setlona en la vagina no es crítica en cuanto al efecto anticonceptivo del anillo (ver Figuras 1-4). Una vez insertado Setlona (ver "Primer uso de Setlona") se deja en la vagina durante 3 semanas seguidas. Es recomendable que la mujer adquiera el hábito de verificar regularmente la presencia de Setlona en la vagina (por ejemplo, antes y después de las relaciones sexuales). Si Setlona se expulsa accidentalmente, la mujer debe seguir las instrucciones de la sección 4.2 "Recomendaciones en caso de que el anillo esté temporalmente fuera de la vagina" (para más información, ver sección 4.4, "Expulsión"). Setlona debe extraerse después de 3 semanas de uso, en el mismo día de la semana en que fue insertado. Después de una semana de descanso se inserta un nuevo anillo (por ejemplo, si Setlona se inserta en un miércoles aproximadamente a las 22.00 h, el anillo debe extraerse también en miércoles 3 semanas más tarde, aproximadamente a las 22.00 h. El miércoles siguiente se insertará un nuevo anillo). Setlona puede retirarse tirando del anillo con el dedo índice o sujetándolo entre el índice y el dedo medio y extrayéndolo a continuación (figura 5). El anillo usado debe introducirse en su sobre (mantenerlo fuera del alcance de los niños y animales) y deshacerse de él tal como se describe en la sección 6.6. El sangrado por privación normalmente se inicia 2-3 días después de la extracción de Setlona y puede no haber finalizado completamente en el momento de insertar el siguiente anillo.

Figura 1



Extraer Setlona del sobre

Figura 2



Comprimir el anillo

Figura 3



Escoger una postura que resulte cómoda para la mujer

Figura 4A



Insertar el anillo en la vagina con una mano (Figura 4A), si es necesario separar los labios con la otra. Empujar el anillo al interior de la vagina hasta que se sienta cómodo (Figura 4B). El anillo se deja insertado durante 3 semanas (Figura 4C)

Figura 4B



Figura 4C



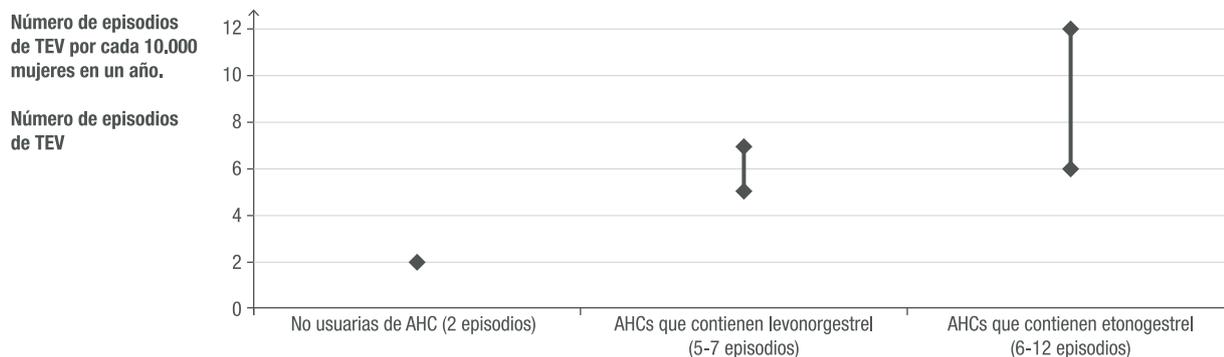
Figura 5



Setlona puede retirarse tirando del anillo con el dedo índice o sujetándolo entre el índice y el dedo medio y extrayéndolo a continuación.

PRIMER USO DE SETLONA Sin tratamiento anticonceptivo hormonal anterior en el ciclo precedente: Setlona tiene que insertarse el primer día del ciclo natural de la mujer (es decir, el primer día de su menstruación). Es posible iniciar el uso en los días 2-5, pero durante el primer ciclo se recomienda un método de barrera adicional durante los primeros 7 días de uso de Setlona. **Cambio desde otro anticonceptivo hormonal combinado:** La mujer debe insertarse Setlona como tarde al día siguiente después del periodo de descanso usual, ya sea sin la toma de comprimidos, sin aplicación de los parches o del intervalo de comprimidos placebo de su anticonceptivo hormonal combinado anterior. Si la mujer ha estado utilizando un método de anticoncepción de forma continua y correcta, y si tiene la certeza razonable de que no está embarazada, podría cambiar desde su anticonceptivo hormonal combinado anterior cualquier día del ciclo. El tiempo sin hormonas del método de anticoncepción anterior nunca debe alargarse más allá de la duración recomendada. **Cambio a partir de un método con progestágeno solo (píldora, implante o inyección) o a partir de un Sistema de Liberación Intrauterino [SLI] con progestágeno.** La mujer puede cambiar cualquier día en el caso de la píldora con progestágeno solo (a partir de un implante o de un SLI, el mismo día de su extracción y de un inyectable, el día en que se debe aplicar la siguiente inyección). En todos estos casos, debe utilizar un método de barrera complementario durante los primeros 7 días de uso de Setlona. **Después de un aborto en el primer trimestre del embarazo:** La mujer puede empezar inmediatamente. En este caso, no necesita tomar medidas anticonceptivas complementarias. Si se considera que no es deseable anticoncepción inmediata, la mujer deberá seguir las recomendaciones en la sección de "Sin tratamiento anticonceptivo hormonal anterior en el ciclo precedente". Mientras tanto, se le debe recomendar que utilice un método anticonceptivo alternativo. **Tras el parto o un aborto en el segundo trimestre del embarazo:** En caso de mujeres en periodo de lactancia, ver sección 4.6. Debe aconsejarse a la mujer que empiece durante la cuarta semana después del parto o de un aborto en el segundo trimestre del embarazo. Si empieza después, debe recomendarse a la mujer que utilice un método de barrera complementario durante los primeros 7 días de uso de Setlona. Sin embargo, si ya ha tenido relaciones sexuales, debe descartarse un embarazo antes de que empiece a usar Setlona o bien la mujer tendrá que esperar hasta su primera menstruación. **DESVIACIONES DEL RÉGIMEN RECOMENDADO** Si la mujer se desvía del régimen recomendado puede reducirse la eficacia anticonceptiva y el control del ciclo. Para evitar que se pierda la eficacia anticonceptiva en caso de desviación, pueden darse las siguientes recomendaciones: **Recomendaciones en caso de que se alargue el intervalo de descanso sin anillo.** La mujer debe insertarse un nuevo anillo tan pronto como lo recuerde y utilizar un método de barrera complementario tal como un preservativo durante los 7 días siguientes. Si ha tenido relaciones sexuales durante el intervalo de descanso debe considerarse la posibilidad de embarazo. Cuanto más se haya alargado el intervalo sin anillo, mayor es el riesgo de embarazo. **Recomendaciones en caso de que el anillo esté temporalmente fuera de la vagina.** Setlona debe estar en la vagina de forma continua durante 3 semanas. Si el anillo se expulsa accidentalmente, puede lavarse con agua fría o tibia (no caliente) y debe reinsertarse inmediatamente. Si Setlona ha estado fuera de la vagina durante **menos de 3 horas**, no se reduce la eficacia anticonceptiva. La mujer debe volver a insertarse el anillo tan pronto como sea posible, pero en menos de 3 horas. Si Setlona ha estado fuera de la vagina, o se sospecha que ha estado fuera de la vagina **durante la 1ª o 2ª semana durante más de 3 horas**, puede reducirse la eficacia anticonceptiva. La mujer debe volver a insertarse el anillo tan pronto como lo recuerde y utilizar un método de barrera tal como un preservativo hasta que Setlona permanezca en la vagina durante 7 días consecutivos. Cuanto más tiempo haya estado Setlona fuera de la vagina y cuanto más cerca esté esta situación del intervalo sin anillo, mayor es el riesgo de embarazo. Si Setlona ha estado fuera de la vagina, o se sospecha que ha estado fuera de la vagina **durante más de 3 horas durante la 3ª semana** del ciclo de tres semanas, puede reducirse la eficacia anticonceptiva. La mujer debe desechar ese anillo y escoger una de las dos opciones siguientes: 1) Insertarse un nuevo anillo inmediatamente. Nota: insertando un nuevo anillo iniciará un nuevo ciclo de tres semanas. Puede ser que la mujer no experimente un sangrado por privación de su ciclo anterior. Sin embargo, puede producirse sangrado intermenstrual o manchado. 2) Esperar al sangrado por privación e insertarse un nuevo anillo antes de que transcurran 7 días (7x24 horas) desde el momento en que el anillo anterior se extrajo o se expulsó. Nota: esta opción solo debe escogerse si el anillo se ha utilizado continuamente durante los 7 días precedentes. Si Setlona ha estado fuera de la vagina durante un tiempo desconocido, se debe considerar la posibilidad de embarazo. Debe realizarse una prueba de embarazo antes de introducir un nuevo anillo.

