

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

# TOKO-GINECOLOGÍA

## PRÁCTICA

Septiembre - Octubre 2019

Año MMXIX

766

### ARTÍCULO ORIGINAL

Análisis de los resultados de la aplicación del test prenatal no invasivo (TPNI) en la gestante  
*Reyes Angullo ZR, Plaza Arranz, F*

Características epidemiológicas y clínicas de las cardiopatías congénitas diagnosticadas prenatalmente en una población con alta prevalencia de obesidad  
*Montenegro del Moral M, Martínez Artal P, Benítez Zafra F, Álvarez de la Rosa M, Padilla Pérez A, Troyano Luque J*

Resultados y factores pronósticos en inseminaciones homólogas  
*Campoverde Ramírez A, De la Cuesta R*

### REVISIÓN

Evidencias de los efectos beneficiosos de la estimulación térmica del Laser CO2 en vulva y vaginal  
*Palacios S, Ramírez M, Gómez Bocanegra MV, Pérez Méndez Y*

¿Hay novedades sobre el riesgo tromboembólico de los anticonceptivos hormonales?  
*Martín Gutiérrez S, Muñoz Díaz MM, Redondo Escudero S, Menéndez Fuster JM*

### CASO CLÍNICO

Diagnóstico y manejo multidisciplinar de un caso de placenta íncrета  
*Engels V, Bueno B, Cambrónero J, Cáceres J, Aray L, Álvarez E, Recio M, San Frutos L*

Neuropatía del nervio pudendo  
*Gutiérrez-García LE, Rodríguez-Rodríguez R, Benítez-Delgado T, Jurado-López AR, García-Hernández JA*

### TRIBUNA HUMANÍSTICA

Científicos suecos que surgieron del frío pero no estaban congelados  
*Bajo Arenas, JM*

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida  
*Cruz y Hermida, J*

### NOTA DE PRENSA DE LACER





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](mailto:mpazle@tokoginecologiapractica.com)

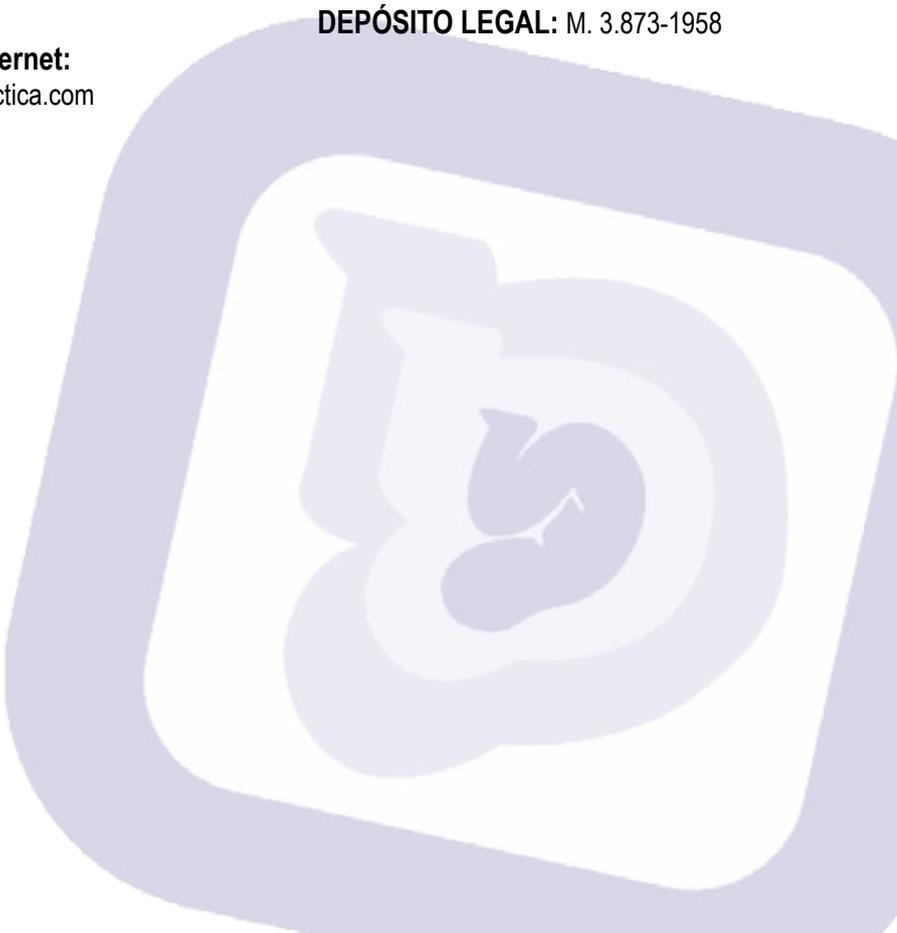
**PUBLICACIÓN AUTORIZADA**  
como soporte válido:  
Ref. SVR núm 117-R-CM

**Periodicidad:**  
6 números al año

**ISSNO:** 0040-8867

**Disponible en Internet:**  
[www.tokoginepractica.com](http://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 Fernández, M.A

**EDITORES**

Palacios Gil-Antuñano, S

Zapardiel Gutiérrez, I

**SECRETARIOS DE REDACCIÓN**

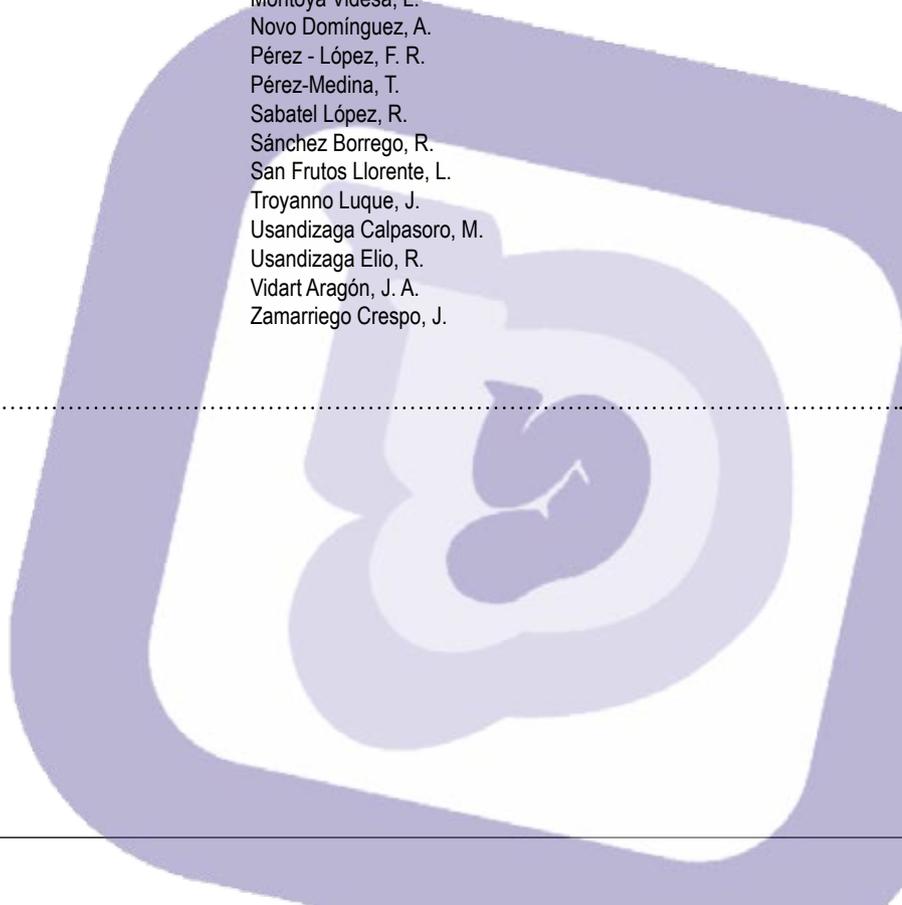
Escribano Tórtola, J.J

---

**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.  
Jurado López, A.R  
Lailla 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.  
Trojanno Luque, J.  
Usandizaga Calpasoro, M.  
Usandizaga Elio, R.  
Vidart Aragón, J. A.  
Zamarriego Crespo, J.





# SUMARIO

AÑO MMXIX ♦ SEPTIEMBRE - OCTUBRE 2019 ♦ NÚMERO 766

## ARTÍCULO ORIGINAL

- Análisis de los resultados de la aplicación del test prenatal no invasivo (TPNI) en la gestante  
*Reyes Angullo ZR, Plaza Arranz, F* ..... 326
- Características epidemiológicas y clínicas de las cardiopatías congénitas diagnosticadas prenatalmente en una población con alta prevalencia de obesidad  
*Montenegro del Moral M, Martínez Artal P, Benítez Zafra F, Álvarez de la Rosa M, Padilla Pérez A, Troyano Luque J* ..... 335
- Resultados y factores pronósticos en inseminaciones homólogas  
*Campoverde Ramírez A, De la Cuesta R* ..... 342

## REVISIÓN

- Evidencias de los efectos beneficiosos de la estimulación térmica del Laser CO2 en vulva y vaginal  
*Palacios S, Ramírez M, Gómez Bocanegra MV, Pérez Méndez Y* ..... 354
- ¿Hay novedades sobre el riesgo tromboembólico de los anticonceptivos hormonales?  
*Martín Gutiérrez S, Muñoz Díaz MM, Redondo Escudero S, Menéndez Fuster JM* ..... 363

## CASO CLÍNICO

- Diagnóstico y manejo multidisciplinar de un caso de placenta íncrета  
*Engels V, Bueno B, Cambrónero J, Cáceres J, Aray L, Álvarez E, Recio M, San Frutos L* ..... 374
- Neuropatía del nervio pudendo  
*Gutiérrez-García LE, Rodríguez-Rodríguez R, Benítez-Delgado T, Jurado-López AR, García-Hernández JA* ..... 379

## TRIBUNA HUMANÍSTICA

- Científicos suecos que surgieron del frío pero no estaban congelados  
*Bajo Arenas, JM* ..... 383
- Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida  
*Cruz y Hermida, J* ..... 392

- NOTA DE PRENSA DE LACER ..... 398



# CONTENTS

MMXIX YEARS ♦ SEPTEMBER-OCTOBER 2019 ♦ NUMBER 766

## ORIGINAL ARTICLES

- Analysis of the results of the application of the non-invasive prenatal test (TPNI) in pregnant women  
*Reyes Angullo ZR, Plaza Arranz, F* ..... 326
- Epidemiological and clinical characteristics of congenital heart diseases diagnosed prenatally in a population with a high prevalence of obesity  
*Montenegro del Moral M, Martínez Artal P, Benítez Zafra F, Álvarez de la Rosa M, Padilla Pérez A, Troyano Luque J* ..... 335
- Results and prognostic factors in homologous insemination  
*Campoverde Ramírez A, De la Cuesta R* ..... 342

## REVIEW ARTICLES

- Evidence of the beneficial effects of thermal stimulation of the CO<sub>2</sub> Laser in vulva and vaginal  
*Palacios S, Ramírez M, Gómez Bocanegra MV, Pérez Méndez Y* ..... 354
- Are there news on the thromboembolic risk of hormonal anticonceptives?  
*Martín Gutiérrez S, Muñoz Díaz MM, Redondo Escudero S, Menéndez Fuster JM* ..... 363

## CASE REPORTS

- Diagnosis and multidisciplinary management of a case of placenta increta  
*Engels V, Bueno B, Cambroner J, Cáceres J, Arnay L, Álvarez E, Recio M, San Frutos L* ..... 374
- Pudendal nerve neuralgia  
*Gutiérrez-García LE, Rodríguez-Rodríguez R, Benítez-Delgado T, Jurado-López AR, García-Hernández JA* ..... 379

## TRIBUNA HUMANÍSTICA

- Swedish scientists that came up from the cold but they were not frozen  
*Bajo Arenas, JM* ..... 383
- Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida  
*Cruz y Hermida, J* ..... 392

- NOTA DE PRENSA DE LACER** ..... 398

## Artículo Original

# Análisis de los resultados de la aplicación del test prenatal no invasivo (TPNI) en la gestante

Analysis of the results of the application of the non-invasive prenatal test (TPNI) in pregnant women

Reyes Angullo ZR, Plaza Arranz, F

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Departamento de Obstetricia y Ginecología

### RESUMEN

En este estudio, se analizaron los resultados obtenidos de los TPNI realizados en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz durante un año (desde Mayo de 2017 a Mayo de 2018) y la disminución del número de pruebas invasivas en este grupo de gestantes, valorando la efectividad de la introducción del TPNI como parte del cribado contingente para el diagnóstico de las aneuploidías más frecuentes (Cr.21,18). El TPNI clasificó correctamente a todas las pacientes, obteniendo unos parámetros de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo del 100% y permitiendo una reducción del 90% de pruebas invasivas en nuestras gestantes. Los resultados del IRC fueron claramente inferiores a los del TPNI, obteniendo una sensibilidad

del 75% y una especificidad del 22,31% en la población seleccionada en el estudio.

**Palabras clave:** Test prenatal no invasivo, cribado prenatal, trisomía 21, trisomía 18, ADN fetal.

### ABSTRACT

The present study will analyze the results collected from carried-out NIPTs in Fundación Jiménez Díaz University Hospital in one year (from May 2017 to May 2018), and so the reduction of invasive diagnosis in this pregnancy group, appreciating the efficacy of the NIPT as a part of prenatal screening for detecting the most frequent aneuploidies (Cr.21,18). All the pregnancies were correctly classified by NIPT, which results in a 100% sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and allows a decrease in 90% of invasive procedures in these patients. Besides, the first trimester risk assessment was indeed, more inferior than NIPT, having a 75% sensitivity and 22,31% specificity in this selected patients.

**Keywords:** Non invasive prenatal testing, prenatal screening, trisomy 21, trisomy 18, fetal DNA.

CORRESPONDENCIA:

**Reyes Angullo ZR**

Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

## INTRODUCCIÓN

Desde que se descubrió la presencia de fragmentos libres de ADN fetal en sangre materna, se han desarrollado test genéticos que permiten identificar tanto el sexo del feto como su grupo sanguíneo. Ahora, se ha ampliado su uso al campo del cribado de aneuploidías en gestantes de alto riesgo mediante el test prenatal no invasivo (TPNI). El TPNI pretende disminuir el número de intervenciones diagnósticas invasivas mediante un aumento en la identificación de alteraciones cromosómicas a través del análisis de dicho ADN fetal.

Las aneuploidías son las anomalías cromosómicas más frecuentes, detectándose en al menos el 5% de las gestaciones seguidas en la clínica. Centrándonos en aquellas que afectan a autosomas, destacan la trisomía 21, cuya prevalencia es de aproximadamente 1 de cada 800 recién nacidos vivos y la trisomía 18, que se detecta en 1/7500 recién nacidos vivos. Se estima que las trisomías se encuentran presentes en torno al 50% de los abortos en los que se demuestra un cariotipo aberrante (Nussbaum, R. et al, 2007). El riesgo de presentar un feto afecto por una aneuploidía se encuentra directamente relacionado con los siguientes factores: edad materna, antecedentes obstétricos de feto previo con aneuploidía y detección en el cribado prenatal de anomalías en el feto (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016).

Previamente, tras realizar el cribado combinado del primer trimestre de la gestación y obtener un índice de riesgo combinado (IRC) mayor a 1/250, se procedía, previo acuerdo con la paciente, a realizar una prueba invasiva (PI) diagnóstica consistente en: biopsia corial en gestaciones con duración entre 11-14 semanas o amniocentesis en aquellas con duración mayor a 14 semanas (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2016). Enzensberger et al., (2012) estiman el riesgo de pérdida fetal de 0,4% en las pacientes sometidas a amniocentesis y de 1,1% en las pacientes sometidas a biopsia corial

La introducción en la práctica clínica del test prenatal no invasivo (TPNI) pretende disminuir el número de pruebas invasivas. Tras la realización del cribado combinado del primer trimestre se ofrece en consulta la realización del TPNI a aquellas pacientes con:

- IRC > 1/250.
- Hallazgos ecográficos sugestivos de trisomía (ventriculomegalia cerebral, ausencia o hipoplasia de hueso nasal, aumento del grosor del pliegue nucal, arteria subclavia derecha aberrante, intestino hiperecogénico, hidronefrosis moderada, foco ecogénico intracardiaco y fémur o húmero acortados; Agatholekus et al, 2013).
- Antecedentes obstétricos recién nacido, aborto o ILE por trisomía 21 o abortos de repetición no

debidos a causa materna.

- Antecedentes familiares de traslocaciones robertsonianas o trisomía y a pacientes mayores de 35 años que no se hayan realizado el cribado combinado del primer trimestre.

Se explica a la gestante en consulta de obstetricia el carácter no diagnóstico del TPNI pero su alta tasa de detección de trisomía y que, si se diera tal caso, se procedería a confirmar mediante prueba invasiva. En caso contrario, su alta especificidad y valor predictivo negativo permiten descartar la presencia de trisomía, siguiendo con los controles ecográficos y analíticos programados previamente con total normalidad. Se deriva a la gestante a consultas de genética para firmar el consentimiento informado y aclarar posibles dudas y, posteriormente, se remite a sala de extracciones para obtener la muestra. La técnica consiste en la extracción periférica de sangre materna a partir de la semana 10 de gestación, cuando más del 10% de la fracción de ADN circulante en sangre materna correspondería a ADN libre fetal, pudiendo realizarse la prueba cuando exista una fracción fetal mayor al 4%. Se envían las muestras al laboratorio NIMGenetics que realizará un análisis genético por secuenciación masiva. Los resultados se entregarán 10 días después a la paciente en una consulta, donde se informará de bajo o alto riesgo de presentar trisomía, y en el último caso se aconsejará e informará sobre las pruebas invasivas para confirmar el diagnóstico.