• **Recomendaciones en caso de que se alargue el periodo de uso del anillo.** Aunque no sea el régimen recomendado, siempre que Setlona se haya utilizado durante un **máximo de 4 semanas**, la eficacia anticonceptiva todavía es adecuada. La mujer puede mantener la pausa de una semana sin anillo y posteriormente insertarse uno nuevo. Si Setlona se deja en la vagina durante **más de 4 semanas**, puede reducirse la eficacia anticonceptiva y debe excluirse un embarazo antes de insertar un nuevo Setlona. En caso de que la mujer no haya seguido el régimen recomendado y posteriormente no presente un sangrado por privación en el siguiente intervalo sin anillo, debe excluirse un embarazo antes de insertar un nuevo Setlona. **CÓMO RETRASAR O CAMBIAR EL PERIODO** Si en casos excepcionales se necesita **retrasar un periodo**, la mujer puede insertarse un nuevo anillo sin dejar la pausa sin anillo. Este anillo se puede usar hasta 3 semanas más, durante las que la mujer puede experimentar sangrado o manchado. Seguidamente se reanuda el uso habitual de Setlona después del intervalo usual de una semana sin anillo. Para **cambiar** el periodo a otro día de la semana diferente al habitual con el esquema actual, se puede recomendar a la mujer que acorte el siguiente intervalo sin anillo los días que quiera. Cuanto más corto sea el intervalo sin anillo, más alto es el riesgo de que no tenga sangrado por privación y experimente sangrado intermenstrual y manchado durante el uso del siguiente anillo. **4.3 Contraindicaciones** No se deben utilizar AHCs en las siguientes condiciones. El tratamiento se debe interrumpir inmediatamente si aparece cualquiera de estas circunstancias durante el empleo de Setlona. • **Presencia o riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)** -Tromboembolismo venoso: TEV actual (con anticoagulantes) o antecedentes del mismo (p. ej., trombosis venosa profunda [TVP] o embolia pulmonar [PE]). -Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo venoso, como resistencia a la PCA (incluyendo el factor V Leiden), deficiencia de antitrombina III, deficiencia de proteína C, deficiencia de proteína S. -Cirugía mayor con inmovilización prolongada (ver sección 4.4). -Riesgo elevado de tromboembolismo venoso debido a la presencia de varios factores de riesgo (ver sección 4.4). • **Presencia o riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)** -Tromboembolismo arterial: tromboembolismo arterial actual, antecedentes del mismo (p. ej. infarto de miocardio) o afección prodrómica (p. ej. angina de pecho). -Enfermedad cerebrovascular: ictus actual, antecedentes de ictus o afección prodrómica (p. ej. accidente isquémico transitorio, AIT). -Predisposición hereditaria o adquirida conocida al tromboembolismo arterial, tal como hiperhomocisteinemia y anticuerpos antifosfolípidos (anticuerpos anticardiolipina, anticoagulante del lupus). -Antecedentes de migraña con síntomas neurológicos focales. -Riesgo elevado de tromboembolismo arterial debido a múltiples factores de riesgo (ver sección 4.4) o a la presencia de un factor de riesgo grave como: -Diabetes mellitus con síntomas vasculares -Hipertensión grave -Dislipoproteinemia intensa. -Pancreatitis o antecedentes de la misma asociados con hipertrigliceridemia grave. -Existencia o antecedentes de hepatopatía grave, siempre que los parámetros de la función hepática no se hayan normalizado. -Existencia o antecedentes de tumores hepáticos (benignos o malignos). -Existencia o sospecha de neoplasias malignas en órganos genitales o mama si son dependientes de esteroides sexuales. -Hemorragia vaginal sin diagnosticar. -Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Setlona está contraindicado para uso concomitante con otros medicamentos que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y dasabuvir (ver secciones 4.4 y 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** **ADVERTENCIAS** Si alguna de las afecciones o factores de riesgo que se mencionan a continuación está presente, se debe comentar con la mujer la idoneidad de Setlona. Si alguna de estas afecciones o de estos factores de riesgo se agrava o aparece por primera vez, se debe aconsejar a la mujer que consulte con su médico para determinar si se debe interrumpir el uso de Setlona. **1. Alteraciones de la circulación** **Riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)** • El uso de cualquier anticonceptivo hormonal combinado (AHC) aumenta el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV), comparado con la no utilización. **Los medicamentos que contienen levonorgestrel, norgestimato o noretisterona se asocian con el riesgo más bajo de TEV. La decisión de utilizar cualquier medicamento diferente del que tiene el menor riesgo de TEV se debe tomar solamente después de comentarlo con la mujer para garantizar que comprende el riesgo de TEV con Setlona, cómo afectan sus actuales factores de riesgo a este riesgo y que su riesgo de TEV es mayor durante el primer año de uso. También existen ciertas evidencias de que el riesgo aumenta cuando se reinicia el AHC después de una interrupción del uso de 4 semanas o más.** • Entre las mujeres que no utilizan un AHC y que no están embarazadas, aproximadamente 2 de cada 10.000 presentarán un TEV en el plazo de un año. No obstante, el riesgo puede ser mucho mayor en cada mujer en particular, en función de sus factores de riesgo subyacentes (ver a continuación). • Se estima que de cada 10.000 mujeres que utilizan un AHC de dosis baja que contiene levonorgestrel, unas 6¹ presentarán un TEV en un año. Se han hallado resultados contradictorios sobre el riesgo de TEV con el anillo que contiene Etonogestrel/ Etinilestradiol en comparación con los AHCs que contienen levonogestrel (con estimaciones del riesgo relativo que oscilan entre ausencia de aumento, RR = 0,96, hasta casi una duplicación, RR = 1,90). Esto corresponde a entre 6 y 12 TEVs en un año de cada 10.000 mujeres que usaron el anillo que contiene Etonogestrel/ Etinilestradiol. • En ambos casos, el número de TEVs por año es inferior al número esperado en mujeres durante el embarazo o en el período de posparto. • El TEV puede ser mortal en el 1-2 % de los casos.