Uno de los límites del TPNI es no obtener resultado debido a una fracción fetal menor al 4%. Esta situación se asocia con el aumento del riesgo de aneuploidía, y ocurre cuando se realiza la prueba antes de la semana 10, en cuyo caso se podría repetir el test una vez cumplida esa edad gestacional; si hubiera obesidad, enfermedad autoinmune o tumor maligno materno, el aumento del recambio celular en la madre disminuye la proporción de ADN fetal libre circulante y no permite la obtención de resultado en la prueba (Renga, B. 2018). En estos casos, se pueden ofrecer otras técnicas de cribado o pruebas invasivas. También se podría no obtener un resultado cuando nos encontremos casos de disomía uniparental o consanguinidad, en los cuáles se ofrecerá pruebas diagnósticas y se remitirá a los pacientes a una unidad genética especializada (Gregg.A.R, et al, 2016). Otros límites son las situaciones en las cuáles obtendremos falsos positivos y negativos, como son los mosaicismos de placenta, las anomalías cromosómicas maternas y en caso de gemelo evanescente, dado que se libera material genético que no se puede distinguir del ADN libre fetal por las técnicas de secuenciación que se utilizan hoy en día. (Benn. P. et al, 2013).

El TPNI se encuentra indicado en aquellas gestaciones

de cuyo cribado combinado en el primer trimestre resulte un índice de riesgo combinado (IRC) mayor a 1/250 para trisomías 21 y 18; se detecten hallazgos ecográficos compatibles con trisomías, no se realice cribado en el primer trimestre con edad materna en el parto >35 años, haya existencia de antecedentes de gestaciones previas afectas de trisomías o antecedentes parentales de traslocaciones Robertsonianas balanceadas.

En nuestro hospital se utiliza el test Trisonim, de laboratorios NIMGenetics. Estos laboratorios ofrecen 3 tipos de test: Advance, detecta las trisomías 21, 18 y 13, las aneuploidías sexuales más frecuentes (monosomía X), el sexo fetal y 2 síndromes de microdelección (1p36, 2q33.1, 5p o cri-du-chat) además, es el único que se ofrece a gestaciones gemelares; Premium, que detecta lo anterior y añade las trisomías 22, 16 y 9, los síndromes por microdelección 1q32-q41 (Van der Wouden), 10p14-p13 (DiGeorge), 11q (Jacobsen) y 16p12.2-11.2; y Excellence, que analiza todos los cromosomas, estudia 38 síndromes de microdelección.

En el metaanálisis llevado a cabo por M.M.Gil y K.H. Nicholaides (2018), se muestra que el TPNI ofrece una sensibilidad del 99,7% (IC 95%, 99,1-99,9%) con una tasa de falsos positivos de 0,04% (IC 95%, 0,02%-0,07%) en el cribado de trisomía 21 en gestaciones únicas. Con respecto a la trisomía 18, obtuvieron unos resultados de sensibilidad del 97,9% (IC 95%, 94,9-99,1%) y una tasa de falsos positivos de 0,04% (IC 95%, 0,03- 0,07%). También se mostraron resultados de sensibilidad 100% (IC 95%, 95,2-100%) y tasa de falsos positivos 0,0% (IC 95%, 0,0-0,003%) en gestaciones gemelares (Gil, M. 2017).

## HIPÓTESIS DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

El TPNI presenta una mayor tasa de detección de aneuploidías en gestantes de alto riesgo que el uso de IRC, y es capaz de ofrecer una mejora en el cribado contingente de las trisomías 21 y 18, disminuyendo el número de pruebas invasivas a realizar en nuestro centro.

Por ello, nuestros objetivos principales son:

- Exponer el rendimiento de la aplicación del TPNI como cribado contingente en las gestantes del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz durante el período de tiempo comprendido entre Mayo de 2017 y Mayo 2018.
- Mejora de la sensibilidad del cribado de las aneuploidías más frecuentes.
- Demostrar la disminución del número de pruebas invasivas realizadas en el mismo grupo de pacientes.

Nuestros objetivos secundarios son:

- Detallar las distintas indicaciones de la aplicación de esta prueba en este grupo de pacientes.
- Estudiar la distribución del IRC según edad materna y país de origen.
- Examinar los resultados obtenidos en las gestaciones múltiples que se realizaron la prueba en ese período de tiempo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

La muestra proviene de las gestantes seguidas en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz (Madrid, España) que primero se sometieron a la realización del cribado combinado del primer trimestre entre las semanas 10-14. Se calculó su IRC mediante un cálculo computarizado que utiliza: medida de la translucencia nucal, los niveles de BhCG y proteína A plasmática, edad materna, peso, etnia, antecedentes obstétricos de aneuploidía y número de fetos en el actual embarazo (prueba de PRISCA de Siemens). Se informó sobre el TPNI a aquellas pacientes con IRC >1/250 y se entregó en consulta el consentimiento informado para la realización de la prueba, que recogerían en otra consulta 10 días después. También se incluyeron aquellas pacientes que se realizaron la prueba por hallazgos ecográficos, antecedentes de aneuploidía en embarazos previos, antecedentes en progenitores o no se realizaron IRC teniendo más de 35 años. Se procedió a la extracción de la muestra en nuestro centro y se remitió a los laboratorios NIMGenetics para su secuenciación. Las pacientes recogerían los resultados 10 días después en consulta.

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se analizaron historias clínicas anonimizadas de gestantes que se sometieron a la realización de TPNI en el Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz durante el período de tiempo comprendido entre Mayo de 2017 y Mayo de 2018 bajo las indicaciones recogidas en el protocolo: IRC >1/250, alteraciones ecográficas sospechosas de trisomía, edad materna >35 años en el parto sin IRC; antecedente de recién nacido, aborto o ILE por feto afecto de trisomía o abortos de repetición no debidos a patología materna y en los cuáles no se filió el cariotipo fetal, y antecedentes familiares de traslocaciones Robertsonianas estables o trisomía.

Se valoraron como parámetros descriptivos (media y desviación típica en variables cuantitativas; frecuencia y porcentajes en variables cualitativas): el país de procedencia, la edad, los antecedentes obstétricos (número de gestaciones, abortos, antecedentes de trisomías en embarazos anteriores), el resultado del cribado prenatal (resultados ecográficos, IRC), la

indicación de realización del TPNI y, en su caso, la indicación de prueba invasiva. Además, se analizó el número de pruebas invasivas realizadas durante este período de tiempo en pacientes con IRC intermedio-alto ( $>1/250-50$ ) y su resultado.

Se calcularon en este grupo de pacientes, usando el programa IBM-SPSS Statistics, parámetros de validez diagnóstica (sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo) del TPNI en contraste con el resultado de la prueba invasiva o recién nacido o anatomía patológica (gold estándar) y del IRC en contraste con el resultado del TPNI (gold estándar), utilizando tablas 2x2. Los embarazos gemelares que se realizaron la prueba se examinaron aparte.

Además, se reclasificó a las pacientes según sus IRC en riesgo alto ( $>1/250$ , indicación de prueba invasiva) y riesgo bajo ( $<1/250$ , indicación de prueba invasiva en caso de hallazgos ecográficos, antecedentes obstétricos o familiares de trisomía) y se analizó la indicación de pruebas invasivas en este mismo grupo de pacientes mediante la comparación de 2 variables cualitativas (realización o no de prueba invasiva en situación de disponibilidad de TPNI vs situación hipotética de no disponer de TPNI) para datos aparejados (mismas pacientes, dos situaciones distintas), utilizando para ello, el test de McNemar.

Los resultados postnatales (informe del parto, anatomía patológica, resultado de prueba invasiva) se recogieron de las historias clínicas de nuestras pacientes con los datos debidamente anonimizados, a la vez que se recopilaba la información sobre la gestante. Se contrastaron, además, los resultados de las pruebas invasivas con el servicio de Genética de nuestro hospital y se analizaron los mismos correspondientes a las pacientes con IRC $>1/250$  que decidieron no realizarse el TPNI durante ese mismo período de tiempo, para comparar la diferencia del número de procedimientos invasivos necesarios para diagnosticar una trisomía usando como cribado IRC o TPNI.

## RESULTADOS

Un total de 271 gestantes se realizaron TPNI, de las cuáles se excluyeron 69 pacientes que efectuaron la prueba por ansiedad a causa de la edad materna avanzada.

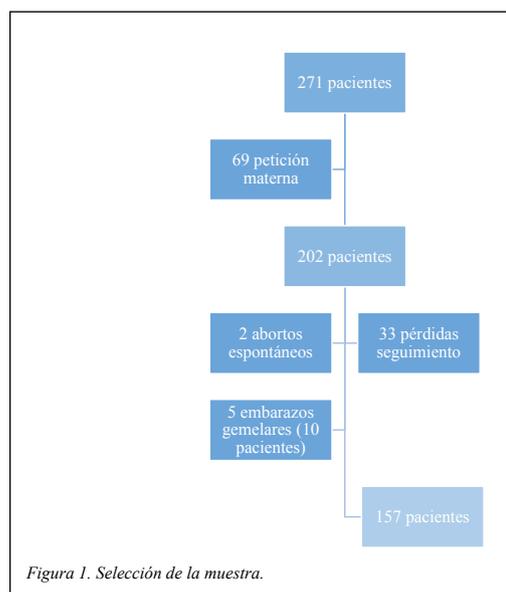
De 202 pacientes, se produjo pérdida de seguimiento en 33 pacientes, hubo 2 abortos espontáneos y se excluyeron 10 pacientes correspondientes a 5 embarazos gemelares. Por lo tanto, se realizó un seguimiento completo de la gestación del 83,6% de las pacientes y se analizaron un total de 157 pacientes.

Los datos se resumen en la Figura 1.

En cuanto a la procedencia de nuestro grupo de pacientes, no se consiguió recopilar información sobre el país de origen de 52 pacientes (33,5%), 75 pacientes

fueron de origen español (47,5%), 22 procedían de Sudamérica y Centroamérica (13,2%), 6 de Asia (3,8%), hubo 1 paciente de origen africano (0,6%) y 1 paciente procedente de Europa del Este (0,6%).

La edad media de nuestro grupo de pacientes fue de 37,3 años (IC95% 36,65-37,95). La media del número de gestaciones previas fue de 2,49 (IC 95%, 2,22-2,76), con un porcentaje de primigestas del 31% (49 primigestas) y la media del número de abortos previo fue de 0,6879 (IC95%, 0,61 -0,76), un 53,2% de las gestantes (84 pacientes) no presentaron ningún aborto previo y 31,6% de gestantes (50 pacientes) presentaron 1 aborto previo. De las 157 pacientes, 10 de ellas presentaban antecedentes obstétricos: 8 pacientes decidieron realizar una interrupción legal de embarazo (ILE) por diagnóstico de trisomía (5 pacientes por diagnóstico de T21, 3 pacientes por diagnóstico de T18), 1 paciente sufrió un aborto espontáneo con diagnóstico de T16 en el estudio anatomopatológico y 1 paciente sufrió 4 abortos espontáneos de repetición sin causa filiada.



En el cribado prenatal, hubo hallazgos ecográficos sospechosos en 30 pacientes, presentando indicación de realización de TPNI sólo por estos hallazgos y con IRC $<1/250$ , 20 pacientes. Los hallazgos ecográficos se exponen en la Figura 2.

Sobre los resultados del IRC, se ha analizado su distribución según el país de origen de las gestantes y su edad. Los datos se representan en la Figura 3 y Figura 4.

Las indicaciones de realización de TPNI fueron: 97 gestantes (61,8%) por IRC $>1/250$ , 27 gestantes (17,2%) por no realización de IRC en el primer trimestre y edad

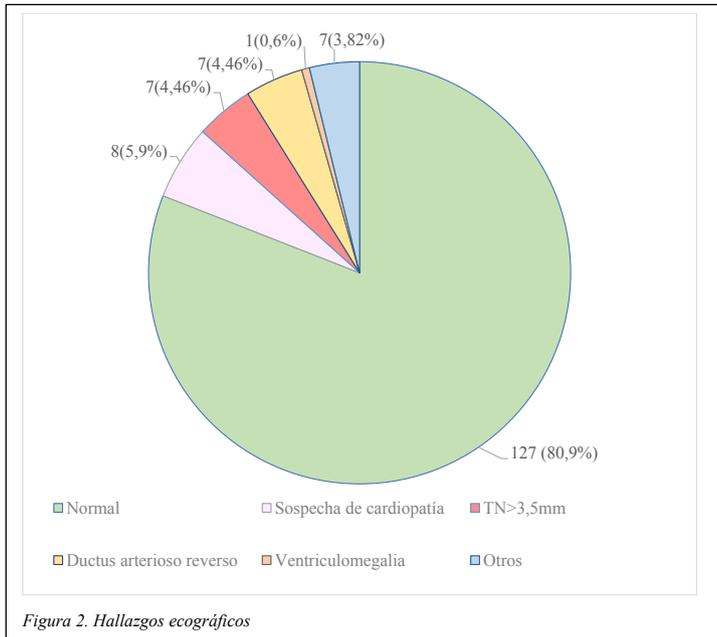


Figura 2. Hallazgos ecográficos

en el parto superior a 35 años, 20 gestantes (12,7%) por hallazgos ecográficos, 10 gestantes (6,4%) presentaron los antecedentes obstétricos descritos en el párrafo anterior y en 3 gestaciones (1,9%) referían antecedentes relevantes en los progenitores (1 progenitor padeció tetralogía de Fallot, otro progenitor fue diagnosticado de translocación t(7;16) y una gestante consumió durante el primer trimestre de embarazo Vareniclina, fármaco de categoría C por la FDA). Estos datos se resumen en la Figura 5.

De 157 pacientes que decidieron realizarse el TPNI, sólo 12 se sometieron a la realización de una prueba invasiva diagnóstica: 4 de ellas por resultado de TPNI de alto riesgo de trisomía 21, 7 por hallazgos ecográficos (5 sospecha de cardiopatía, 1 CIR P 0,5, 1 sospecha de defecto del desarrollo del tubo neural) y 1 por elección propia. Los resultados de las pruebas invasivas fueron 4 fetos con diagnóstico de trisomía 21, 1 feto afecto de síndrome de Kleeftstra o delección 9q, 2 fetos con malformaciones ecográficas sin alteraciones genéticas y 5 varones sanos.

En nuestro hospital se realizaron 77 pruebas invasivas cuya indicación fue un resultado de IRC > 1/250. Los resultados de dichas pruebas invasivas fueron 10 fetos diagnosticados de trisomía 21, 2 fetos afectados de trisomía 18, 4 presentaban otros diagnósticos y 61 fetos no presentaban ninguna alteración genética. De estas 77 pruebas invasivas, 40 fueron biopsias coriales y 37 amniocentesis. Los datos se exponen en la Figura 6.

En cuanto a los resultados de las pruebas de validez diagnóstica, los resultados del TPNI se compararon con la confirmación del diagnóstico mediante prueba

invasiva ó recién nacido ó resultados de anatomía patológica. Se obtuvieron: 153 TPNI de bajo riesgo de padecer trisomía 21, de los cuáles todos fueron individuos sanos, y 4 con alto riesgo de padecer trisomía 21, todos ellos con diagnóstico posterior de síndrome de Down en las pruebas invasivas. En el grupo de pacientes que se realizaron TPNI, no hubo ningún feto afecto de trisomía 18. Estos datos se resumen en la Tabla 1.

Por tanto, en esta muestra de pacientes, el TPNI presentó una sensibilidad y especificidad del 100%, no hubo ningún falso positivo ni ningún falso negativo en los resultados de este grupo de pacientes. El valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo de este test fueron de un 100%.

En cuanto al IRC: 28 pacientes obtuvieron como resultado un IRC < 1/250, de las cuáles 27 fueron TPNI de bajo riesgo y 1 TPNI de alto riesgo (con diagnóstico posterior de trisomía 21), y 97 pacientes presentaron un IRC > 1/250, de las cuáles

		Confirmación PI/RN		Total
		No trisomía	Trisomía	
Resultado TPNI	Bajo Riesgo	153	0	153
	Alto Riesgo	0	4	4
Total		153	4	157

Tabla 1. Comparación de los resultados del TPNI frente al diagnóstico mediante prueba invasiva, recién nacido o anatomía patológica.

3 obtuvieron TPNI de alto riesgo (con confirmación posterior de diagnóstico de trisomía 21) mientras que 94 gestantes presentaron TPNI de bajo riesgo. Los datos quedan resumidos en la Tabla 2.

		Resultado TPNI		Total
		Bajo riesgo	Alto riesgo	
Resultado IRC	< 1/250	27	1	28
	> 1/250	87	3	4
	> 1/50	7	0	
Total		121	4	125

\*Quedan excluidas 32 pacientes que no se realizaron cribado combinado del primer trimestre y, por lo tanto, no se pudo calcular su IRC.

Tabla 2. Comparación de los resultados del IRC contra los resultados del TPNI.

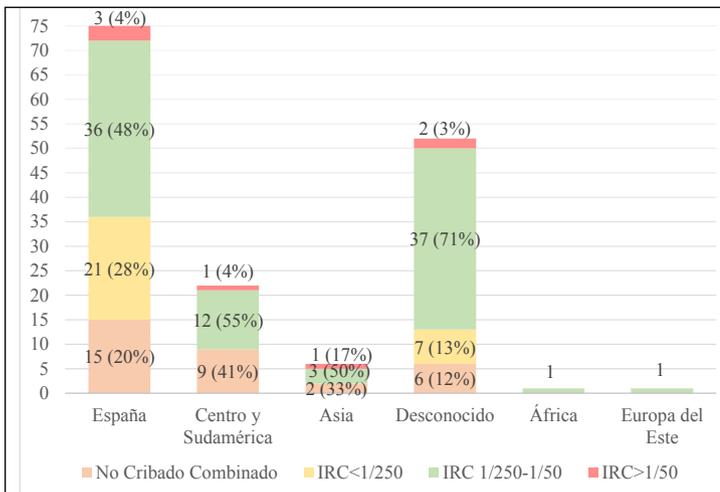


Figura 3. Distribución de IRC según país de origen.

Al comparar los resultados de los IRC obtenidos en el cribado combinado del primer trimestre de las 157 gestantes que conforman este grupo, contra los hallazgos de los 157 TPNI que se realizaron posteriormente (siendo considerado este último la prueba gold estándar), y excluyendo los casos de no realización de IRC (157-27=125 pacientes), se calculó para el IRC una sensibilidad del 75% (IC95%, 20,07-100%), una especificidad del 22,31 % (IC 95%, 14,48-30,15%), valor predictivo positivo del 3,09 (IC95%, 0,0- 7,05%) y un valor predictivo negativo del 96,43% (IC95% 87,77-100%).

14

Basándonos sólo en el IRC, se hubieran ofrecido 154 pruebas invasivas en este grupo de 157 gestantes, mientras que con el TPNI se sometieron a tal procedimiento 12 pacientes. Se procedió a comparar la realización de pruebas invasivas en disposición de TPNI (12) contra la realización de pruebas invasivas sin disposición de TPNI (sólo con IRC) en el mismo grupo (154), aplicando el test de McNemar para datos aparejados y obteniendo una diferencia de 142 pruebas invasivas estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

En nuestra muestra, hubo 5 embarazos gemelares bicoriales biamnióticos, de los cuáles 2 realizaron TPNI por IRC > 1/250 en uno de los fetos y 3 por hallazgos ecográficos (arteria subclavia con salida aberrante y ectasia piélica más intestino hiperecogénico). En todos ellos el TPNI dio un riesgo de aneuploidía bajo, confirmándose posteriormente el resultado al nacimiento (9 mujeres sanas, 1 varón sano).

En las pacientes que se realizaron PI directamente, sin realización de TPNI, hubo 74 de 77 pacientes cuya indicación para someterse a este procedimiento fue IRC

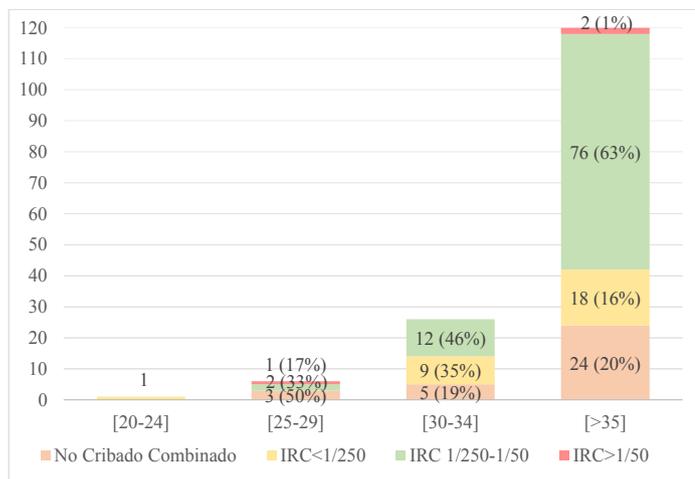


Figura 4. Distribución de IRC según edad.

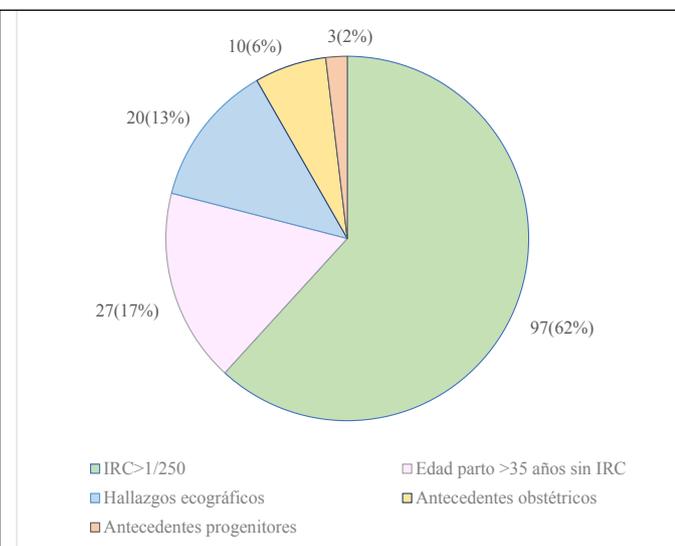


Figura 5. Indicaciones de realización de TPNI.

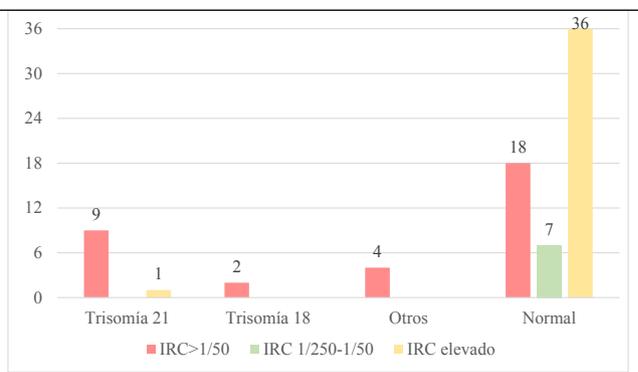


Figura 6. Resultados de las pruebas invasivas de pacientes con IRC > 1/250 que no se realizaron TPNI.

elevado para trisomía 21. Se diagnosticaron 10 trisomías 21 en este grupo de pacientes, lo que refleja que precisamos

realizar 7,4 pruebas invasivas para diagnosticar 1 feto afecto de síndrome de Down. En el grupo de pacientes que se realizó TPNI, hubo 4 pacientes que se sometieron a la realización de una prueba invasiva por resultado de TPNI de alto riesgo, siendo el diagnóstico 4 fetos afectados de trisomía 21, por lo que se necesita 1 PI para diagnosticar 1 trisomía. Los datos se resumen en la Tabla 3.

Prueba invasiva	Indicación		Diagnóstico trisomía 21
	No trisomía 21	Trisomía 21	
IRC	3	74	10
TPNI	0	4	4
Pruebas Invasivas/trisomía 21			
IRC	7,4 Pruebas invasivas/1 diagnóstico trisomía 21		
TPNI	1 Prueba invasiva/1 diagnóstico trisomía 21		

*Tabla 3. Número necesario de pruebas invasivas para diagnosticar 1 feto afecto de trisomía 21 utilizando IRC/TPNI.*

## DISCUSIÓN

El TPNI supone una mejora del cribado contingente de la trisomía 21 y, además, reduce el riesgo asociado a la realización de una prueba invasiva. El uso del IRC como cribado contingente supone realizar 7,4 pruebas invasivas para diagnosticar 1 feto afecto de síndrome de Down. Al utilizar el TPNI como cribado, por cada prueba invasiva realizada se ha diagnosticado 1 feto afecto de trisomía 21 en estos grupos de pacientes, exponiendo una diferencia de 6,4 pruebas invasivas por cada hallazgo de síndrome de Down entre los dos test de cribado.

Si asumimos que las gestantes que se han realizado el TPNI hubieran prescindido de él, se hubieran ofrecido 154 procedimientos invasivos diagnósticos, mientras que con el TPNI se ofrecieron y realizaron 12 procedimientos invasivos, que suponen una reducción del 90% de pruebas invasivas en este grupo de pacientes, de las cuales ninguna se complicó. Esto supone una clara ventaja a favor del TPNI, puesto que las pruebas invasivas no están exentas de riesgos para nuestras pacientes, y el principal problema del IRC fue su tasa de falsos positivos. Además, hay un conjunto de pacientes con IRC >1/250 que prefiere realizar directamente una prueba invasiva que confirme el cariotipo de su feto. En nuestro caso, fueron 77 pruebas invasivas, de las cuales, con los resultados obtenidos en cuanto a sensibilidad y especificidad del TPNI en nuestro grupo de pacientes, se hubiesen evitado al menos 61 pruebas, correspondientes a los fetos con cariotipo normal, que dentro de este grupo suponen un 79% de pruebas. ¿Por qué estas gestantes decidieron realizarse directamente una prueba invasiva? Quizás la preocupación de las pacientes por su edad avanzada (nuestra media fue de 37,3 años) les haga

decantarse por una opción definitiva.

El 17,2% de las indicaciones de realización del TPNI en esta muestra fueron gestantes mayores de 35 años que no se habían realizado el cribado combinado del primer trimestre. Una de las razones podría ser que, en el caso de la población inmigrante, se desconozca el funcionamiento del seguimiento del embarazo en nuestro sistema de salud. Además, hay otras circunstancias generales que pueden ocurrir: como fallos administrativos, desconocimiento del seguimiento en niveles socioeconómicos bajos, olvidos por parte de la paciente. Puede que sea interesante realizar un estudio de estas circunstancias, dados que, sólo por la edad, el riesgo de estas gestaciones es más elevado.

Cómo se ha mostrado, tanto en este estudio cómo en el metaanálisis llevado a cabo por Gil.M.M. et al (2017), la introducción del TPNI supone una mejora en el cribado de aneuploidías, siempre y cuándo se sigan estrictamente las indicaciones planteadas para su uso: IRC>1/250, marcadores ecográficos sugestivos de trisomía, antecedentes de gestación previa con feto afecto de aneuploidía, antecedentes en progenitores y embarazo no controlado con cribado combinado del primer trimestre en gestantes cuya edad en el parto sea mayor a 35 años. Al aplicar un programa de cribado cómo es el TPNI, de manera poblacional en todas las gestaciones, aparecerían falsos positivos y negativos que disminuirían la sensibilidad y especificidad calculadas en nuestro estudio y, en consecuencia, aumentaría el número de pruebas invasivas en las gestantes y las complicaciones derivadas de ellas, aunque sí es cierto que esto ocurriría con menor frecuencia de la que se da actualmente con el uso del IRC. Además, en el caso de los falsos negativos supondría retrasar o evitar decisiones en los progenitores, tales como la interrupción del embarazo o, en caso de continuar con la gestación, la preparación y planificación necesarias para atender al recién nacido con trisomía.

A la luz de los datos obtenidos, nos surgen varias cuestiones ¿quiere decir esto que debemos prescindir del IRC? ¿Podríamos realizar el TPNI junto con una ecografía en el primer trimestre? Ya hemos visto que la mayoría de los IRC altos son realmente falsos positivos, y que incluso 1 IRC bajo fue un falso negativo. En nuestro estudio se realizaron 28 TPNI en pacientes con IRC bajo por hallazgos ecográficos, antecedentes obstétricos o parentales. Se realizaron 12 pruebas invasivas: 4 fetos fueron diagnosticados de trisomía 21 (todos por TPNI de alto riesgo). La edad media avanzada de nuestras gestantes (37,3 años) también puede explicar el aumento del número de IRC altos, al ser uno de los parámetros

que se utilizan para calcularlo. Aun así, el IRC es una prueba que presenta una alta especificidad, así pues, debemos resaltar que en este estudio ha sido calculada en base a la muestra de pacientes que se han realizado el TPNI. Si se calculase la especificidad del IRC teniendo en cuenta el resto de las gestaciones de bajo riesgo que no se han sometido al TPNI, ésta aumentaría aún más. Quizás, si seguimos las indicaciones del TPNI expresadas anteriormente, serían esos los casos más susceptibles de prescindir de IRC y realizar directamente el test genético.

En cuanto a gestaciones gemelares, se precisan estudios de tamaño muestral amplio para poder afirmar la eficacia del TPNI en el diagnóstico de aneuploidías, aunque en nuestro análisis se ha visto que el TPNI ha clasificado correctamente todos los embarazos en bajo riesgo. Gil. M. M et al. (2017), refieren una sensibilidad del TPNI para cribado de trisomía 21 del 100% (IC 95% 95.2-100%) una tasa de falsos positivos 0.0% (IC 95%, 0.0%- 0.003%) en una muestra de 1125 embarazos gemelares con 24 casos de trisomía 21.

En nuestro estudio, sólo hubo 1 caso en el que no se obtuvo resultado al realizar el TPNI. Se trataba de una paciente con antecedentes de obesidad y 4 abortos sin causa filiada, por lo que se programó una amniocentesis, que no se llegó a realizar por aborto espontáneo. Las características de esta paciente coinciden con las limitaciones del TPNI descritas por Renga, B. (2018)

## CONCLUSIONES

- El TPNI presenta un mayor rendimiento que el IRC en el cribado contingente de trisomía 21 en gestaciones de alto riesgo, lo que permite reducir el número de pruebas invasivas y sus riesgos asociados.
- Con el TPNI se precisa de 1 prueba invasiva para diagnosticar 1 feto afecto de síndrome de Down, mientras que con el IRC se realizan 7,4 pruebas invasivas para el mismo fin.
- La mayoría de los IRC > 1/250 se encuentran agrupados en edades mayores de 35 años y conforman la mayoría de las indicaciones para la realización de TPNI.
- La no realización de IRC en gestantes cuya edad en el parto es mayor a 35 años supone la segunda indicación de realización de TPNI, pudiendo ser objeto de estudio la causa por la que no se realizó dicha prueba, como desconocer como funciona el sistema sanitario en el caso de pacientes inmigrantes.

- El TPNI también presenta unos parámetros de sensibilidad y especificidad elevados que permiten su uso en gestaciones gemelares.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Obstet Gynecol, 41(3), pp. 247-261. , Ultrasound Agathokleous, M., Chaveeva, P., Poon, L., Kosinski, P. y Nicolaides, K. H. (2013): "Meta-analysis of second-trimester markers for trisomy 21"
2. American College of Obstetricians and Gynecologists (2016): "Prenatal diagnostic testing for genetic disorders", Practice bulletin No. 162. Obstet Gynecol, 127(5), pp. 108-122.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists 82016): "Screening for fetal aneuploidy", Practice Bulletin No. 163. Obstet Gynecol. 127(5), pp. 123- 137.
4. Benn, P., Borrell, A., Rossa, W. K. C., Cuckle, H., Dugoff, L., Faas, B., Gross, S., Huang, T., Johnson, J., Yaron Y. et al. (2015): "Position statement from the Chromosome Abnormality Screening Committee on behalf of the Board of the International Society for Prenatal Diagnosis", Prenat Diagn, 35(8), pp. 725-734.
5. Enzensberger, C., Pulvermacher, C., Degenhardt J., Axt-Flidner, R. et al. (2012): "Fetal Loss Rate and Associated Risk Factors After Amniocentesis, Chorionic Villus Sampling and Fetal Blood Sampling", Ultraschall Med. 33(7), pp. 75-9.
6. Gil, M.M., Accurti, V., Santacruz, B., Plana, M. N. y Nicolaides, K. H. (2017): "Analysis of cell-free DNA in maternal blood in screening for aneuploidies: updated meta-analysis", Ultrasound Obstet Gynecol, 50(3), pp. 302-314.
7. Gregg, R.A., Skotko, B. G., Benkendorf, J. L., Watson, M. s., et al. (2016): "Non invasive prenatal screening for fetal aneuploidy, 2016 update: a position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics", Genet Med, 18(10), pp. 1056-1065.
8. Nussbaum, R., MacInnes, R., Willard, H. and Hamosh, A. (2007): "Principles of clinical cytogenetics", Thompson & Thompson genetics in medicine, 7th ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier, Ch. 5, pp. 59-80.
9. Renga, B. (2018): "Non invasive prenatal diagnosis of fetal aneuploidy using cell free fetal DNA". Europ Journ Obstet Gynecol Reprod Biol, 225: pp. 5-8.

# Intrarosa®

6,5mg Óvulos PRASTERONA

INNOVACIÓN  
ATROFIA VAGINAL

*Primer tratamiento local que genera intracelularmente andrógenos y estrógenos* <sup>(1-6)</sup>



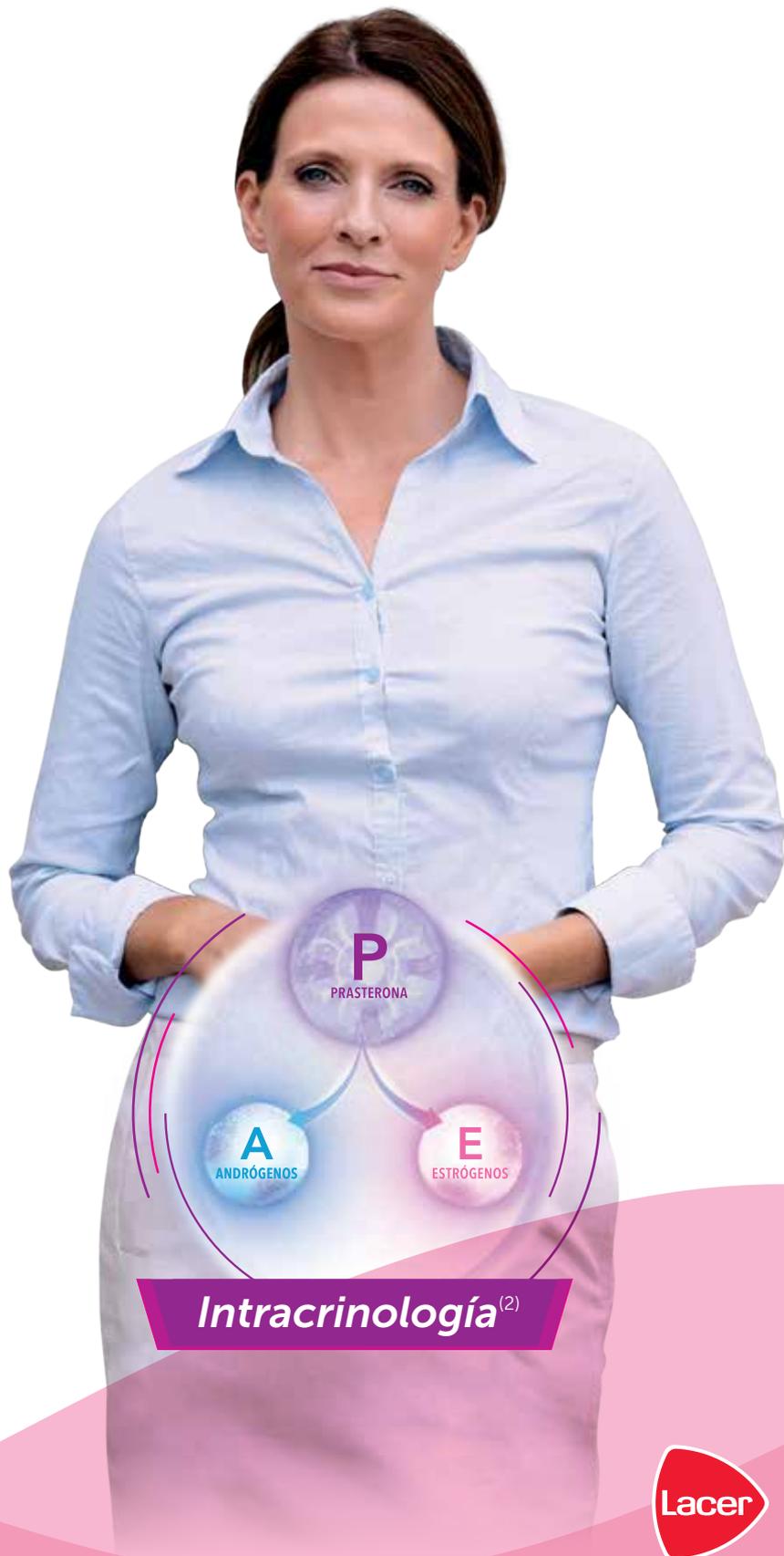
**Mejora la sintomatología** <sup>(7,8,9)</sup>

**No causa elevación de estrógenos**

por encima de los niveles normales postmenopáusicos <sup>(10)</sup>

**Mejora la función sexual**

en mujeres postmenopáusicas con atrofia vulvovaginal <sup>(11)</sup>



**Intracrinología** <sup>(2)</sup>

LACER, S.A.  
SARDENYA, 350  
E-08025 BARCELONA  
[www.lacer.es](http://www.lacer.es)



## Artículo Original

# Características epidemiológicas y clínicas de las cardiopatías congénitas diagnosticadas prenatalmente en una población con alta prevalencia de obesidad

Epidemiological and clinical characteristics of congenital heart diseases diagnosed prenatally in a population with a high prevalence of obesity

Montenegro del Moral M, Martínez Artal P, Benítez Zafra F, Álvarez de la Rosa M, Padilla Pérez A, Troyano Luque J

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Canarias

### RESUMEN

**Objetivo.** Estimar la prevalencia, presentación clínica y factores asociados a las CC diagnosticadas en la Unidad de Ecografía del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC).