• De forma extremadamente rara, se han notificado casos de trombosis en otros vasos sanguíneos, p. ej., en venas y arterias hepáticas, mesentéricas, renales o retinianas, en usuarias de AHCs. **Factores de riesgo de TEV.** El riesgo de complicaciones tromboembólicas venosas en usuarias de AHCs puede aumentar sustancialmente en una mujer con factores de riesgo adicionales, en particular si existen varios factores de riesgo (ver tabla). Setlona está contraindicado si una mujer tiene varios factores de riesgo que le ponen en una situación de alto riesgo de trombosis venosa (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total de TEV. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3). **Factor de riesgo:** Obesidad (índice de masa corporal [IMC] superior a 30 kg/m²) **Comentario:** El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante considerar si existen también otros factores de riesgo; **Factor de riesgo:** Inmovilización prolongada, cirugía mayor, cualquier intervención quirúrgica de las piernas o pelvis, neurocirugía o traumatismo importante. Nota: la inmovilización temporal, incluyendo los viajes en avión de más de 4 horas también puede ser un factor de riesgo de TEV, particularmente en mujeres con otros factores de riesgo **Comentario:** En estas circunstancias es aconsejable interrumpir el uso del parche/comprimido/anillo (en caso de intervención quirúrgica programada, al menos con cuatro semanas de antelación) y no reanudar hasta dos semanas después de que se recupere completamente la movilidad. Se debe utilizar otro método anticonceptivo para evitar un embarazo involuntario. Se debe considerar un tratamiento antitrombótico si no se ha interrumpido con antelación el uso de Setlona; **Factor de riesgo:** Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo venoso en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. antes de los 50 años) **Comentario:** Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer se debe derivar a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC; **Factor de riesgo:** Otras enfermedades asociadas al TEV **Comentario:** Cáncer, lupus eritematoso sistémico, síndrome urémico hemolítico, enfermedad intestinal inflamatoria crónica (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa) y anemia de células falciformes; **Factor de riesgo:** Aumento de la edad **Comentario:** En especial por encima de los 35 años. • No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas y la tromboflebitis superficial en la aparición o progresión de la trombosis venosa. • Es preciso tener en cuenta el aumento del riesgo de tromboembolismo en el embarazo, y en particular en el período de 6 semanas del puerperio (para obtener información sobre “Embarazo y lactancia”, ver sección 4.6). **Síntomas de TEV (trombosis venosa profunda y embolia pulmonar)** En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC. Los síntomas de trombosis venosa profunda (TVP) pueden incluir: -hinchazón unilateral de la pierna y/o pie o a lo largo de una vena de la pierna; -dolor o sensibilidad en la pierna, que tal vez se advierta solo al ponerse de pie o al caminar; -Aumento de la temperatura en la pierna afectada; enrojecimiento o decoloración de la piel de la pierna. Los síntomas de embolia pulmonar (EP) pueden incluir: -aparición repentina de falta de aliento o respiración rápida injustificada; -tos repentina que puede estar asociada a hemoptisis; -dolor torácico agudo; -aturdimiento intenso o mareo; -latidos cardíacos acelerados o irregulares. Algunos de estos síntomas (p. ej. falta de aliento, tos) son inespecíficos y se pueden confundir con acontecimientos más frecuentes o menos graves (p. ej. infecciones del tracto respiratorio). Otros signos de oclusión vascular pueden incluir: dolor repentino, hinchazón y ligera coloración azul de una extremidad. Si la oclusión se produce en el ojo, los síntomas pueden variar desde visión borrosa indolora, que puede evolucionar hasta pérdida de la visión. A veces la pérdida de la visión se puede producir casi de inmediato. **Riesgo de tromboembolismo arterial (TEA)** Estudios epidemiológicos han asociado el uso de los AHCs con un aumento del riesgo de tromboembolismo arterial (infarto de miocardio) o de accidente cerebrovascular (p. ej. accidente isquémico transitorio, ictus). Los episodios tromboembólicos arteriales pueden ser mortales. **Factores de riesgo de TEA** El riesgo de que se produzcan complicaciones tromboembólicas arteriales o un accidente cerebrovascular en usuarias de AHCs aumenta en mujeres con factores de riesgo (ver tabla). Setlona está contraindicado si una mujer presenta varios factores de riesgo de TEA o uno grave que la ponen en una situación de alto riesgo de trombosis arterial (ver sección 4.3). Si una mujer tiene más de un factor de riesgo, es posible que el aumento del riesgo sea mayor que la suma de los factores individuales; en este caso se debe tener en cuenta su riesgo total. Si se considera que la relación beneficio/riesgo es negativa, no se debe prescribir un AHC (ver sección 4.3). **Factor de riesgo:** Aumento de la edad **Comentario:** En especial por encima de los 35 años; **Factor de riesgo:** Tabaquismo **Comentario:** Se debe aconsejar a las mujeres que no fumen si desean