**Material y métodos.** Estudio descriptivo retrospectivo que analiza las CC mayores diagnosticadas prenatalmente en el CHUC entre 2008 y 2017.

**Resultados.** En 10 años y sobre un total de 27.130 ecografías realizadas, la prevalencia de CC es de un 4.9 por mil en nuestro hospital: 101 diagnosticadas prenatalmente y 32 casos falsos negativos, siendo la sensibilidad diagnóstica del 75,9%. Las CC más prevalentes son las conotruncales y las septales, con 52 casos (51,5%), seguidas de las que afectan al corazón izquierdo con 19 casos (18,8%).

**Conclusiones.** La tasa de detección en nuestro medio

CORRESPONDENCIA:

**María Montenegro del Moral**

Servicio de Ginecología y Obstetricia.  
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.  
La Laguna 38320. Tenerife. España

está por encima del estándar nacional y europeo. Más del 50% son cardiopatías graves y la mortalidad global de las que llegaron a término es muy baja, al tratarse de los casos con mejor pronóstico. Entre los factores de riesgo conocidos destacan la obesidad y la diabetes, ambas muy prevalentes en Canarias.

**Palabras clave.** Ecocardiografía, Cardiopatías congénitas, Tasa de detección, Diagnóstico prenatal.

### SUMMARY

**Objectives.** To estimate the prevalence, clinical features and associated factors related to CHD in the Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC).

**Methods.** Retrospective descriptive study that analyses all the severe prenatal diagnosed CHD at the CHUC in the period between 2008 to 2017.

**Results.** In the last ten years a total of 27 130 routine fetal ultrasound scans were done in the CHUC, the CHD prevalence was 4.9 per 1000: we found 101 prenatally diagnosed and 32 false negative cases, which means a 75.9% estimated detection rate. The vast majority of CHD are conotruncal and septal defects (52 cases) followed by the hypoplastic left ventricle anomaly (19 cases).

**Conclusions.** The estimated detection rate is above the European and national standard. Most of them are major congenital defects and the global postnatal mortality is very low, probably due termination of pregnancy in most

severe cases. Obesity and diabetes are known risk factors for CHD in the Canary Island.

**Key words.** Echocardiography, Congenital heart defects, Detection rate, Prenatal diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas (CC) son defectos morfofuncionales del corazón, resultado de alteraciones en el desarrollo embrionario entre la tercera y la décima semana de gestación. Constituyen la malformación estructural severa de mayor prevalencia e impacto en la morbimortalidad neonatal y representan un problema de alto coste sociosanitario. Se corresponden a un tercio del total de las anomalías congénitas, y su prevalencia ha aumentado desde menos de 1 por cada 1000 recién nacidos en 1930 hasta 9 por cada 1000 recién nacidos en los últimos años quizá motivado por mejoras de métodos diagnósticos y modalidades de screening.

La mayoría de las anomalías congénitas se presentan sin factores de riesgo conocidos, motivo por el cual en nuestro medio se realiza el cribado prenatal de manera universal en la ecografía del primer trimestre y en la morfológica de la semana 18-20 del embarazo. Esto facilita la reducción de la morbimortalidad neonatal, y a su vez, permite el consejo prenatal a los padres, y da la opción a estos de decidir sobre la posibilidad de continuar con la gestación, así como la planificación del parto en un centro terciario especializado y en casos muy seleccionados, plantear la terapia fetal. Además el diagnóstico prenatal supone un impacto económico, ya que reduce el importe destinado al abordaje de las cardiopatías congénitas diagnosticadas postnatalmente. La prevalencia de obesidad en las Islas es superior a la media nacional 2, 3 y podría ser responsable de una mayor ocurrencia de CC, tanto por ser un factor de riesgo como de una mayor tasa de falsos negativos por las limitaciones al diagnóstico por la imagen.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo que analizó las CC diagnosticadas prenatalmente en la Unidad de Ecografía del CHUC entre 2008 y 2017, donde se realizan entre 2500 y 3000 ecografías fetales morfológicas anuales y es de referencia para otra de las islas del Archipiélago. A partir de una base de datos del ecógrafo de nuestra unidad, se recogieron variables demográficas y epidemiológicas maternas, y características clínicas en relación a la gestación y al feto. Además se obtuvo la cifra de falsos negativos en este periodo de tiempo, gracias a la colaboración del Servicio de Pediatría. Este dato ha permitido el

estudio de la distribución de cardiopatías congénitas no detectadas prenatalmente, y el cálculo de la prevalencia y la sensibilidad.

Las ecografías morfológicas de la semana 12 y 20 de gestación fueron realizadas por dos ecografistas responsables de la unidad, que realizaron su curva de aprendizaje durante primeros los años del estudio. Se emplearon dos tipos de ecógrafos de altas prestaciones: Xario (Toshiba) y Voluson Expert 730 (General Electrics), ambos instalados en el Servicio desde el año 2007.

Se contó con el asesoramiento conjunto por parte del servicio de Cardiología Pediátrica para seguimiento y programación de los partos, en los casos en los que fuese necesario una atención neonatal especializada inmediata. Además, en el caso de las cardiopatías más severas, las pacientes se trasladaban a hospitales de referencia para Cirugía Cardíaca Pediátrica para programación del parto y terapia postnatal.

La técnica ecocardiográfica empleada rutinariamente siguió la sistemática recomendada por la Sociedad Internacional de Ecografía en Obstetricia y Ginecología (ISUOG), que incluye un análisis detallado de la estructura y función cardíaca, basándose en los cortes de Yagel 4.

Se empleó el programa SPSS 21 (IBM, Chicago) para el tratamiento de los datos. Las variables se presentan como porcentaje, media e intervalo de confianza del 95%. El estudio obtuvo la aprobación del Comité Ético.

## RESULTADOS

En el periodo de tiempo estudiado de 10 años, y sobre un total de 27.130 ecografías de la semana 20, se han diagnosticado prenatalmente 101 (0,25%, entre 0,1 y 0,7% por año) pacientes con CC. La prevalencia de CC fue de 4,9 por mil en nuestro Centro, teniendo en cuenta que se diagnosticaron 101 casos prenatalmente y 32 fueron falsos negativos (tasa del 24,1%). La sensibilidad de detección de CC fue del 75,9%, con una especificidad del 99,99%, el valor predictivo positivo es del 98,1% y el valor predictivo negativo del 99,9%. En el estudio de los factores de riesgo de las pacientes cuyos fetos tenían cardiopatía, se obtuvieron los siguientes datos: la media de edad fue de 33 años (IC 95% 32-34); 33 (32,7%) presentaban obesidad, 23 (22,8%) eran fumadoras, 7 (6,9%) diabéticas pregestacionales, 5 (4,9%) tenían antecedente familiar de cardiopatía y 10 (9,9%) procedían de tratamientos de reproducción asistida. La diabetes se presentó de manera homogénea en todos los grupos de cardiopatía; el tabaco se relacionó con las afecciones del corazón izquierdo en 10 pacientes (43,5% de las fumadoras); por último, la obesidad se relacionó con 8 (30%) de las cardiopatías conotruncuales.

La media de la edad gestacional al diagnóstico fue de 22 semanas (IC 95% 20,7-23,2) con rango entre 12 y 40 semanas. Un total de 48 (47,5%) pacientes optaron por interrupción legal del embarazo (ILE). Entre ellas: 15 cardiopatías conotruncuales, 13 de corazón izquierdo, 11 septales, una de corazón derecho y 8 de otros tipos.

TIPO DE CARDIOPATÍA (n=133)	n(%)
Conotruncuales	26 (19,5%)
Septales	26 (19,5%)
Corazón izquierdo	19 (14,3%)
Otros	7 (5,3%)
Corazón derecho	5 (3,8%)
Arritmias	5 (3,8%)
Tumores	4 (3%)
Cardiomegalia	4 (3%)
Miocardopatías	3 (3%)

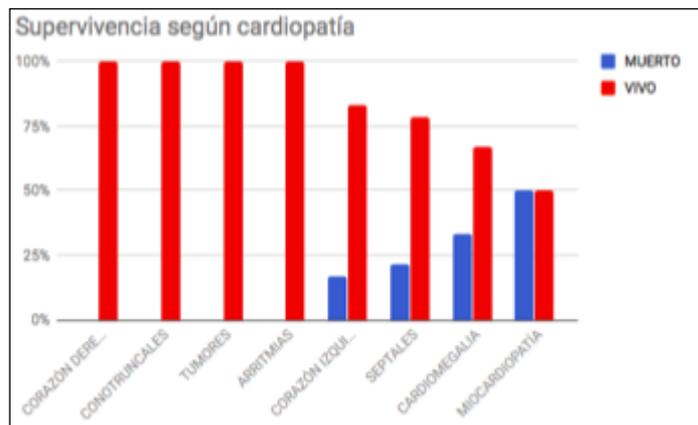


Figura 1. Supervivencia según el tipo de cardiopatía.

Entre los ILE, 9 eran portadores de aneuploidía, 7 casos de trisomía 21, siendo 6 de ellos diagnosticados de cardiopatía septal y uno de corazón izquierdo hipoplásico, una trisomía 18 y una trisomía 13, siendo estos dos últimos casos diagnosticados de cardiopatía septal.

El cribado del I trimestre se había realizado en 89/101 pacientes de las cuales 7 (8%) presentaron una translucencia nucal. Un total de 17 (24%) de las amniocentesis realizadas arrojaron resultados patológicos, y 41 (40,6%) fetos presentaron otras malformaciones extracardíacas.

De las 53 gestaciones (52,5%) que llegaron a término sobreviven 47 pacientes (88,7%). De ellos, 32 (60,3%) nacieron mediante parto vaginal. Del total, se obtuvo un pH por debajo de 7,20 en 12 (22,6%) casos.

Las CC más prevalentes son las conotruncuales y las septales con 52 casos (51,5% del total), y en segundo lugar las que afectan al corazón izquierdo con 19 casos (18,8 %). Dentro de las conotruncuales, la afección más frecuente es la trasposición de grandes arterias (TGA) (10 casos), seguida de la tetralogía de Fallot (9 casos). Mientras que en las septales predomina la comunicación interventricular mayor de 3mm (CIV) (16 casos), seguida del canal atrioventricular (9 casos). Por último, en cuanto a las malformaciones cardíacas izquierdas, la más prevalente es la hipoplasia de cavidades izquierdas (11 casos), seguida del arco aórtico derecho (3 casos). Tabla 1.

Asimismo, se analiza la distribución de los 32 (24%) casos de cardiopatía congénita que no habían sido diagnosticadas prenatalmente (falsos negativos), observándose que las más prevalentes dentro de este grupo son las septales con 15 casos (47%), siendo la mayoría CIV sintomáticas, y las conotruncuales con 7 pacientes (22%), siendo la mayoría TGA. En cuanto a los casos de falsos positivos se obtuvo un total de 2 casos (1,5%), uno fue diagnosticado de una coartación de aorta en la semana 33 y finalmente el recién nacido padecía una pequeña CIA y el segundo caso fue una sospecha de hipoplasia de cavidades izquierdas diagnosticado en la semana 35+5 y el resultado fue un recién nacido sano.

Respecto a la supervivencia de las cardiopatías, las que registran mayoría de casos de vivos son las cardiopatías conotruncuales y las septales, con 22 casos (41,5% del total de supervivientes). Por su parte, la supervivencia dentro de cada tipo de CC es: de corazón derecho sobreviven 4 casos (100%), de corazón izquierdo 11 (83,3%), de conotruncuales 11 (100%), de septales 11 (78,6%), de tumores 2 (100%), de cardiomegalia 2 (66,7%), de miocardopatía 1 (50%) y de arritmias 5 (100%). Figura 1.

Se produjo la muerte neonatal en 6 casos (9,7% de los nacidos), los cuales tuvieron las siguientes malformaciones: una miocardopatía hipertrófica, cuatro síndromes polimalformativos y un caso de mesocardio con septum hipertrófico.

## DISCUSIÓN

En esta serie de 133 casos totales, se obtiene una prevalencia de 4,9 casos por cada 1000 partos que es ligeramente superior a la de otros estudios analizados, en los que se encuentra una prevalencia de 3,5 por cada 1000 partos 5. Sin embargo, es inferior a la observada en un metaanálisis publicado en 2011 por van der Linde acerca

de la prevalencia mundial de CC, estimada en 8 por cada 1000 nacidos vivos<sup>1</sup>, lo cual también podría estar en relación con el menor tamaño muestral.

Por otra parte, se observa que la tasa de detección de este estudio es similar a la de la literatura revisada<sup>6</sup>. Tasas superiores se obtienen en centros de referencia con ecografistas expertos y medios tecnológicos óptimos<sup>7</sup>. La especificidad es muy elevada (99,99%) en comparación con la obtenida en el estudio de Mayorga et al, en el que es del 93%, por lo que la asertividad diagnóstica es muy alta<sup>8</sup>.

Respecto a los factores de riesgo relacionados con esta patología, se objetiva que un 40,6% de las madres con hijos afectados de CC presenta alguno de estos factores: diabetes mellitus, obesidad, e historia personal o familiar de cardiopatía, ya que se sabe que la recurrencia de CC en pacientes con familiares de primer grado afectados es entre el 2% y el 5%<sup>9</sup>. Así, se comprueba que la mayoría de las embarazadas no presentan factores de riesgo asociados, lo cual también se confirma con el estudio de Perri et al. en el que, en efecto, más del 89% de las CC ocurrieron en embarazos sin factores de riesgo conocidos hasta el momento<sup>10</sup>. La prevalencia de obesidad en nuestro Centro es del 20,7% según estudio previo<sup>3</sup>.

Otro de los factores analizados fue la translucencia nucal (TN), que sólo se relaciona con 7 (8%) casos, de acuerdo con lo publicado en las guías clínicas, las cuales no aconsejan emplear la TN para cribado de cardiopatías congénitas<sup>11</sup>.

En lo relativo a las pacientes que optaron por la ILE, que se corresponden con un 47,5% del total de la muestra, se encuentran diferencias en función del tipo de cardiopatía que padecían los fetos y la mayoría se corresponde con los casos más graves de CC. Este hecho puede haber repercutido en la elevada tasa de supervivencia obtenida, puesto que la mayoría de gestaciones que llegaron a término son CC compatibles con la vida.

En otros estudios revisados, la malformación que más predomina es el defecto septal, lo cual coincide con lo expresado en este estudio. Además, la segunda cardiopatía por orden de frecuencia encontrada en la literatura, es la hipoplasia del ventrículo izquierdo, que ocupa el tercer lugar en este estudio formando parte del grupo de cardiopatías que afectan a corazón izquierdo. Por último, cabe recalcar que en nuestro estudio las cardiopatías conotruncales tienen un papel principal junto con las septales, a diferencia de los estudios revisados, en los que forman parte de los grupos minoritarios<sup>1, 5, 8, 12</sup>

Los casos falsos negativos más prevalentes son las anomalías valvulares, por su gran dificultad diagnóstica; en el presente estudio el 47% se correspondía con anomalías septales. Se sabe, que a partir de la semana 30 de gestación estas anomalías permiten ser visualizadas con mayor facilidad, y en nuestro medio no se realiza ecocardiografía fetal rutinaria en tercer trimestre. Es por ello que en varias guías clínicas recomiendan la protocolización de una ecocardiografía en la semana 30, para incrementar el diagnóstico prenatal de estas afecciones<sup>6</sup>. Además, se obtiene en el presente estudio un porcentaje de falsos negativos del 24%, similar al observado en el mencionado estudio de Itsukaichi et al.

En centros de referencia y desde hace más de una década se ha demostrado que es factible realizar la ecocardiografía precoz en población de riesgo para mejorar la tasa de detección<sup>13</sup>.

En cuanto a la supervivencia, coincide con el intervalo descrito en la literatura, siendo la del presente estudio de un 88,7%, con una mortalidad del 11,3%. Esta mortalidad subestima el verdadero número de muertes por CC en fetos, puesto que frecuentemente los abortos espontáneos y mortinatos son el resultado de complejos defectos cardíacos o de defectos cromosómicos que tienen asociado una malformación cardíaca, pero a muchos de éstos no se les realiza autopsia, y por lo tanto son subdiagnosticadas. Consecuentemente, las CC que llegan a término son en su mayoría cardiopatías menores y compatibles con la vida, siendo esta una de las limitaciones de este trabajo, el no disponer de necropsias en numerosos casos y que podría explicar una prevalencia baja.

Entre otras limitaciones del presente trabajo, no se incluyeron en el estudio las CIV pequeñas y asintomáticas no diagnosticadas prenatalmente, por su alta prevalencia y su baja repercusión sobre la morbimortalidad perinatal.

Como fortaleza del trabajo se destaca el período temporal así como el seguimiento de cada uno de los casos pudiendo definir el resultado de cada uno y destacando la buena concordancia entre el estudio ecográfico pre y posnatal definido por la baja tasa de falsos positivos. Además la tasa de detección en nuestro medio está por encima del estándar nacional y europeo.

La prevención primaria y secundaria de los factores de riesgo demográficos, sobre todo en relación a la obesidad podría disminuir la incidencia de CC y facilitar el diagnóstico de las mismas. Debido a esto mismo, implementar una ecocardiografía de rutina en la semana 32-34 de gestación podría disminuir la tasa de falsos negativos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. van der Linde D, Konings EE, Slager MA, Witsenburg M, Helbing WA, Takkenberg JJ, et al.: Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011;58(21): 2241-2247.
2. Bautista-Castano I, Aleman-Perez N, Garcia-Salvador JJ, Gonzalez-Quesada A, Garcia-Hernandez JA, Serra-Majem L: [Prevalence of obesity in pregnant women of Canary Islands, Spain]. *Med Clin (Barc)* 2011;136(11): 478-480.
3. Mendez Y, Alvarez de la Rosa M, Pérez LP, Coloma M, Padilla AI, Troyano, JM: Marcadores séricos del primer trimestre y riesgo obstétrico en una población con alta prevalencia de obesidad. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2017;82(2): 11.
4. Cardiac screening examination of the fetus: guidelines for performing the 'basic' and 'extended basic' cardiac scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;27(1): 107-113.
5. Garne E, Stoll C, Clementi M: Evaluation of prenatal diagnosis of congenital heart diseases by ultrasound: experience from 20 European registries. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17(5): 386-391.
6. Itsukaichi MS, T.; Yoshihara, K.; Suzuki, H.; Haino, K.; Yamaguchi, M.; Enomoto, T. : Effectiveness of fetal cardiac screening for congenital heart disease using a combination of the four-chamber view and three-vessel view during the second trimester scan. *J Obstet Gynaecol Res* 2018;44(1): 4.
7. Prats PF, Q.; Rodríguez, M.A.; Comas, C: Diagnóstico prenatal y evolución de cardiopatías congénitas. *Diagnostico Prenatal* 2011;22(4): 7.
8. Mayorga CR, J.G.; Enriquez, G.; Alarcón, R.; Gamboa, C.; Capella, D.; Fishcher, D.: Cardiopatías congénitas: diagnóstico prenatal y seguimiento. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2013;78(5): 7.
9. Gill HK, Splitt M, Sharland GK, Simpson JM: Patterns of recurrence of congenital heart disease: an analysis of 6,640 consecutive pregnancies evaluated by detailed fetal echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2003;42(5): 923-929.
10. Perri T, Cohen-Sacher B, Hod M, Berant M, Meizner I, Bar J: Risk factors for cardiac malformations detected by fetal echocardiography in a tertiary center. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005;17(2): 123-128.
11. Simpson LL, Malone FD, Bianchi DW, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al.: Nuchal translucency and the risk of congenital heart disease. *Obstet Gynecol* 2007;109(2 Pt 1): 376-383.
12. Chew C, Halliday JL, Riley MM, Penny DJ: Population-based study of antenatal detection of congenital heart disease by ultrasound examination. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(6): 619-624.
13. Comas Gabriel C, Galindo A, Martínez JM, Carrera JM, Gutierrez-Larraya F, de la Fuente P, et al.: Early prenatal diagnosis of major cardiac anomalies in a high-risk population. *Prenat Diagn* 2002;22(7): 586-593.



Seguro de Automóvil



Juan necesitó ayuda de *confianza* para montar la silla

Y uno de nuestros profesionales lo hizo, gracias al nuevo "Servicio Manitas Auto".

*Así de fácil...*

**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 (Hilarión)**  
Hilarión Eslava, 50  
Tel. 910 50 57 01  
hilarion@amaseguros.com

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

**LA MUTUA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS**

www.amaseguros.com 913 43 47 00 / 902 30 30 10 Sigamos en       y en nuestra APP 



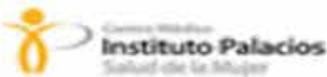


20º Encuentro Nacional de Salud y Medicina  
de la  
Mujer

Museo de la  
Real Casa de la Moneda  
Madrid

19 AL 21 DE FEBRERO

2020



Ya estamos  
trabajando en el  
SAMEM 2020!!

Próximamente:



Nueva Website



Nueva App

Teléfono: 915 78 05 17

[samem@institutopalacios.com](mailto:samem@institutopalacios.com)

De conformidad con la normativa vigente en materia de protección de datos Reglamento Europeo (EU) 2016/679 y normativa española aplicable, le informamos que U.d. recibe este mail por al haber mostrado interés en nuestros Congresos o haber formado parte de los mismos, siendo sus datos tratados por INSTITUTO PALACIOS, con CIF: B80312898 y domicilio en Antonio Acuña, 9, 28009 Madrid, con la finalidad de poder mantenerle informado de nuestras actividades formativas, cuya base jurídica se encuentra en el interés legítimo, conservándose los mismos el tiempo legal mínimo establecido. Para el ejercicio de tus derechos y/o reclamaciones y dudas de privacidad, puede dirigirse a nuestra Delegada de Protección de Datos [dpo@institutopalacios.com](mailto:dpo@institutopalacios.com). También puede darse de baja de nuestra lista de correo en nuestro mail [ipalacios@institutopalacios.com](mailto:ipalacios@institutopalacios.com), con el asunto DARSE DE BAJA.

## Artículo Original

# Resultados y factores pronósticos en inseminaciones homólogas

## Results and prognostic factors in homologous insemination

Campoverde Ramírez A, De la Cuesta R

Facultad de Medicina. Departamento de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

### RESUMEN

**Objetivos:** Analizar resultados y posibles factores influyentes en las inseminaciones artificiales homólogas (IAH) realizadas en el Hospital Puerta de Hierro en el periodo establecido.

**Materiales y métodos:** Estudio observacional retrospectivo de 497 ciclos de IAH en 195 parejas. Tras un estudio de fertilidad, se seleccionaron a pacientes de hasta 40 años con esterilidad de factor ovárico, masculino leve, uterino, tubárico parcial, de origen desconocido y con endometriosis leve para estimulación ovárica y, posteriormente, inseminación. Mediante la revisión de historias clínicas se recopilaron y analizaron las características de las pacientes y de cada ciclo de IAH, así como el resultado de esta.

**Resultados:** La tasa de embarazo media por ciclo fue 13.3% y la tasa gemelar dentro de los embarazos fue 12.1%. Dentro de las características clínicas de las pacientes, aquellas que mostraron una asociación significativa con la consecución de embarazo fueron la edad de la mujer por debajo de los 35 años y una duración de la esterilidad en las parejas inferior a 3 años; además, encontramos una asociación significativa entre el mayor IMC de las pacientes y una duración de

la esterilidad superior. Por otro lado, las características de cada ciclo no revelaron asociación con el embarazo, alcanzando solamente el número de folículos totales una baja significación ( $p = 0.06$ ).

**Conclusión:** La inseminación artificial homóloga continúa siendo una técnica con buenos resultados, siendo más recomendable en aquellas pacientes de menos de 35 años y con un tiempo de esterilidad inferior a 3 años, debido a sus mejores resultados.

**Palabras clave:** esterilidad, inseminación artificial homóloga, IAH, factores pronósticos.

### ABSTRACT

**Objectives:** To analyze the results and possible influencing factors in homologous intrauterine inseminations carried out at the Puerta de Hierro Hospital during the established period of time.

**Methods:** A retrospective observational study of 497 cycles underwent by 195 couples. After a complete sterility study, patients up to 40 years old with anovulatory infertility, mild male factor, uterine factor, incomplete tubal factor, idiopathic infertility and mild endometriosis were selected for ovarian stimulation and insemination. We then collected and analyzed the patients' characteristics and those of the cycles as well as their outcome from their clinical data.

**Results:** The mean pregnancy rate per cycle was 13.3% and the multiple pregnancy rate was 12.1%. In our analysis of the patient's characteristics we found that both a woman's age less than 35 years old and less than 3 years infertility length were significantly associated to a higher pregnancy rate; in addition, we found a significant association between a higher BMI and a longer duration

### CORRESPONDENCIA:

**Ariana Campoverde Ramírez**

Facultad de Medicina

Departamento de Obstetricia y Ginecología

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

of sterility. In contrast, the cycle's characteristics did not reveal any association to the achievement of pregnancies: only the total number of follicles were found to play a part in the pregnancy rate, but this was of low significance ( $p = 0.06$ ).

**Conclusion:** Homologous intrauterine insemination continues to be a technique with adequate results, which should be recommended in women younger than 35 years old and less than 3 years infertility length due to its better results.

**Keywords:** Infertility, homologous intrauterine insemination, IUI-H, prognostic factors.

## INTRODUCCIÓN

Las consultas en Ginecología por esterilidad se sitúan en torno a un 16%, siendo algunas de las parejas sometidas a técnicas de reproducción asistida. Entre ellas, la inseminación artificial homóloga o conyugal (IAH) es una técnica sencilla, poco invasora y con una buena relación coste-efectividad (Vivas Ramírez, 2015) que precede normalmente a la más costosa e invasiva fertilización in vitro; siendo la tasa de partos totales por IAH del 10% en el 2016 según el Registro Nacional de Actividad de la Sociedad Española de Fertilidad, de los cuales un 9.5% fueron múltiples (Sociedad Española de Fertilidad, 2018).

La IAH es una técnica de reproducción que consiste en el depósito no natural de espermatozoides previamente capacitados en el aparato reproductor de la mujer durante su periodo ovulatorio, ya sea en su ciclo natural o bien mediante estimulación ovárica controlada. El objetivo de esta última es desarrollar varios folículos ováricos y aumentar la disponibilidad de ovocitos corrigiendo también posibles desórdenes ovulatorios no perceptibles, siempre con una adecuada supervisión por el posible desarrollo de un síndrome de hiperestimulación ovárica y teniendo en cuenta el riesgo añadido de embarazos múltiples (Remohí Giménez, 2005).

Las tasas de embarazo conseguidas para todo tipo de etiología mediante esta técnica varían ampliamente entre el 6 al 24% según la fuente consultada, siendo esta gran variación debida a las diferencias en los criterios de indicación y selección de pacientes, así como a los diferentes protocolos de estimulación, capacitación del semen y número de ciclos máximos realizados (De la Cuesta, 2004).

Las indicaciones generales de esta técnica incluyen esterilidad de origen masculino: oligoastenoteratozoospermia y disfunción sexual por incapacidad de depositar semen en la vagina; de

origen femenino: disfunciones ovulatorias, hostilidad cervical, factor uterino y endometriosis leve; de origen desconocido y de causa inmunitaria por anticuerpos antiespermáticos (Remohí Giménez, 2005). Queda contraindicada en cervicitis, endometritis, estenosis cervical, en la mayoría de los casos de oligospermia severa y en caso de no permeabilidad tubárica, siendo necesaria al menos una trompa normal (The ESHRE Capri Workshop Group, 2009).

Adicionalmente, son varios los factores descritos en la literatura como posiblemente asociados con el éxito de la inseminación homóloga:

- La edad de la mujer parece ser el factor predictor más relevante de la probabilidad de embarazo al demostrarse una significativa disminución del éxito de la IAH en mujeres mayores de 40 años en la gran mayoría de los estudios realizados al respecto (Cohlen, 2014).
- La duración de la esterilidad se trata de un factor predictor controvertido, al existir estudios que, por un lado, asocian un menor tiempo de infertilidad con mejores tasas de embarazo (Vivas Ramírez, 2015) y otros varios que no encuentran asociación del éxito de la IAH con este parámetro (Yavuz, 2013).
- Otra variable descrita que podría influenciar el resultado de la IAH es el recuento de espermatozoides móviles (REM); varios autores han reportado que un mayor REM se relaciona con mayores probabilidades de embarazo después de la IAH (Sicchieri, 2018). Por otra parte, varios estudios apoyan el concepto de valores límite de parámetros de esperma, por debajo de los cuales la IAH se hace significativamente menos efectiva: una morfología de espermatozoides de más de un 4% y un REM mínimo entre 0.8 y 5 millones (Cohlen, 2018).
- El número de folículos maduros preovulatorios también parece relacionado con la tasa del embarazo según varios autores, obteniéndose mejores resultados con 3 o más folículos (Zorn, 2016).
- En cuanto a la etiología de la esterilidad, se han demostrado buenas tasas de éxito en parejas con esterilidad de origen desconocido, factor ovulatorio, factor masculino leve y endometriosis leve, empeorando con la mayor gravedad del factor masculino y la endometriosis, así como en casos de esterilidad por varias causas (Ahinko-Hakamaa, 2007).
- En el tratamiento utilizado para la estimulación ovárica, la literatura dice que se alcanzan mayores

tasas de embarazos utilizando gonadotropinas frente a citrato de clomifeno a pesar de su menor coste (Cohlen, 2018); sin embargo, no parece haber diferencias significativas en cuanto al tipo de gonadotropina utilizada (Buxaderas, 2014).

- No se ha demostrado mayor eficacia al realizar dos inseminaciones por ciclo versus una sola; por otro lado, en diferentes estudios se ha confirmado que la mayoría de las gestaciones ocurren en los tres primeros ciclos de inseminación (Buxaderas, 2014).
- Por último, tanto la influencia del peso como de los hábitos tóxicos en las pacientes sometidas a la IAH son poco claras. Respecto al peso de las pacientes, los estudios publicados dan resultados contradictorios; mientras que en el caso de los hábitos tóxicos apenas existen estudios al respecto.

## OBJETIVOS

Este estudio tiene como finalidad analizar los resultados de las inseminaciones artificiales homólogas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario Puerta de Hierro en un periodo de 19 meses (enero 2017 – julio 2018); y determinar posibles factores pronósticos que influyan en la obtención de dichos resultados. De esta manera, se podría definir mejor aquellas parejas que tendrían mejores resultados con esta técnica y, por lo tanto, se mejoraría la calidad de las recomendaciones a los pacientes que consulten por esterilidad.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Diseño y pacientes

Se trata de un estudio observacional retrospectivo unicéntrico realizado, tras la aprobación por el comité de bioética del Hospital Universitario Puerta de Hierro y el subcomité de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid, mediante la revisión de historias clínicas y base de datos de una muestra de 195 parejas estériles tratadas de forma consecutiva a las que se les ha realizado un total de 497 ciclos de IAH.

El protocolo básico del estudio de esterilidad en estas parejas incluyó lo siguiente:

- Análisis de sangre básico y serología para Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), Virus de Hepatitis C y B (VHC y VHB) y sífilis tanto al hombre como a la mujer. En la mujer fue añadida a esta serología también rubeola y toxoplasma.
- Determinación hormonal en primera fase del ciclo de hormona tiroestimulante (TSH), hormonas tiroideas T3 y T4, hormona foliculoestimulante (FSH), hormona luteinizante (LH), prolactina

(PRL) y estradiol.

- Ecografía transvaginal, incluyendo una en la primera fase del ciclo para el recuento de folículos antrales.
- Hormona antimulleriana (AMH) si existe riesgo de baja reserva en la mujer (edad elevada, bajo recuento de folículos, cirugía previa).
- Histerosalpingosonografía con contraste para la evaluación de la permeabilidad tubárica.
- Seminograma siguiendo los criterios de normalidad de Organización Mundial de la Salud.

### Criterios de inclusión

Los requisitos necesarios para poder realizar la IAH a los pacientes fueron:

- Esterilidad primaria o secundaria.
- Ausencia de contraindicación médica para el tratamiento y/o el embarazo
- Serologías del estudio de esterilidad negativas para enfermedades infecciosas en ambos miembros de la pareja.
- Mujeres menores de 38 años. Se trataron mujeres hasta los 40 años que estaban a la espera de ser tratadas mediante fertilización in vitro o por propia petición de la paciente.
- Reserva ovárica conservada (FSH < 10 mU/mL en fase folicular temprana o AMH > 0.7 mU/m).
- Permeabilidad tubárica conservada en al menos una trompa.
- Recuento de Espermatozoides Móviles poscapacitación (REM) superior a 5 millones/mL (oligoastenoteratozoospermia leve).

### Protocolo de estimulación ovárica e inseminación

Para conseguir estimular el desarrollo de múltiples folículos se ha utilizado hormona folículo estimulante recombinante (FSHr), hormona folículo estimulante biosimilar (FSHb), gonadotropina urinaria (HMG) o, en casos aislados, citrato de clomifeno en el tercer día del ciclo a dosis bajas que dependen tanto del Índice de Masa Corporal (IMC) como de la reserva ovárica (37.5-75 U). A continuación, se realizaron controles ecográficos periódicos hasta conseguir entre 1-3 folículos maduros (mayores o iguales a 17 mm). Aquellos ciclos con más de 4 folículos maduros fueron cancelados por riesgo de hiperestimulación ovárica y de embarazo múltiple y no fueron incluidos en el estudio.

Posteriormente, se administraron 250 µg de gonadotropina coriónica humana (HCG) recombinante para inducir la ovulación y 24-36 horas después se realizó la inseminación. Se realizó una única inseminación por ciclo con 0.3-0.6 mL de semen capacitado mediante la

técnica de swim-up, que se depositó en la cavidad uterina con una cánula flexible. Tras la inseminación las pacientes fueron dejadas en reposo durante 15 minutos.

Por último, se instruyó a las pacientes para que tomaran 200 mg de progesterona durante dos semanas como apoyo a la fase lútea y para que volvieran a la consulta si en los 25 días posinseminación no volvían a presentar menstruación para realizar un diagnóstico clínico de embarazo mediante ecografía transvaginal.

### Definición de variables

En este trabajo se estudiaron diferentes características de la paciente (edad, hábitos tóxicos, IMC, años de esterilidad y etiología de la esterilidad) y de cada ciclo de inseminación (número de ciclo, tipo de gonadotropina utilizada, número de folículos maduros e intermedios en el día de la HCG, dificultad en la inseminación y REM) tomándolas como variables para estudiar su relación con la consecución o no de embarazo.

### Análisis estadístico

Se ha elaborado una base de datos donde se han registrado los datos base y las variables a estudio. Posteriormente, algunas de las variables cualitativas categóricas y algunas ordinales se han tenido que agrupar en categorías de más de cuatro frecuencias para poder utilizar ciertos procedimientos estadísticos. En concreto, la variable embarazo se tuvo que transformar en una variable binaria (embarazo y no embarazo), en el IMC se agruparon las obesidades tipo 1 y 2 en una misma categoría y la variable tratamiento se modificó incluyendo el tratamiento con clomifeno en un grupo mixto.