1. Punto medio del intervalo de 5-7 por cada 10.000 mujeres-año (MA), basado en un riesgo relativo para los AHCs que contienen levonorgestrel frente a la no utilización de aproximadamente 2,3 a 3,6.

utilizar un AHC. Se debe aconsejar encarecidamente a las mujeres de más de 35 años que continúan fumando que utilicen un método anticonceptivo diferente; **Factor de riesgo:** Hipertensión arterial; **Factor de riesgo:** Obesidad (índice de masa corporal superior a 30 kg/m²) **Comentario:** El riesgo aumenta de forma sustancial con el aumento del IMC. Especialmente importante en mujeres con factores de riesgo adicionales; **Factor de riesgo:** Antecedentes familiares positivos (algún caso de tromboembolismo arterial en un hermano o en un progenitor, especialmente a una edad relativamente temprana, p. ej. menos de 50 años) **Comentario:** Si se sospecha que existe una predisposición hereditaria, la mujer debe ser derivada a un especialista antes de tomar la decisión de usar un AHC; **Factor de riesgo:** Migraña **Comentario:** Un aumento de la frecuencia o la intensidad de las migrañas durante el uso de AHCs (que puede ser prodromico de un acontecimiento cerebrovascular) puede motivar su interrupción inmediata; **Factor de riesgo:** Otras enfermedades asociadas a acontecimientos vasculares adversos **Comentario:** Diabetes mellitus, hiperhomocisteinemia, valvulopatía y fibrilación auricular, dislipoproteinemia y lupus eritematoso sistémico. **Síntomas de TEA** En el caso de que se produzcan síntomas, se debe aconsejar a la mujer que busque asistencia médica urgente y que informe al profesional sanitario de que está tomando un AHC. Los síntomas de un accidente cerebrovascular pueden incluir: -entumecimiento o debilidad repentinos de la cara, brazo o pierna, especialmente en un lado del cuerpo; -dificultad repentina para caminar, mareo, pérdida del equilibrio o de la coordinación; -confusión repentina, dificultad para hablar o para comprender; -dificultad repentina de visión en un ojo o en ambos; -cefalea repentina, intensa o prolongada sin causa conocida; -pérdida del conocimiento o desmayo, con o sin convulsiones. Los síntomas temporales sugieren que el episodio es un accidente isquémico transitorio (AIT). Los síntomas de infarto de miocardio (IM) pueden incluir: -dolor, molestias, presión, pesadez, sensación de opresión o plenitud en el tórax, brazo o debajo del esternón; -malestar que irradia a la espalda, la mandíbula, la garganta, el brazo o el estómago; -sensación de plenitud, indigestión o ahogo; -sudoración, náuseas, vómitos o mareo; -debilidad extrema, ansiedad o falta de aliento; -latidos cardíacos acelerados e irregulares. •En caso de sospecha o confirmación de TEV o de TEA, se suspenderá el anticonceptivo hormonal combinado. Deberá instaurarse anticoncepción adecuada a causa de la teratogenicidad de la terapia anticoagulante (cumarinas). **2. Tumores** •Estudios epidemiológicos indican que el uso a largo plazo de anticonceptivos orales supone un factor de riesgo de desarrollo de cáncer del cuello uterino en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, todavía es incierto el grado en que estos resultados son atribuibles a factores de confusión (por ejemplo, diferencias en el número de parejas sexuales o el uso de anticonceptivos de barrera). No hay datos epidemiológicos sobre el riesgo de cáncer del cuello uterino en usuarias de Setlona (ver "Exploración/consulta médica"). •En un metanálisis realizado sobre 54 estudios epidemiológicos se ha observado que existe un ligero incremento del riesgo relativo (RR=1,24) de que se diagnostique cáncer de mama en mujeres que están empleando anticonceptivos orales combinados. Este incremento desaparece gradualmente durante los 10 años posteriores de haber dejado de emplear anticonceptivos orales combinados. El cáncer de mama es raro entre mujeres de menos de 40 años, por lo que el aumento en el número de cánceres de mama diagnosticados entre mujeres usuarias actuales o recientes de anticonceptivos orales combinados es pequeño en relación con el riesgo global de padecer cáncer de mama. Los cánceres de mama diagnosticados entre usuarias de anticonceptivos orales combinados tienden a ser menos avanzados clínicamente que los cánceres diagnosticados entre las mujeres que no los han empleado nunca. El incremento de riesgo observado puede ser debido a un diagnóstico más precoz de cáncer de mama entre las usuarias de anticonceptivos orales combinados, al efecto biológico de los anticonceptivos orales, o a una combinación de ambos factores. •En casos raros se han observado tumores hepáticos benignos y aún más raramente malignos en usuarias de anticonceptivos orales combinados. En casos aislados, estos tumores han originado hemorragia intra-abdominal que supone una amenaza para la vida. Por tanto, si en usuarias de Setlona se presentase dolor epigástrico intenso, aumento del tamaño hepático o signos de hemorragia intra-abdominal, el diagnóstico diferencial debe contemplar la posibilidad de la existencia de un tumor hepático. **3. Alanina aminotransferasa elevada** •Durante los ensayos clínicos en pacientes tratados por infecciones de virus de la hepatitis C (VHC) con medicamentos que contienen ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones significativas de más de 5 veces el límite superior de alanina aminotransferasa, más frecuentes en mujeres que utilizaban medicamentos con etinilestradiol combinado, como en los anticonceptivos hormonales combinados (AHC) (ver secciones 4.3 y 4.5). **4. Otras patologías** •En las mujeres con hipertrigliceridemia o antecedentes familiares de la misma puede existir un aumento del riesgo de padecer pancreatitis durante el empleo de anticonceptivos hormonales. •Durante el empleo de anticonceptivos hormonales se ha observado que muchas usuarias presentan pequeños aumentos de la tensión arterial, aunque raramente son clínicamente relevantes. No se ha establecido una relación definitiva entre el empleo de anticonceptivos hormonales y el desarrollo de hipertensión arterial clínica. Sin embargo, si durante el empleo de Setlona se desarrolla hipertensión clínicamente relevante, es prudente que el médico recomiende suspender el uso del anillo y tratar la hipertensión. Cuando se considere apropiado, se puede reanudar el empleo de Setlona si se consiguen valores de tensión arterial normales con el tratamiento antihipertensivo. Los siguientes procesos pueden aparecer o agravarse en el curso del embarazo y durante el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de que exista una asociación con su uso no es concluyente: ictericia y/o prurito por colestasis; formación de cálculos biliares; porfiria; lupus eritematoso sistémico; síndrome urémico hemolítico; corea de Sydenham; herpes gestacional; pérdida de audición por otosclerosis; angioedema (hereditario). •Las alteraciones agudas o crónicas de la función hepática pueden requerir la interrupción del empleo de Setlona hasta que los marcadores de la función hepática se normalicen. La reaparición de una ictericia colestática y/o prurito relacionados con colestasis que se presentaron por primera vez durante un embarazo o coincidiendo con el empleo previo de esteroides sexuales, requiere la suspensión del anillo. •Aunque los estrógenos y progestágenos pueden alterar la resistencia periférica a la insulina y la tolerancia a la glucosa, no existe evidencia de que sea necesario alterar el régimen terapéutico de las mujeres