Por otro lado, se replicaron ciertas variables como consecuencia de la búsqueda de relaciones y tendencias significativas: la edad como variable continua, categórica y binaria, estableciendo el umbral en 35 años; y el embarazo, como variable categórica y binaria.

El análisis de las variables binarias se realizó mediante el coeficiente de Phi, el de las variables categóricas de más de dos clases mediante el coeficiente de contingencia y para las variables continuas se utilizó el coeficiente de Spearman. Se consideró análisis significativo si  $p \leq 0,05$ .

Una vez identificadas las variables con diferencias estadísticamente significativas se efectuó el modelo predictivo de la variable embarazo. Para ello, se ha realizado la regresión logística mediante modelos factoriales y se han expresado los resultados en probabilidades de éxito o embarazo.

Por último, debido a los resultados obtenidos, se ha realizado un modelo poissoniano de regresión para estimar el comportamiento de la variable duración de la esterilidad frente a otras variables, expresando estos resultados también en probabilidad.

El análisis estadístico se realizó utilizando el software estadístico IBM SPSS Statistics 25 (Field, 2017) y R – package (R Core Team, 2019).

## RESULTADOS

### Análisis descriptivo

Se analizaron 497 ciclos de inseminación artificial homóloga en 195 mujeres, cuyas características clínicas y por ciclo se recogen en las Tablas 1 y 2 en Anexo.

La media de edad de las mujeres fue de 33.9 años con un predominio del grupo entre los 26 y los 34 años (51.4%).

Por otro lado, el IMC fue clasificado dividiéndolo en función de si las pacientes tenían bajo peso (<18.5), normopeso (18.5 – 24.9), sobrepeso (25 – 29.9) u obesidad (grado I entre 30 y 35 o grado II si > 35) siendo más frecuente que las mujeres presentaran un peso normal (60%).

Cabe destacar también que, como vemos en la Figura 1, la distribución de la etiología de la esterilidad fue muy variada, repartiéndose mayoritariamente entre los diagnósticos de factor ovulatorio, factor masculino leve (oligoastenoteratozoospermia), esterilidad de origen desconocido o EOD y factor tubárico parcial; mientras que una minoría de pacientes (9,2%) presentó diagnósticos diferentes entre los que se incluyó el factor uterino y la endometriosis. Además, el tiempo de esterilidad presentado por la mayoría de las pacientes fue entre 1 y 3 años (85.9%), con una media de 1.62 años.

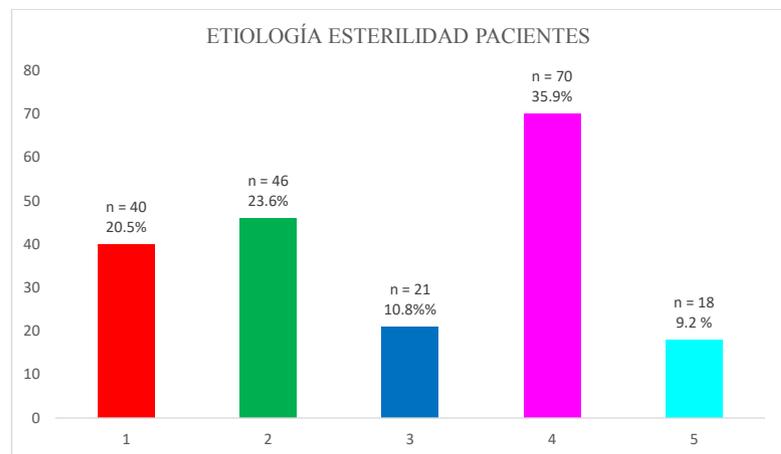


Figura 1: Distribución de la etiología de la esterilidad: factor ovulatorio (1), factor masculino (2), factor tubárico parcial (3), EOD (4) y otras causas (5).

EDAD			IMC			HÁBITOS TÓXICOS		
Media	33.9		Kg/m <sup>2</sup>	n	%		N	%
Mediana	34		<18.5	11	5.6%	Ninguno	149	76.4%
<b>Años</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	18.5 – 24.9	117	60%	Tabaco	40	20.5%
≤25	2	1%	25 – 29.9	30	15.8%	Alcohol	5	2.5%
26-34	100	51.4%	30 – 34.9	15	7.7%	Otras drogas	1	0.5%
35-39	89	45.6%	>35	8	4.1%			
40	4	2.1%						
ETIOLOGÍA DE LA ESTERILIDAD			DURACIÓN DE LA ESTERILIDAD					
<b>Factor</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	Media	1.62				
Ovulatorio	40	20.5%	Mediana	1				
Masculino	46	23.6%	<b>Años</b>	<b>n</b>	<b>%</b>			
Tubárico parcial	21	10.8%	< 1	28	5.6%			
EOD	70	35.9%	1 – 3	427	85.9%			
Otros	18	9.2%	> 3	42	8.5%			

NÚMERO DE CICLOS			TRATAMIENTO ESTIMULADOR			REM		
Media	2.18		n	%	Millones/mL	n	%	
Mediana	2		FSH recombinante	293	59%	< 5	30	6%
<b>N°</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	FSH biosimilar	36	7.2%	5 – 10	67	13.5%
1	171	34.4%	HMG	166	33.4%	11 – 15	78	15.7%
2	141	28.4%	Clomifeno	2	0.4%	16 – 20	48	9.7%
3	112	22.5%				21 – 30	122	24.5%
4	73	14.7%				> 30	152	30.6%
FOLÍCULOS MADUROS			FOLÍCULOS INTERMEDIOS			FOLÍCULOS TOTALES		
<b>N°</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>N°</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
1	359	72.2%	0	272	54.7%	1	184	37%
2	121	24.3%	1	184	37%	2	220	44.3%
3	17	3.4%	2	37	7.4%	3	78	15.7%
			3	4	0.8%	>3	15	3%
DIFICULTAD EN LA INSEMINACIÓN			EMBARAZO					
	<b>n</b>	<b>%</b>		<b>n</b>	<b>%</b>			
No	416	83.7%	No	431	86.7%			
Cánula rígida	68	13.7%	Único	58	11.7%			
Garfio	13	2.6%	Gemelar	8	1.6%			
EMBARAZOS SEGÚN NÚMERO DE CICLO			RESULTADOS EMBARAZO					
<b>N° de ciclo</b>	<b>n (embarazos)</b>	<b>%</b>		<b>n</b>	<b>%</b>			
1	23	34.8%	Evolutivo	51	78.5%			
2	16	24.2%	Aborto	13	20%			
3	14	21.2%	Ectópico	1	1.5%			
4	13	19.7%						

En cuanto a los ciclos de IAH realizados, se realizaron un mínimo de una inseminación intrauterina por pareja y un máximo de 4 con una media de 2.18 ciclos, como se observa en la tabla 2.

El tratamiento utilizado para la estimulación de la ovulación fue mayoritariamente el FSH recombinante (59%) utilizándose tan solo de forma excepcional el citrato de clomifeno (0.4%). Además, el 30.6% de las inseminaciones se realizaron con un REM mayor a 30 millones/ml, mientras que solo un 6% fueron realizadas con un REM inferior a 5 millones.

En cuanto a los folículos ováricos en el día de la HCG, se determinaron por ecografía el número de folículos maduros (mayores de 17 mm) e intermedios (folículos entre 14 y 16 mm); así, en un 72.2% de los ciclos, las pacientes presentaron un solo folículo maduro, en un 28.4% dos y en un 22.5% tres folículos maduros, siendo mayoritarios los ciclos sin ningún folículo intermedio (54.7%). Además, se contabilizaron los folículos totales en cada ciclo, obteniendo una mayoría de ciclos con un total de 2 folículos (44.3%), y una minoría aquellos ciclos con más de 3 folículos totales (3%).

En el procedimiento de la inseminación, la mayoría de las mujeres no presentaron ningún tipo de dificultad; sin embargo, un 13.7% de las pacientes requirieron una cánula rígida para la canalización y un 2.6% requirió la utilización de la pinza de Pozzi.

Por último, de las 195 pacientes tratadas, 66 consiguieron embarazo, lo que representa una tasa acumulada de embarazo del 33.85% por pareja y una tasa media de embarazo por ciclo del 13.3%. El tipo de embarazo conseguido fue único en el 87.9% de los casos (58 casos) y gemelar en el 12.1% (8 casos); no ocurrieron embarazos triples. Estos embarazos ocurrieron mayoritariamente en el primer ciclo (34.8%), seguido del segundo (24.2%), el tercero (21.2%) y el cuarto (19.7%). De todos estos embarazos, el 78.5% fueron evolutivos, el 20% acabaron en aborto y el 1.5% fueron embarazos ectópicos.

### Análisis inferencial

Para explorar si las diferentes variables previamente descritas estaban relacionadas con la consecución de embarazo se elaboraron las Tablas 3 y 4 incluidas en Anexo.

En la tabla 3 se explora la asociación de los factores de la pareja con la tasa de embarazo, obteniendo una asociación estadísticamente significativa ( $p = 0.03$ ) con la edad ( $< 35$  años o  $\geq 35$  años); siendo las pacientes menores de 35 años presentaron una mayor tasa de embarazo. Sin embargo, ni los hábitos tóxicos ni el IMC de las pacientes parecen influir en el resultado de la inseminación, a pesar de que en esta última variable las pacientes con obesidad tenían una tasa de embarazo por ciclo menor en comparación al resto de categorías.

La duración de la esterilidad también arroja resultados estadísticamente significativos ( $p < 0.05$ ) para la asociación con el embarazo, con mejores tasas en mujeres que presentaron menos de tres años de esterilidad.

En cuanto a la etiología de la esterilidad de las mujeres, los resultados son similares exceptuando al factor tubárico parcial, que tiene una tasa de embarazo menor; sin embargo, no se demostró significación estadística ( $p$

	Ciclos	Embarazos	Tasa embarazo/ciclo	<i>p</i>
<b>Edad</b>				
< 35 años	236	40	16.9%	0.03
≥ 35 años	261	26	10%	
<b>Hábitos tóxicos</b>				
No	372	53	14.2%	0.3
Sí	125	13	10.4%	
<b>IMC</b>				
Bajo peso	25	3	12%	0.5
Normopeso	302	46	15.2%	
Sobrepeso	80	12	15%	
Obesidad	59	4	6.8%	
<b>Duración esterilidad</b>				
< 3 años	427	61	14.3%	< 0.05
≥ 3 años	70	5	7.1%	
<b>Factor esterilidad</b>				
Ovulatorio	97	14	14.4%	0.6
Masculino	133	16	12%	
Tubárico parcial	58	5	8.6%	
EOD	162	26	16%	
Otros	47	5	10.6%	

= 0.6).

Respecto a las características de la inseminación que analizamos con la Tabla 4, ni el número de ciclo, ni el tipo de tratamiento estimulador, ni el REM ni la dificultad en el procedimiento han demostrado asociación con el embarazo. De igual manera pasa con los folículos maduros, intermedios y totales; no obstante, a pesar de no ser significativo, se observa una mayor tasa de embarazo por ciclo a medida que aumenta el número de folículos en los tres casos.

Por otro lado, el análisis cruzado entre las diferentes variables reveló una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ) entre la duración de la esterilidad y el IMC de las pacientes, observándose en la Tabla 5 como un IMC más alto se asocia con una mayor duración de la esterilidad.

### Regresión logística

Según el análisis multivariante de regresión logística, los factores con influencia estadísticamente significativa en la probabilidad de embarazo fueron la edad de las mujeres y la duración de la esterilidad, siendo los modelos elegidos para el pronóstico de embarazo los reflejados en la Tabla 6.

En el modelo factorial según las clases de edad observamos como las mujeres entre 26 y 34 años tienen una probabilidad de embarazo de 18% mientras que aquellas entre 35 y 39 años tienen una del 10%, lo que concuerda con el modelo de dicotomía de edad. De igual manera sucede con el modelo factorial de duración de

	Ciclos	Embarazos	Tasa embarazo/ciclo	<i>p</i>
<b>N° ciclo</b>				
1	171	23	13.5%	0.6
2	141	16	11.3%	
3	112	14	12.5%	
4	73	13	17.9%	
<b>Tratamiento estimulador</b>				
FSH recombinante	293	41	14%	0.7
FSH biosimilar - Clomifeno	38	3	7.9%	
HMG	166	22	13.3%	
<b>REM</b>				
< 5 millones/mL	30	3	10%	0.7
5 – 10 millones/mL	67	7	10.4%	
11 – 15 millones/mL	78	10	12.8%	
16 – 20 millones/mL	48	9	18.8%	
21 – 30 millones/mL	122	19	15.6%	
> 30 millones/mL	152	18	11.8%	
<b>Folículos &gt; 17 mm</b>				
1	359	44	12.3%	0.2
2	121	18	14.9%	
3	17	4	23.5%	
<b>Folículos 14 – 16 mm</b>				
0	272	32	11.8%	0.6
1	184	26	14.1%	
2	37	7	18.9%	
3	4	1	25%	
<b>Folículos totales</b>				
1	184	19	10.3%	0.2
2	220	29	13.2%	
3	78	14	17.9%	
> 3	15	4	26.7%	
<b>Dificultad inseminación</b>				
No	416	57	13.7%	0.9
Cánula rígida	68	7	10.3%	
Garfio	13	2	15.4%	

	Bajo peso	Normopeso	Sobrepeso	Obesidad	Total
< 3 años	25 (6.1%)	280 (68.8%)	64 (15.7%)	38 (9.3%)	407
≥ 3 años	0 (0%)	22 (7.3%)	16 (27.1%)	21 (35.6%)	59
<i>p</i>	< 0.001				

esterilidad que aporta tan solo un 2% de probabilidad de embarazo a las mujeres con más de 3 años de esterilidad, lo que está en consonancia con el modelo binario que describe un 6% menos de probabilidad en las mujeres con 3 años de esterilidad o más.

Si comparamos los modelos en relación al índice de Akaike (AIC), pseudo-R<sup>2</sup> de Nagelkerke y deviance, los cuatro modelos elegidos son similares. Aunque estrictamente, según el AIC, el mejor modelo es el que

Tabla 6. Modelos pronósticos de embarazo.

Modelo factorial con clases de edad			Modelo factorial con clases de duración de esterilidad		
Edad (años)	Probabilidad embarazo (%)	<i>p</i> (significación)	Duración (años)	Probabilidad embarazo (%)	<i>p</i> (significación)
			< 1	15%	0.001
≤ 25	0	0.9	1	14%	< 0.001
26 – 34	18%	< 0.001	2	14%	< 0.001
35 – 39	10%	< 0.001	3	19%	0.001
40	16%	0.1	> 3	2%	< 0.001
Modelo binario con dicotomía de edad			Modelo binario con dicotomía de duración de esterilidad		
Edad (años)	Probabilidad embarazo (%)	<i>p</i> (significación)	Duración (años)	Probabilidad embarazo (%)	<i>p</i> (significación)
< 35	15%	< 0.001	< 3	14%	< 0.001
≥ 35	11%	< 0.001	≥ 3	8%	< 0.001

explica el embarazo en función de las clases de edad de las pacientes. Los dos modelos binarios son los siguientes en el ranking, sin embargo, su funcionalidad es mayor pues las variables explicativas son más simples al ser variables dicotómicas.

En un análisis posterior se incluyó en la regresión logística la variable folículos totales. Se crearon varios modelos explicativos, en los cuales los folículos totales aportaron explicación sobre la función logit de embarazo (i.e., logaritmo del Odds-Ratio,  $\log(p/q)$ ), siendo proporcional el número de folículos totales a la probabilidad de embarazo, aunque con baja significación ( $p = 0.06$ ).

## DISCUSIÓN

En este estudio observacional de 497 ciclos de IAH encontramos una tasa media de embarazo por ciclo de 13.3%, lo cual concuerda con la tasa de gestaciones por ciclo del 13% aportada en el Informe Estadístico de la Sociedad Española de Fertilidad (Sociedad Española de Fertilidad, 2018), y una tasa por ciclo de gestación múltiple baja, del 12.1%, que es ligeramente superior a la tasa de 10.4% aportada por el Registro de la Sociedad Española de Fertilidad. Cabe mencionar que, debido a las diferencias en los protocolos y criterios de inclusión de pacientes, existe una amplia variación en los diferentes estudios realizados respecto a la tasa de embarazo por ciclo: desde un 4.7% de embarazos hasta un 24% (Yavuz, 2013; Vivas Ramírez, 2015). Sin embargo, existen estudios con similares resultados a los nuestros: Zom et al. (2016) obtuvieron una tasa de embarazo por ciclo de 11.9%, Cabry-Goubet et al. (2017) de 13% y Fauzdar et al. (2018) de 14.1%.

Pasando a los factores pronósticos de embarazo analizados, la edad de la mujer es una de las variables que demostró significación estadística en nuestro estudio. Existe consenso en la literatura de que la edad de las pacientes es el predictor de éxito más relevante, asociándose una menor tasa de embarazo con el aumento de la edad de las mujeres (Cohlen, 2018); probablemente debido a que la edad representa indirectamente la calidad de los ovocitos de las pacientes (Thijssen, 2017) y que la fecundabilidad disminuye progresivamente con la edad. Concretamente en nuestro estudio, las mujeres < 35 años se asociaron a mejor tasa de embarazo (18%) en comparación con aquellas ≥ 35 años (14%). Este umbral de edad concuerda con varios estudios publicados (Sicchieri, 2018; Vivas Ramírez, 2015; Yousefi, 2011) y está en contraposición con el límite actual de edad para IAH que establecen la mayoría de las publicaciones que suele estar en 38 años o a veces incluso en 40 años (Cohlen, 2014).

La etiología de la esterilidad no se relacionó significativamente con el embarazo en nuestro estudio, al igual que en otras publicaciones (De la Cuesta, 2004; Cabry-Goubet, 2017; Sicchieri, 2018). Sin embargo, a pesar de no ser estadísticamente significativa, se observaron mayores tasas de embarazo en aquellas pacientes diagnosticadas de EOD y factor ovulatorio y menores en pacientes con factor tubárico parcial, lo que se asemeja a los resultados aportados por Ombelet et al. (2013), Dinelli et al. (2014) y Ghaffari et al. (2015).

Otro factor pronóstico de embarazo que fue estadísticamente significativo fue la duración de la esterilidad, según esta fuese < 3 años o ≥ 3; asociándose una mayor tasa de embarazo en aquellas pacientes con menos de 3 años de esterilidad (15% frente a 11%). Esto está en consonancia con estudios como el de Vivas Ramírez et al. (2015), quienes obtuvieron que una duración de esterilidad menor a 4 años se asociaba significativamente a más embarazos; el de Ghaffari et al. (2015), que asoció una mayor tasa de embarazo a menor duración de esterilidad; y el de Ibérico et al. (2004), que observó un compromiso de la tasa de embarazo cuando existía una duración de la esterilidad mayor o igual a 3 años. Sin embargo, existen también algunas publicaciones que no encontraron asociación del embarazo con la duración de la esterilidad (Yavuz, 2013; Dinelli 2014; Zorn, 2016; Fauzdar, 2018).

En una revisión y evaluación sistemática de la evidencia sobre las recomendaciones en IAH se expone que la influencia del IMC de las pacientes sobre el embarazo da resultados contradictorios en diferentes estudios (Cohlen, 2018), existiendo algunos que encuentran una asociación entre un mayor IMC y una menor tasa de

embarazo (Yavuz, 2013) y otros que encontraron mejores resultados en aquellas mujeres con un IMC superior a 25 (Thijssen, 2017). En otras publicaciones no se halla asociación entre IMC y tasa de embarazo (Merviel, 2010; Isa, 2014; Fauzdar, 2018), al igual que en nuestro estudio. Además, en el análisis cruzado de las diferentes variables, encontramos una asociación significativa entre un mayor IMC y un aumento de la duración de la esterilidad que, como hemos explicado previamente en nuestro estudio, se asocia con una menor tasa de embarazo; lo que nos lleva a inferir que un IMC podría asociarse con un peor resultado en la IAH en nuestra población.

De manera similar, no existen resultados concluyentes acerca de la influencia de los hábitos tóxicos de la mujer sobre los resultados de las IAH debido a los pocos estudios que reflejan esta variable (Cohlen, 2018); y los que existen se enfocan solo en el hábito tabáquico por su mayor prevalencia frente al resto. En nuestro análisis no encontramos asociación significativa de la presencia de hábitos tóxicos sobre la obtención de embarazo, al igual que Thijssen et al. (2017) no encontraron asociación con el hábito tabáquico.

En general, se acepta que se obtienen buenos resultados en las IAH en al menos los tres primeros ciclos de inseminación, sin existir claramente un máximo de inseminaciones recomendado (Cohlen, 2018); así, nosotros no encontramos significación estadística entre el número de ciclos realizados y la tasa de embarazo. Esto está en consonancia con el estudio de Isa et al. (2014) y va en contra de los resultados de Geisler et al. (2017), que evidencia una disminución significativa de la tasa de embarazo de los ciclos 1o al 3o. Pese a ello, la mayoría de los embarazos obtenidos en nuestro estudio fueron en el 1o ciclo (34.8%) y fueron decreciendo según aumentaba el ciclo.

En cuanto al tratamiento estimulador ovárico utilizado, existen muchos estudios que hablan de la superioridad de las gonadotropinas frente al citrato de clomifeno (Fauzdar, 2019; Thijssen, 2017); pero pocos hablan acerca de la diferencia entre las diferentes gonadotropinas utilizadas. En nuestro estudio, donde la mayoría de las pacientes fueron tratadas con gonadotropinas, no encontramos diferencias significativas; sin embargo, Cabry-Goubet et al. (2017) en su análisis de 1257 ciclos tampoco encontró una diferencia significativa entre las tasas de embarazo con las diferentes gonadotropinas.

Asimismo, tampoco encontramos diferencias en la tasa de embarazo en cuanto al REM; lo que concuerda con varios autores que tampoco encontraron diferencias significativas con esta variable (Vivas Ramírez, 2015; Cabry-Goubet, 2017; Thijssen, 2017). Esto podría deberse al uso de valores límite de parámetros de espermatozoides,

debajo de los cuales la IAH sí se hace menos efectiva, pero por encima de ellos no existirían diferencias significativas. Según varios autores estos valores límite serían una morfología mayor al 4% y un REM mínimo entre 0.8 y 5 millones (Cohlen, 2018).

También analizamos en nuestro estudio si los folículos, tanto maduros como intermedios y totales, se asociaban o no a una mayor tasa de embarazo. En general, en la literatura, encontramos varios artículos que concuerdan en que un mayor número de folículos se asocia a más embarazos (Merviel, 2012; Yavuz, 2013; Dinelli, 2014; Zorn, 2016), aunque a costa de una tasa mayor de embarazos múltiples. Nuestro análisis muestra resultados similares, con un aumento de la tasa de embarazo a medida que aumentaban los folículos maduros e intermedios que, sin embargo, no alcanzó la significación estadística; y una odds ratio de embarazo que aumentaba según lo hacía el número de folículos totales, aunque con baja significación ( $p = 0.06$ ). Otros estudios tampoco han llegado a encontrar asociación significativa con esta variable, como Sicchieri et al. (2018) o Fauzdar et al. (2018).

Por último, estudiamos si la dificultad en la inseminación (requiriendo instrumental distinto del habitual) afectaba al resultado de la IAH. Obtuvimos como resultado que no existe asociación estadísticamente significativa, al igual que Vermeylen et al. (2006) que no encontró diferencias entre el uso de cánula blanda o rígida; sin embargo, nuestros resultados pueden deberse a la baja cantidad de mujeres que requirieron instrumental distinto.

## CONCLUSIONES

La tasa media de embarazo correspondiente a nuestra población, durante el periodo de 19 meses establecido, fue de 13.3% embarazos por ciclo con una tasa de embarazo gemelar en el total de embarazos conseguidos de 12.1%. Las variables que mostraron aumentar significativamente la consecución del embarazo fueron la edad por debajo de 35 años de las pacientes y una duración de la esterilidad inferior a 3 años. Además, un mayor número de folículos totales se relacionó con una mayor odds ratio de embarazo, aunque con poca significación ( $p = 0.06$ ). Por otro lado, aumento en el IMC de las pacientes se relaciona con una mayor duración de la esterilidad.

Este análisis nos ha permitido comprobar que los resultados obtenidos son comparables con aquellos aportados por la literatura científica, con lo que podemos concluir que la IAH sigue siendo una opción terapéutica poco invasiva y de bajo coste con buenos resultados en nuestra población para las parejas estériles que cumplan los criterios actuales de inclusión en este procedimiento y, en concreto, para aquellas mujeres jóvenes ( $< 35$  años) con corto periodo de esterilidad ( $< 3$  años). Además,

sería recomendable aconsejar a todas las pacientes que se vayan a someter a la IAH que mantuviesen un IMC adecuado debido a su estrecha relación con la duración de la esterilidad, tratándose este de un factor pronóstico de embarazo.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ahinko-Hakamaa K, Huhtala H, Tinkanen H. Success in intrauterine insemination: the role of etiology. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*. 2007;86(7):855-860.
- Buxaderas R. Ciclos de inseminación artificial conyugal. Guías de práctica clínica SEF-SEGO. 2014 Available from: <http://www.sefertilidad.net/docs/biblioteca/guiasPracticaClinicas/guia14.pdf>
- Cabry-Goubet R, Scheffler F, Belhadri-Mansouri N, Belloc S, Lourdel E, Devaux A et al. Effect of Gonadotropin Types and Indications on Homologous Intrauterine Insemination Success: A Study from 1251 Cycles and a Review of the Literature. *BioMed Research International*. 2017; 2017:1-12.
- Cohlen B, Bijkerk A, Van der Poel S, Ombelet W. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations. *Human Reproduction Update*. 2018;24(3):300-319.
- Cohlen B. Intra-Uterine Insemination: Evidence Based Guidelines for Daily Practice. Boca Raton: CRC Press; 2014.
- De la Cuesta R, Gaitero A, Tasende M, Iglesias E. Inseminación intrauterina homóloga: revisión de 430 ciclos y evaluación de los factores pronósticos. *Revista Iberoamericana de fertilidad y reproducción humana*. 2004;21(1):15-23.
- Dinelli L, Courbière B, Achard V, Jouve E, Deveze C, Gnisci A et al. Prognosis factors of pregnancy after intrauterine insemination with the husband's sperm: conclusions of an analysis of 2,019 cycles. *Fertility and Sterility*. 2014;101(4):994-1000.
- Fauzdar A, Wadhwa L, Wadhwa S. An intrauterine insemination audit at tertiary care hospital: A 41/2 years' retrospective analysis of 800 intrauterine insemination cycles. *Journal of Human Reproductive Sciences*. 2018;11(3):279.
- Field A. *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. SAGE Edge. 2017.
- Geisler M, Ledwidge M, Bermingham M, McAuliffe M, McMennamin M, Waterstone J. Intrauterine insemination—No more Mr. N.I.C.E. guy? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2017; 210: 342- 347.
- Ghaffari F, Sadatmahalleh S, Akhoond M, Eftekhari Yazdi P, Zolfaghari Z. Evaluating the Effective Factors in Pregnancy after Intrauterine Insemination: A 19 Retrospective Study. *International Journal of Fertility and Sterility*. 2015;9(3):300-308.
- Isa AM, Abu-Rafea B, Alasiri SA, et al. *Int J Fertil Steril*. Age, body mass index, and number of previous trials: are they prognosticators of intrauterine- insemination for infertility treatment. 2014; 8(3): 255–260
- Merviel P, Heraud M, Grenier N, Lourdel E, Sanguinet P, Copin H. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): An analysis of 1038 cycles and a review of the literature. *Fertility and Sterility*. 2010;93(1):79-88.
- Ombelet W. Evidence-based recommendations for IUI in daily practice. *Middle East Fertility Society Journal*. 2013;18(2):74-77.
- R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>. 2019.
- Remohí Giménez J, Bellver Pradas J, Matorras Weinig R, Ballesteros Boluda A, Pellicer Martínez A. *Manual práctico de esterilidad y reproducción humana*. 4th ed. Madrid: Médica Panamericana; 2005.
- Sicchieri F, Silva A, Silva A, Navarro P, Ferriani R, Reis R. Prognostic factors in intrauterine insemination cycles. *JBRA Assisted Reproduction*. 2018;22(1):02- 07.
- Sociedad Española de Fertilidad. Informe estadístico de Técnicas de Reproducción Asistida 2016. 2018 p. 46.
- The ESHRE Capri Workshop Group. (2009). Intrauterine insemination. *Human Reproduction Update*, 15(3): 265–277.
- Thijssen A, Creemers A, Van der Elst W, Creemers E, Vandormael E, Dhont N et al.

- Predictive value of different covariates influencing pregnancy rate following intrauterine insemination with homologous semen: a prospective cohort study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2017;34(5):463-472.
21. Vermeylen A, D'Hooghe T, Debrock S, Meeuwis L, Meuleman C, Spiessens C. The type of catheter has no impact on the pregnancy rate after intrauterine insemination: a randomized study. *Human Reproduction*. 2006;21(9):2364-2367.
  22. Vivas Ramírez C, De los Reyes L, Barbosa J, Hernández M. Factores pronósticos en inseminación intrauterina homóloga. *Revista Tumbaga*. 2015; 10:30-44.
  23. Yavuz A, Demirci O, Sözen H, Uludoğan M. Predictive factors influencing pregnancy rates after intrauterine insemination. *Iran J Reprod Med*. 2013;11(3):227-234.
  24. Yousefi B, Azargon A. Predictive factors of intrauterine insemination success of women with infertility over 10 years. *Journal of the Pakistan Medical Association*. 2011;61(2):165 - 168.
  25. Zorn B, Verdenik I, Kolbezen M, Vrtačnik Bokal E. Prognostic Factors of Pregnancy after Homologous Intrauterine Insemination. *Andrology-Open Access*. 2016;05(01).

# HIDROFEROL<sup>®</sup> 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

## La vitamina D todos



4-5 veces más efectivo  
que colecalciferol<sup>1</sup>



Más rápido y 3-6  
veces más potente<sup>2</sup>

ÚNICO  
TRATAMIENTO  
EN EL MERCADO  
EN CÁPSULAS  
con 16.000 UI de  
calcifediol  
(25-hidroxivitamina D)

### HIDROFEROL<sup>®</sup> 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

Una posología  
de 1 cápsula al  
mes supone un  
**67%**  
de ahorro<sup>3\*</sup>

10 cápsulas blandas



FINANCIADO POR EL SNS

## Calcifediol



Fácil  
deglución

Sin  
lactosa

Apto para  
celiacos

Apto para  
diabéticos



## La vitamina D referencia

**PRESCRIPCIÓN POR PRINCIPIO ACTIVO:**  
Calcifediol 0,266 mg 10 cápsulas blandas CN: 707348.2



35  
años

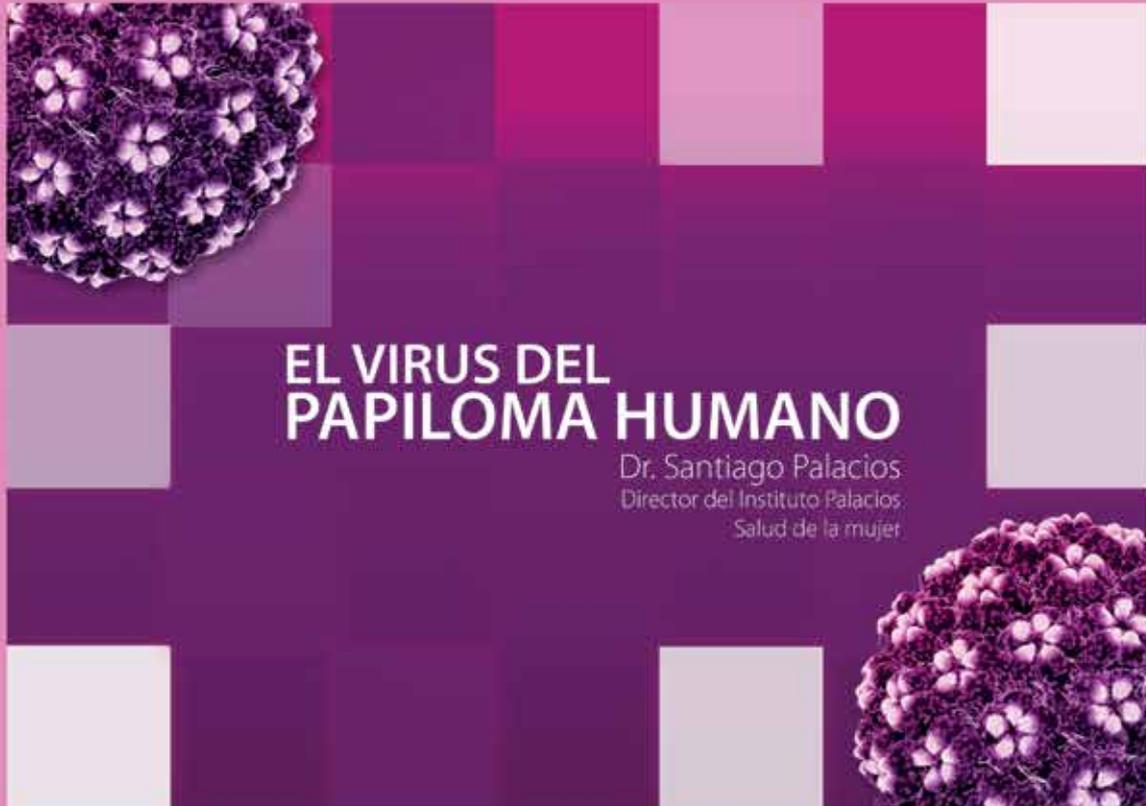
DE EXPERIENCIA  
EN LA PREVENCIÓN  
Y TRATAMIENTO DE  
LA HIPOVITAMINOSIS D

 FAES FARMA

**Actualización**

# **EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO**

*Dr. Santiago Palacios*



**Disponible el PDF por solo 10€**  
**[mpazle@seleneeditorial.com](mailto:mpazle@seleneeditorial.com)**

editorial  
**SELENE**

## Revisión

# Evidencias de los efectos beneficiosos de la estimulación térmica del Laser CO2 en vulva y vaginal

Evidence of the beneficial effects of thermal stimulation of the CO2 Laser in vulva and vaginal

Palacios S, Ramírez M, Gómez Bocanegra MV, Pérez Méndez Y

1 Instituto de Salud y Medicina de la Mujer Palacios, Madrid (España).

2 Hospital de la Mujer. Hospital Ángeles. Villahermosa (México)

3 Hospital General, Instituto Mexicano de la Seguridad Social nº 46. Hospital Ángeles. Villahermosa (México)

### ABSTRACT

Recientes avances han hecho posible utilizar el láser gracias a sus efectos de estimulación térmica. Por ello está siendo utilizado en atrofia vulvo-vaginal/síndrome genitourinario de la menopausia, síndrome de hiperlaxitud vaginal y en la incontinencia urinaria de estrés. El láser de CO2 tiene una longitud de onda de 10,600 nanómetros (nm), teniendo, como único cromóforo, el agua, que es el principal constituyente de los tejidos de la mucosa vaginal.

Este artículo revisa los datos disponibles sobre la terapia con láser CO2 para el tratamiento de estas patologías vulvo-vaginales. La búsqueda bibliográfica se realizó con PubMed, usando como palabras clave: laser CO2, atrofia vulvo-vaginal/síndrome genito-urinario de la menopausia, incontinencia urinaria de estrés e hiperlaxitud

vaginal. Todas las publicaciones revisadas fueron en inglés y de los últimos 10 años.

Los artículos publicados han mostrado una mejora significativa de los síntomas de atrofia vulvo-vaginal/síndrome genitourinario de la menopausia, incluyendo datos de mejoría del pH e índice cariopicnótico vaginal. Además, se produce una mejoría de los diferentes dominios de la función sexual. Todos estos datos se confirman con mejorías histológicas de la atrofia vaginal. Por otra parte, el láser de CO2 tiene resultados positivos en el 65-70 % de los casos de incontinencia urinaria de estrés, fundamentalmente en los relacionados con una hipermotilidad uretral. La salud vaginal en pacientes con laxitud vaginal mejoró con los tratamientos laser. A las 12 semanas el 82% de los pacientes mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el índice de salud vaginal. Además, el 81% de los sujetos informaron mejoría en la gratificación sexual.