diabéticas que emplean anticoncepción hormonal. No obstante, estas mujeres requieren una cuidadosa supervisión médica durante el empleo de Setlona, especialmente durante los primeros meses de uso. •Se ha notificado la primera aparición o agravamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa con el empleo de anticonceptivos hormonales, pero la evidencia de una asociación con su uso no es concluyente. •Ocasionalmente, se puede presentar cloasma sobre todo en las mujeres con antecedentes de cloasma gravídico. Las mujeres con tendencia a presentar cloasma deben evitar la exposición al sol o a las radiaciones ultravioleta mientras estén empleando Setlona. •En los siguientes casos, puede ocurrir que la mujer no se pueda insertar Setlona correctamente o que expulse el anillo: prolapso uterino, cistocele y/o proctocele, estreñimiento crónico o grave. En casos muy raros, se ha notificado que Setlona ha sido insertado de forma inadvertida en la uretra, posiblemente alcanzando la vejiga. Por ello, se debe tener en cuenta en diagnósticos diferenciales, la posibilidad de una colocación incorrecta cuando hay síntomas de cistitis. •Durante el uso de Setlona, la mujer puede experimentar ocasionalmente vaginitis. No hay indicios de que la eficacia de Setlona se vea afectada por el tratamiento de la vaginitis o a la inversa (ver sección 4.5). •En raras ocasiones, se han notificado casos de adhesión del anillo al tejido vaginal, siendo necesaria la intervención de un profesional sanitario para su extracción. **EXPLORACIÓN/CONSULTA MÉDICA** Antes de iniciar o reanudar el tratamiento con Setlona, se debe realizar una anamnesis completa (incluidos los antecedentes familiares) y descartar un posible embarazo. Se debe medir la tensión arterial y realizar una exploración física, guiada por las contraindicaciones (ver sección 4.3) y por las advertencias (ver sección 4.4). Es importante dirigir la atención de la mujer hacia la información sobre la trombosis venosa y arterial, incluido el riesgo de Setlona en comparación con otros AHCs, los síntomas de TEV y TEA, los factores de riesgo conocidos y qué debe hacer en caso de una sospecha de trombosis. También se debe indicar a la mujer que lea cuidadosamente el prospecto y siga las instrucciones allí descritas. La frecuencia y la naturaleza de las exploraciones deben basarse en las directrices clínicas establecidas y se adaptarán a cada mujer en particular. Debe advertirse a las mujeres que los anticonceptivos hormonales no protegen frente a la infección por el VIH (SIDA) ni frente a otras enfermedades de transmisión sexual. **REDUCCIÓN DE LA EFICACIA** La eficacia de Setlona puede reducirse en caso de falta de cumplimiento (sección 4.2) o cuando se utilizan medicaciones concomitantes que disminuyen la concentración plasmática de etinilestradiol y/o etonogestrel (sección 4.5). **REDUCCIÓN DEL CONTROL DEL CICLO** Durante el uso de Setlona puede ocurrir que la usuaria presente sangrado irregular (manchado o sangrado intermenstrual). Si se producen irregularidades del sangrado después de ciclos regulares previos y si Setlona se ha utilizado siguiendo el régimen recomendado, deben considerarse causas no hormonales y está indicado aplicar medidas diagnósticas adecuadas para descartar una enfermedad maligna o un embarazo. Estas pueden incluir la realización de un legrado. En algunas mujeres puede no presentarse el sangrado por privación durante el intervalo sin anillo. Si se ha usado Setlona según las instrucciones de la sección 4.2, es improbable que la usuaria esté embarazada. Sin embargo, si Setlona no se ha usado siguiendo estas instrucciones antes de producirse la primera falta, o si se han producido dos faltas seguidas, se debe descartar la existencia de embarazo antes de continuar con el empleo de Setlona. **EXPOSICIÓN DEL VARÓN AL ETINILESTRADIOL Y ETONOGESTREL** El alcance y posibles efectos farmacológicos de la exposición de la pareja sexual masculina al etinilestradiol y etonogestrel por medio de la absorción a través del pene no han sido estudiados. **ANILLOS ROTOS** En muy raras ocasiones se ha notificado que el anillo de Setlona se rompe durante su uso (ver sección 4.5). Se recomienda a la mujer la extracción del anillo defectuoso y la reinserción de un nuevo anillo tan pronto como sea posible y además usar un método barrera como un preservativo durante los 7 días siguientes. Debe considerarse la posibilidad de embarazo y la usuaria debe contactar con su médico. **EXPULSIÓN** Se ha notificado que Setlona puede ser expulsado, por ejemplo si el anillo no ha sido insertado correctamente, al extraer un tampón, durante las relaciones sexuales, o en casos de estreñimiento grave o crónico. Una expulsión prolongada puede inducir un fallo del anticonceptivo y/o sangrado intermenstrual. Por ello, para garantizar la eficacia, debe recomendarse a la mujer que verifique regularmente la presencia de Setlona (por ejemplo, antes y después de mantener relaciones sexuales). Si se expulsa Setlona accidentalmente y permanece fuera de la vagina **durante menos de 3 horas**, la eficacia anticonceptiva no se ve reducida. La mujer debe lavar el anillo con agua fría o tibia (no caliente) e insertarlo tan pronto sea posible, pero como máximo en 3 horas. Si Setlona ha estado fuera de la vagina o se sospecha que ha estado fuera de la vagina **durante más de 3 horas**, la eficacia anticonceptiva puede verse reducida. En este caso, deben seguirse las indicaciones de la sección 4.2, "Recomendaciones en caso de que el anillo esté temporalmente fuera de la vagina". **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS** Nota: se debe consultar la información sobre las medicaciones concomitantes para identificar las interacciones potenciales. **Efectos de otros medicamentos sobre Setlona** Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomas, las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento de las hormonas sexuales y pueden dar lugar a que se presente sangrado intermenstrual y/o fallo del anticonceptivo. **Medidas a tomar** La inducción enzimática ya se puede observar al cabo de unos pocos días de tratamiento. La inducción enzimática máxima se observa generalmente en unas pocas semanas. Tras la suspensión del tratamiento farmacológico, la inducción enzimática puede continuar durante unas 4 semanas. **Tratamiento a corto plazo** Las mujeres tratadas con medicamentos o plantas medicinales que sean inductores enzimáticos deben utilizar temporalmente un método de barrera u otro método anticonceptivo además de Setlona. Nota: Setlona no debe utilizarse junto con un preservativo femenino. El método de barrera debe utilizarse durante todo el tiempo del tratamiento farmacológico concomitante y durante los 28 días siguientes a su suspensión. Si la administración del fármaco concomitante continuara después de las 3 semanas del ciclo con anillo, se debe insertar inmediatamente el siguiente anillo sin dejar el intervalo habitual de descanso sin anillo. **Tratamiento de larga duración** En mujeres en tratamiento de larga duración con principios activos inductores de las enzimas hepáticas, se recomienda usar otro método fiable de anticoncepción no hormonal. **Las siguientes interacciones han sido publicadas en la literatura científica.** **Sustancias que aumentan el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados** Pueden producirse interacciones con medicamentos o plantas medicinales que induzcan las enzimas microsomas, concreta-

mente las enzimas del citocromo P450 (CYP), las cuales pueden causar un aumento del aclaramiento, reduciendo las concentraciones plasmáticas de las hormonas sexuales, lo que puede disminuir la eficacia de los anticonceptivos hormonales combinados, incluyendo Setlona. Estos medicamentos incluyen fenitoína, fenobarbital, primidona, bosentan, carbamazepina, rifampicina, y posiblemente también oxcarbamazepina, topiramato, felbamato, griseofulvina, algunos inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo ritonavir) e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (por ejemplo efavirenz), y productos que contengan la planta medicinal Hierba de San Juan. **Sustancias con efectos variables sobre el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados** Cuando se administran conjuntamente con anticonceptivos hormonales, muchas de las combinaciones de los inhibidores de la proteasa del VIH (por ejemplo nefinavir) e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa inversa (por ejemplo nevirapina), y/o combinaciones de medicamentos indicados para el tratamiento del virus de la Hepatitis C (VHC) (por ejemplo boceprevir, telaprevir), pueden aumentar o disminuir las concentraciones plasmáticas de los progestágenos, incluyendo etonogestrel, o estrógenos. En algunos casos el efecto neto de estos cambios puede ser clínicamente relevante. **Sustancias que disminuyen el aclaramiento de los anticonceptivos hormonales combinados** La relevancia clínica de las interacciones potenciales con los inhibidores enzimáticos es aún desconocida. La administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (por ejemplo ketoconazol, itraconazol, claritromicina) o moderados (por ejemplo fluconazol, diltiazem, eritromicina) puede aumentar las concentraciones séricas de estrógenos o progestágenos, incluyendo etonogestrel. En base a datos de farmacocinética, es improbable que los antimicóticos administrados por vía vaginal y los espermicidas afecten la eficacia anticonceptiva y la seguridad de Setlona. Durante el uso concomitante de óvulos antimicóticos, la posibilidad de que el anillo se abra es ligeramente mayor (ver sección 4.4 "Anillos rotos"). Los anticonceptivos hormonales pueden interferir en el metabolismo de otros medicamentos, por lo que las concentraciones plasmáticas y tisulares podrían incrementarse (p. ej. ciclosporina) o disminuir (p. ej. lamotrigina). **Interacciones farmacodinámicas** El uso concomitante con medicamentos que contengan ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir y dasabuvir, con o sin ribavirina puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4). Por tanto, las mujeres que tomen Setlona deben cambiar a un método anticonceptivo alternativo (por ejemplo, los métodos anticonceptivos de progestágeno solo o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento con esta combinación de medicamentos. Setlona puede utilizarse 2 semanas después de la finalización del tratamiento con esta combinación de medicamentos. **PRUEBAS ANALÍTICAS** El uso de anticonceptivos esteroideos puede influir sobre los resultados de ciertas pruebas de laboratorio, como parámetros bioquímicos de función hepática, tiroidea, suprarrenal y renal, niveles plasmáticos de proteínas transportadoras (p. ej.: globulina transportadora de corticosteroides y globulina transportadora de hormonas sexuales), fracciones lipídicas y lipoproteicas, parámetros del metabolismo de carbohidratos y parámetros de la coagulación y fibrinólisis. Por lo general, estas variaciones se mantienen dentro de los rangos normales de laboratorio. **INTERACCIÓN CON TAMPONES** Los datos farmacocinéticos muestran que el uso de tampones no presenta ningún efecto sobre la absorción sistémica de las hormonas liberadas por Setlona. En raras ocasiones, Setlona puede expulsarse al extraerse un tampón (ver recomendación en "Recomendaciones en caso de que el anillo esté temporalmente fuera de la vagina").

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia **Embarazo** Setlona no está indicado durante el embarazo. Si se produce un embarazo con Setlona in situ, debe extraerse el anillo. Amplios estudios epidemiológicos no han revelado ni un aumento en el riesgo de padecer defectos congénitos en los hijos de mujeres que han empleado anticonceptivos orales antes de la gestación ni tampoco ningún efecto teratogénico por la toma de anticonceptivos orales combinados utilizados por error durante las fases precoces del embarazo. Un estudio clínico realizado en un pequeño grupo de mujeres demostró que, a pesar de la administración vaginal, las concentraciones intrauterinas de esteroides anticonceptivos con el anillo que contiene Etonogestrel/ Etililestradiol son similares a los niveles observados en usuarias de anticonceptivos orales combinados (ver sección 5.2). No hay datos sobre experiencia clínica de los resultados de embarazos expuestos al anillo que contiene Etonogestrel/ Etililestradiol. Se debe tener en cuenta el aumento de riesgo de TEV durante el periodo de posparto cuando se reinicia la administración con Setlona (ver secciones 4.2 y 4.4). **Lactancia** La lactancia puede verse influida por los estrógenos, ya que estos pueden reducir la cantidad de leche materna y modificar su composición. Por lo general, no se debe recomendar el empleo de Setlona hasta finalizar completamente el periodo de lactancia materna. Con la leche materna pueden excretarse pequeñas cantidades de esteroides anticonceptivos y/o de sus metabolitos, sin embargo, no se ha demostrado que esto influya de forma adversa sobre la salud del lactante. **Fertilidad** Setlona está indicado para prevenir el embarazo. Si la mujer quiere dejar de usar Setlona porque desea quedarse embarazada, se recomienda esperar hasta que haya tenido su primera regla natural antes de intentar concebir. Esto le ayudará a calcular la fecha del parto. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** Basándonos en su perfil farmacodinámico, la influencia de Setlona sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas** Las reacciones adversas que se han citado más frecuentemente en los ensayos clínicos con Etonogestrel/ Etililestradiol fueron cefalea, infecciones vaginales y flujo vaginal, cada una mencionada por un 5-6% de las mujeres. **Descripción de ciertas reacciones adversas** Se ha observado un aumento del riesgo de episodios trombóticos y tromboembólicos arteriales y venosos, entre ellos infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, accidentes isquémicos transitorios, trombosis venosa y embolia pulmonar, en mujeres que utilizan AHCs, que se comentan con más detalle en la sección 4.4. Se han notificado también otras reacciones adversas en mujeres que utilizan AHCs, las cuales se comentan con más detalle en la sección 4.4. Las reacciones adversas que han sido notificadas en ensayos clínicos, estudios observacionales o durante el uso posterior a la comercialización del anillo que contiene Etonogestrel/ Etililestradiol se listan en la tabla siguiente. Se relacionan los términos MedDRA más apropiados para describir una determinada reacción adversa. Todas las reacciones adversas se enumeran por la clasificación de órganos del sistema y la frecuencia: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). **Infecciones e infestaciones** Frecuentes: Infección vaginal; Poco frecuentes: Cervicitis, Cistitis, Infección del tracto urinario. **Trastornos del sistema inmunológico** Frecuencia no conocida: Hipersensibilidad. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición** Poco frecuentes: Aumento de apetito. **Trastornos psiquiátricos** Frecuentes: Depresión, líbido disminuida; Poco frecuentes: Labilidad afectiva, Alteración del humor, Cambios del estado de ánimo **Trastornos del sistema nervioso** Frecuentes: Cefalea, Migraña; Poco frecuentes: Mareo, Hipoestesia. **Trastornos oculares** Poco frecuentes: Alteración visual. **Trastornos vasculares** Poco frecuentes: Sofoco; Raras: Tromboembolismo venoso, Tromboembolismo arterial. **Trastornos gastrointestinales** Frecuentes: Dolor abdominal, Náuseas; Poco frecuentes: Distensión abdominal, Diarrea, Vómitos, Estreñimiento. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** Frecuentes: Acné; Poco frecuentes: Alopecia, Eczema, Prurito, Erupción cutánea; Frecuencia no conocida: Cloasma, Urticaria. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** Poco frecuentes: Dolor de espalda, Espasmos musculares, Dolor en una extremidad. **Trastornos renales y urinarios** Poco frecuentes: Disuria, Tenesmo urinario, Polaquiuria. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama** Frecuentes: Mastalgia, Prurito genital femenino, Dismenorrea, Dolor pélvico, Flujo vaginal; Poco frecuentes: Amenorrea, Molestias en las mamas, Aumento de tamaño de las mamas, Tumor de mama, Pólipo cervical, Sangrado coital, Dispareunia, Ectropión de cérvix, Enfermedad fibroquística de mama, Menorragia, Metrorragia, Molestias pélvicas, Síndrome premenstrual, Espasmo uterino, Sensación de escozor vaginal, Olor vaginal, Dolor vaginal, Molestias vulvovaginales, Sequedad vulvovaginal; Raras: Galactorrea; Frecuencia no conocida: Trastornos del pene. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** Poco frecuentes: Fatiga, Irritabilidad, Malestar general, Edema, Sensación de cuerpo extraño. **Exploraciones complementarias** Frecuentes: Aumento de peso; Poco frecuentes: Aumento de la presión arterial. **Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos** Frecuentes: Molestia por un dispositivo médico, Expulsión de un dispositivo anticonceptivo vaginal; Poco frecuentes: Complicación relativa a un dispositivo contraceptivo, Rotura de dispositivo. 1) Listado de reacciones adversas basado en notificaciones espontáneas. Se han notificado tumores dependientes de hormonas (por ejemplo, tumores hepáticos, cáncer de mama) asociados con el uso de AHCs. Para más información ver la sección 4.4. **Interacciones:** Se puede producir sangrado intermenstrual y/o fallo del anticonceptivo a causa de las interacciones de otros medicamentos (inductores enzimáticos) con los anticonceptivos hormonales (ver sección 4.5). **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>

4.9 Sobredosis No se han comunicado efectos adversos graves tras sobredosis de anticonceptivos hormonales. Los síntomas que pueden aparecer en este caso son náuseas y vómitos. En jóvenes puede producirse un pequeño sangrado vaginal. No existen antidotos y el tratamiento debe ser sintomático. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** Consultar ficha técnica completa en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS – CIMA, a través del siguiente link <https://www.aemps.gob.es/> **6 . DATOS FARMACÉUTICOS** **6.1 Lista de excipientes** Copolímero de acetato de vinilo-etileno, 28% acetato de vinilo; Poliuretano **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Periodo de validez** 2 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Este medicamento no requiere ninguna temperatura especial de conservación. Conservar en el embalaje original para protegerlo de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Cada sobre contiene un anillo de Setlona. El sobre está hecho de PET/Aluminio/LDPE. Este sobre protege de la luz y la humedad. El sobre se acondiciona en una caja de cartón impresa junto con el prospecto y adhesivos para el calendario que pueden ayudar a la mujer a recordar cuando ponerse y quitarse el anillo. Cada caja contiene 1, 3 o 6 anillos. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones** Ver sección 4.2. Setlona debe insertarse al menos un mes antes de la fecha de caducidad, indicada en el estuche después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica. Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente. Una vez retirado, Setlona debe volver a guardarse en el sobre y cerrarse adecuadamente. La eliminación del sobre debe realizarse con los residuos domésticos o debe devolverse a la farmacia para su correcta destrucción de acuerdo con la normativa local. La eliminación de Setlona no utilizado (o caducado) se realizará de acuerdo con la normativa local. Setlona no se debe tirar por los desagües ni con residuos líquidos. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Mylan Pharmaceuticals, S.L. c/ Plom, 2-4, 5ª planta. 08038 Barcelona. España. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** 82291. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Diciembre 2017. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Mayo 2017. **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN Y REMBOLSO** Con receta médica. Medicamento sujeto a prescripción médica. **12. PRESENTACIÓN, CÓDIGO NACIONAL Y PRECIO** SETLONA 0,120 mg/0,015 mg cada 24 horas sistema de liberación vaginal EFG, 1 dispositivo vaginal. CN: 717008.2; PVP IVA: 14,99 euros. SETLONA 0,120 mg/0,015 mg cada 24 horas sistema de liberación vaginal EFG, 3 dispositivo vaginal. CN: 717010.5; PVP IVA: 30 euros. **CONSULTAR LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR. SETLONASLVOO**

PROGRAMA

7^a Reunión científica



ginep
ginecólogos
privados

Sitges

HOTEL MELIÁ SITGES

19 y 20 de Octubre de 2018

Programa preliminar

VIERNES 19 DE OCTUBRE

MAÑANA

09.00 • 09.15 Presentación de la reunión y objetivos.

MESA 1

09.15 • 10.00 ¿Sabemos las pautas de tratamiento hormonal en la menopausia?

MESA 2

10.00 • 10.30 De la microbiota a la microbiota.

10.30 • 11.00 El desafío de individualizar el tratamiento de la atrofia vulvo-vaginal.

11.00 • 11.30 Las nuevas posibilidades en el manejo de la salud de la mujer.

11.30 • 12.00

Pausa - Café

MESA 3

12.00 • 12.30 La osteoporosis y el ginecólogo.

12.30 • 13.00 La era de los antioxidantes y minerales.

13.00 • 13.30 Recomendaciones de Vitamina D en ginecología.

13.30 • 14.00 Mejorar el deseo sexual, sigue siendo uno de nuestros compromisos.

14.00 • 15.30

Comida

TARDE

MESA 4

15.30 • 16.00 Infecciones vaginales: protocolos.

16.00 • 16.30 Quistes simples de ovario, espero u opero.

16.30 • 17.00 Anillo vs píldora anticonceptiva hormonal.

17.00 • 17.30

Pausa - Café

MESA 5

17.30 • 18.00 VPH, qué hay de novedoso.

18.00 • 18.30 Liquen escleroatrófico: una epidemia.

18.30 • 19.00 Últimos fármacos aparecidos en ginecología.

19.00

Homenaje

SÁBADO 20 DE OCTUBRE

MESA 6

09.00 • 09.30 Los test genéticos para la consulta privada: cuáles y cuándo.

09.30 • 10.00 El láser vaginal vs radiofrecuencia.

10.00 • 10.45 Deporte y nutrición. ¿Cuál es nuestro papel?

10.45 • 11.15

Pausa - Café

MESA 7

11.15 • 11.45 Disminuir gastos en una consulta. ¿Cómo?

11.45 • 12.15 Por fin tenemos el nuevo nomenclator.

12.15 • 12.45 Hacia dónde va la ginecología privada en España.

12.45

CLAUSURA

Formulario de solicitud de información

Si está interesado en recibir más información acerca de esta reunión, por favor no deje de completar este formulario con sus datos y envíelo a la Secretaría Técnica por cualquiera de estas tres vías:

- Fax: +34 91 517 87 89
- Correo electrónico: ginep@meetandforum.com
- Correo postal: Meet & Forum. Pº Sta. María de la Cabeza, nº 66, Entreplanta. 28045, Madrid.

DATOS DE CONTACTO

Nombre:

Apellidos:

E-mail:

Teléfonos:

Dirección:

Ciudad – Provincia:

C.P.:

Centro de Trabajo:

Cargo en el Centro:

A fin de que el evento sea lo más útil e interesante posible para todos los asistentes, le solicitamos nos informe sobre qué temas le gustaría que se abordasen en esta reunión.

He leído y acepto las condiciones y política de privacidad.

Política de privacidad

De conformidad con la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, le informamos que sus datos personales serán incorporados a un fichero automatizado cuyo responsable es Meet & Forum S.L. (Pº Sta. María de la Cabeza, 66, Entreplanta, 28045, Madrid), para la correcta prestación de los servicios que la empresa ofrece a sus clientes. En todo momento Ud. podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición en la dirección secretaria.tecnica@meetandforum.com

CORTAR



7ª Reunión Científica GINEP

19 y 20 de Octubre de 2018

Sede de la Reunión:

HOTEL MELIÁ SITGES

Carrer de Joan Salvat Papasseit, 38

08870 Sitges

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 €

SECRETARÍA TÉCNICA:



Paseo Santa María de la Cabeza, 66.

Entrepanta • 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



www.facebook.com/comunidadginep



[@ReunionGINEP](https://twitter.com/ReunionGINEP)

MÁS INFORMACIÓN EN:

www.ginep.es



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 las 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.