El láser de CO2 ha mostrado eficacia y seguridad. Sin embargo y aunque son procedimientos ambulatorios, sencillos y seguros, deben estar en manos de expertos que conozcan el aparato genital femenino.

**Palabras clave:** Laser CO2, atrofia vulvo-vaginal, incontinencia urinaria de estrés, síndrome de hiperlaxitud vaginal, eficacia, seguridad

### CORRESPONDENCIA:

#### Santiago Palacios

Calle Antonio Acuña, 9

28009 – Madrid

Email: ipalacios@institutopalacios.com

## ABSTRACT

Recent advances have made it possible to use the laser, thanks to its thermal stimulation effect. Therefore it is being used in vulvo-vaginal atrophy / genitourinary syndrome of menopause, vaginal hyperlaxity syndrome and in stress urinary incontinence. The CO2 laser has a wavelength of 10,600 nanometers (nm), having, as the only chromophore, water, which is the main constituent of vaginal mucosa tissues.

This article reviews the available data on CO2 laser therapy for the treatment of these vulvo-vaginal pathologies. The literature search was performed with PubMed, using as keywords: CO2 laser, vulvo-vaginal atrophy / genito-urinary menopause syndrome, urinary stress incontinence and vaginal hyperlaxity. All the publications reviewed were in English and the last 10 years.

Published articles have shown a significant improvement in symptoms of vulvo-vaginal atrophy / genitourinary syndrome of menopause, including data on improvement of pH and vaginal cariopicnotic index. In addition, there is an improvement in the different domains of sexual function. All these data are confirmed with histological improvements of vaginal atrophy. On the other hand, the CO2 laser has positive results in 65-70% of cases of stress urinary incontinence, mainly in those related to urethral hypermotility. Vaginal health in patients with vaginal laxity improved with laser treatments. At 12 weeks, 82% of the patients showed a statistically significant improvement in the vaginal health index. In addition, 81% of the subjects reported improvement in sexual gratification.

The CO2 laser has shown efficacy and safety. However, although they are outpatient procedures, simple and safe, they must be in the hands of experts who know the female genital system.

**Key words:** CO2 laser, vulvo-vaginal atrophy, urinary stress incontinence, vaginal hyperlaxity syndrome, efficacy, safety.

## INTRODUCCION

La palabra "LÁSER" es un acrónimo Inglés de "amplificación de luz por emisión estimulada de radiación". Los láseres generan energía de luz en forma de un haz de fotones liberados desde el medio que contenga ese láser, y que generalmente da el nombre del láser (CO2, erbio) y define la longitud de onda específica. Los láseres médicos actuales emiten longitudes de onda desde el ultravioleta hasta el espectro del infrarrojo. El medio se activa con alguna forma de energía, que suele ser luz o electricidad. La emisión estimulada de fotones se produce en el medio, que luego se amplifican en la cavidad del láser por los

espejos, y se emiten desde el espejo frontal en un haz de energía lumínica única. Los fotones son idénticos y están sincronizados con precisión en la fase temporal y espacial, y todos en un solo color (monocromático), el haz es más o menos paralelo, esta característica se llama colimación. La suma de estos tres componentes es la coherencia, y esta coherencia es la que otorga a un rayo láser su intensidad fotónica excepcionalmente alta, y permite que un rayo láser se enfoque en puntos muy pequeños (1,2).

Los principales objetivos biológicos del láser, son la sangre (hemoglobina), la melanina y el agua, estos absorben la energía de la luz de manera muy diferente y tienen espectros de absorción óptimos en función de la longitud de onda de la energía del fotón incidente. El tratamiento con láser se ha utilizado de manera segura y efectiva en muchas áreas, como dermatología, odontología, oftalmología y medicina estética. En los últimos años, varias publicaciones innovadoras sobre el uso del láser en ginecología han surgido imitando los beneficios de otras especialidades.

El láser ha sido utilizado durante años para el tratamiento quirúrgico de la patología del cérvix y para la cirugía de cualquier lesión vulvo-vaginal debido a sus propiedades de coagulación y corte. Sin embargo los recientes avances han hecho posible poderlo utilizar también gracias a sus efectos de estimulación térmica.

Las tres características físicas que han hecho posible la utilización del láser a nivel vulvo-vaginal gracias a estos efectos de estimulación térmica son: la mínima ablación de micras o incluso no ablación, junto con los efectos térmicos, el coeficiente de absorción que, en este caso, es el agua de la vagina (el 90% de la vagina es agua) y finalmente el ser fraccionado, lo que significa que el tejido circundante sano, recupera y regenera el tejido en el que actúa el láser, de forma rápida y no molesta (1) (Tabla 1).

**Tabla 1.** LAS TRES CARACTERISTICAS FISICAS QUE HAN HECHO POSIBLE LA UTILIZACION DEL LASER CON EFECTOS DE ESTIMULACION TERMICA EN LA VULVA Y VAGINA

- |    |  |
|----|--|
| 1. | ABLACION Y EFECTOS TERMICOS MINIMOS (EN MICRAS)                                |
| 2. | COEFICIENTE DE ABSORCIÓN ESPECÍFICO PARA EL AGUA (EL 90% DE LA VAGINA ES AGUA) |
| 3. | FRACCIONADO (PERMITE RECUPERACIÓN NO DOLOROSA Y RAPIDA)                        |

Las tres indicaciones básicas gracias a estos efectos son: la atrofia vulvo-vaginal (AVV)/síndrome genitourinario de la menopausia (SGM), el síndrome de hiperlaxitud vaginal (SHV) y la incontinencia urinaria de estrés (IUE)

(2). Es cierto que existen estudios en otras enfermedades como prolapso genital y liquen vulvar entre otros, sin embargo se necesitan más evidencias.

El láser de dióxido de carbono (láser de CO2) fue uno de los primeros láseres de gas desarrollados, y sigue siendo el más utilizado para diferentes aplicaciones industriales y médicas (3). Para el láser de CO2 con longitud de onda 10,600 nanómetros (nm), el único cromóforo es el agua, el principal constituyente de los tejidos de las mucosas, de ahí su utilización en el área vulvo vaginal, gracias a su mecanismo de acción (Tabla 2).

Este artículo revisa los datos disponibles sobre la te-

<b>Tabla 2. LASER CO2 Y MECANISMO DE ACCION EN VULVA Y VAGINA</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ablación para cambios de textura y pigmentos.</li> <li>• Umbrales de temperatura para estimulación de proteínas de choque térmico</li> <li>• Neoformación de colágeno</li> <li>• Neoformación de elastina</li> <li>• Claros resultados histológicos.</li> <li>• La neocolagénesis es prolongada</li> <li>• Neovascularización</li> <li>• Las técnicas fraccionales permiten mayores profundidades de penetración con control y puntos limitados de lesión.</li> </ul>

rapia con láser CO2 para el tratamiento del AVV/SGM, IUE y SHV. La búsqueda bibliográfica se realizó con PubMed, con palabras clave que incluyeran: laser CO2, SGM, IUE y SHV. Todas las publicaciones revisadas fueron en inglés y se publicaron en los últimos 10 años.

**LASER CO2 Y ATROFIA VULVO VAGINAL / SINDROME GENITOURINARIO DE LA MENOPAUSIA**

Alrededor del 50% de las mujeres menopáusicas experimentan los síntomas del síndrome genitourinario de la menopausia (SGM) (4). El SGM incluye una constelación de síntomas relacionados con la disminución de las hormonas ováricas circulantes, como sequedad vaginal, dispareunia, infecciones recurrentes del tracto urinario e incontinencia urinaria y reemplaza al termino AVV (6). Todos estos síntomas pueden interferir con la función sexual y la calidad de vida (6). Existen varias opciones terapéuticas disponibles para aliviar los síntomas del SGM, incluidos los productos hormonales y no hormonales (1,2). Sin embargo, muchas mujeres no aceptan estos diferentes tratamientos o tienen muy bajo cumplimiento. Hoy en día, la terapia con láser ofrece nuevas opciones para estimular la reparación de los tejidos y restaurar las funciones vaginales normales. Por lo tanto, el tratamien-

to con láser podría mejorar los síntomas del SGM (7). En aras de clarificar indicaciones precisas preferimos diferenciar dos indicaciones, que son, atrofia vulvo vaginal y SGM, aunque esta última abarca a la primera.

Cada vez más se está utilizando el láser de CO2 de pulso ablativo se está utilizando como tratamiento de la atrofia vaginal. De ahí las numerosas publicaciones que muestran los efectos del uso del láser en la AVV/SGM (Tabla 3) (8-28).

Diferentes investigadores que han utilizado el láser CO2 han presentado datos sólidos que muestran los

<b>Tabla 3. EFICACIA CLINICA DEL USO DEL LASER CO2 EN ATROFIA VULVO-VAGINAL</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• MEJORIA SIGNIFICATIVA DE LOS SIGNOS Y SINTOMAS CLINICOS RELACIONADOS</li> <li>• MEJORIA DE LA FUNCIÓN SEXUAL (FSFI)</li> <li>• MEJORIA HISTOLOGICA</li> <li>• AUMENTO DEL COLAGENO Y MATRIZ EXTRACELULAR</li> <li>• EFICACIA EN PACIENTES CON CANCER DE MAMA CON O SIN USO DE INHIBIDORES DE LA AROMATASA</li> <li>• MEJORES RESULTADOS EN EL INDICE DE SALUD VAGINAL E INDICE DE MADUREZ VAGINAL QUE EL PROMESTRIENO A LAS 14 SEMANAS DEL INICIO</li> </ul>

efectos del láser de CO2 fraccionado microablativo en la atrofia vulvo vaginal (AVV)/SGM. El primer artículo fue publicado en 2011 por Adrian Gaspar, mostrando una mejora significativa de los signos clínicos e histológicos de la atrofia vaginal después del tratamiento con láser fraccionado vaginal con CO2 (8). Posteriormente, Salvatore et al (9) informaron sobre un estudio de 12 semanas en el que los síntomas se analizaron antes y después de 3 sesiones (una por mes) de láser de CO2 fraccionado. Encontró una mejoría clara y significativa de los síntomas de atrofia y función sexual después del tratamiento (10,11). Estos documentos abrieron una nueva era para el tratamiento no hormonal de SGM. Los efectos del láser de CO2 se evaluaron en muestras vaginales ex vivo de mujeres posmenopáusicas, observando la remodelación de tejidos sin dañar el tejido circundante (12). Zerbini et al (13) publicaron en un bonito estudio, la evidencia histológica de la restauración de la estructura de la mucosa vaginal después del láser de CO2. Estos datos demostraron un aumento en la producción de colágeno y matriz extracelular, junto con un aumento en el grosor del epitelio vaginal con la formación de papila nueva (13).

Sokol y Karram han realizado un estudio en 30 pacientes con SGM, realizando 3 sesiones laser, separadas por 6 semanas. A los 3 meses de seguimiento del último procedimiento, confirman una mejoría de la sintomatología,

del índice de salud vaginal y del índice de salud sexual femenina (FSFI) ( $p < 0,001$ ). Y concluyen que el uso del láser CO2 es efectivo y seguro (14). Los mismos autores confirman que la eficacia y seguridad se mantienen al cabo de 1 año de finalizar el tratamiento (15). Estos datos del mantenimiento de la eficacia de un año también se confirman en otro estudio de Athamosious et al (16). Estos resultados también se ven en otro estudio con 53 pacientes, tres sesiones de laser CO2, añadiendo en este caso una clara mejoría del índice de madurez vaginal (17). Además el estudio de Behnia-Willison et al (18), se suma a estos resultados, analizando 102 mujeres, señalando una clara mejoría en las sensaciones percibidas por las mujeres ( $p = 0,001$ ) y en la lubricación vaginal ( $p < 0,001$ ).

Se ha analizado la mejor potencia que debe utilizarse con el láser de CO2 en relación a la atrofia vaginal, comparando 30 con 40 Watts, viéndose que no existía diferencia entre usar una u otra (19). También ha sido estudiado el mejor número de sesiones laser a realizar, concluyéndose que la vagina responde de manera dosis-respuesta (16), por lo que un mes después de haber realizado la 3ª sesión, es el momento crítico, para decidir si deben realizarse más sesiones (20).

Una de las indicaciones del uso de laser CO2 ha surgido en pacientes con SGM e historia de cáncer de mama actual con o sin tratamiento de inhibidores de la aromatasa. Varios estudios han demostrado eficacia y seguridad en estas pacientes, por lo que se está convirtiendo en una indicación posible, al no poderse prescribir o ser una segunda opción los estrógenos locales (21-25).

Un estudio comparativo en 72 mujeres postmenopáusicas con SGM, compara 3 grupos de tratamiento: uno con 3 sesiones de laser fraccionado de CO2, otro con 10 mgr de promestrieno vaginal (3 veces a la semana), y un tercero con lubricantes diarios. A las 14 semanas del inicio, el uso de laser fraccionado de CO2 tiene mejores resultados que el promestrieno y el lubricante, tanto en relación al índice de salud vaginal ( $p < 0,001$ ), como en el índice de madurez vaginal ( $p < 0,001$ ) (26).

Por otra parte, en un reciente estudio Gordon et al (27), señalan 4 casos de complicaciones tras sesiones de láser. Un caso de una mujer de 65 años con SGM y estenosis vaginal moderada, que tras las sesiones de láser, reanuda su actividad sexual, presentando dos laceraciones en la pared lateral vaginal. En otro caso, una mujer de 61 años tuvo dispareunia persistente después del tratamiento con láser vaginal. En un tercer caso una mujer de 68 años, informó de empeoramiento de la dispareunia, y tenía una banda fibrosa en el centro de la vagina. Finalmente refieren otro caso de una mujer de 55 años que empeoró su dispareunia después del tratamiento laser.

Lang et al (28) contactan con 368 pacientes a las que han realizado laser a lo largo del tiempo para hacerlas una entrevista. Aceptan contestar 122. De ellas ninguna fue a urgencias ni requirió tratamiento especial posteriormente al uso del láser. Las pacientes informaron que mejoraron significativamente de su sequedad vaginal ( $p < 0,05$ ) que la frecuencia de relaciones sexuales aumentaron ( $p < 0,001$ ). Además el 86% de las pacientes refirieron estar contentas con el tratamiento y el 78% con el costo del mismo.

## LASER CO2 E INCONTINENCIA URINARIA DE ESTRÉS (IUE)

La incontinencia urinaria es una pérdida de orina incontrolada o involuntaria que puede variar ampliamente desde la fuga de algunas gotas hasta la liberación abundante (29,30). Los diferentes tipos de incontinencia urinaria (IU) incluyen la incontinencia urinaria de estrés (IUE), la incontinencia urinaria de urgencia (IUU) y la incontinencia urinaria mixta (IUM). La incontinencia urinaria de estrés es la más comúnmente diagnosticada (29,30) y se evidencia como pérdida involuntaria asociada con el esfuerzo físico que genera un aumento de la presión intraabdominal, cuando la presión intravesical es mayor que la presión uretral como resultado de una falla en los mecanismos de resistencia uretral (29,30). Esto puede deberse a la hipermovilidad uretral, donde los mecanismos que sostienen la uretra fallan, lo que hace que descienda de su posición anatómica correcta, y / o una deficiencia interna del esfínter, donde el cierre de las paredes uretrales no es suficiente, lo que resulta en una disminución de la resistencia uretral (30).

La incontinencia urinaria afecta al 15-55% de las mujeres (31), y la gravedad de los síntomas aumenta con la edad. Se ha demostrado que la afección tiene un impacto significativo en la calidad de vida y la vida sexual de las personas afectadas por una serie de razones, incluida la fuga de orina durante las relaciones sexuales, la enuresis nocturna y el miedo a orinarse en la cama, así como la vergüenza general asociado con esta condición que puede tener consecuencias psicosociales de largo alcance en el desafortunado paciente (31).

La alta prevalencia de IU femenina en la población general ha llevado a la exploración de varias opciones de tratamiento y técnicas para ayudar a mejorar los síntomas que van desde ejercicios de Kegel y fisioterapia para la rehabilitación del piso pélvico hasta enfoques más invasivos en forma de tratamiento quirúrgico. La cirugía puede no ser la opción terapéutica óptima para todos los pacientes, ya que a menudo se asocia con múltiples contraindicaciones, incluido el uso de anticoagulantes por parte de los pacientes, infección urinaria, deseo de embarazo, así como

la aprensión general del paciente y la preocupación con respecto a los riesgos asociados con procedimientos quirúrgicos. Así, las técnicas quirúrgicas menos invasivas son relativamente efectivas, pero aún están relacionadas con >15% de complicaciones (sangrado, erosiones, lesión uretral, infección, dolor crónico y retención urinaria) (32), mientras que la cirugía convencional se relaciona con riesgos de anestesia y altas tasas de recurrencia (25%) (32). Este vacío terapéutico ha generado la investigación y el desarrollo de dispositivos basados en energía mínimamente invasivos, como los láseres, que podrían usarse como una opción de tratamiento alternativa para abordar la IU de manera más efectiva en las mujeres (2).

Los posibles mecanismos por los cuales el láser mejora la IUE pueden explicarse por sus efectos bioestimulantes y fototérmico. La bioestimulación por láser restaura la mayoría de las funciones vaginales, incluida la secreción, absorción, elasticidad, lubricación y grosor del epitelio vaginal (20), mientras que el efecto fototérmico emitido por el láser penetra en la vagina 0,5 mm de profundidad, lo que resulta en una reducción del 30% en volumen de tejido. Esto a su vez provoca una tracción mecánica de las capas más internas, lo que contribuye aún más al efecto de ajuste, debido a la producción de fibras de elastina y la estimulación de la neocolagénesis, y conduce a un aumento del grosor del epitelio vaginal, la elasticidad y la firmeza de la pared que pueden estar relacionados a la restauración de los mecanismos de coaptación uretral involucrados en la fisiopatología de la IUE (20,33).

Los primeros estudios sobre incontinencia urinaria de estrés y laser de CO2, están incluidos dentro del síndrome genitourinario de la menopausia, de ahí que el objetivo principal, no era en sí la incontinencia sino todos los síntomas relacionados con el SGM. Así, Pitsouini et al (17) señalan una clara mejoría en el cuestionario del tracto urinario femenino (ICIQ-FLUTS) y del cuestionario de incontinencia urinaria forma corta (ICIQ-UI SF) tras tres sesiones de láser.

Hemos tenido que esperar hasta el año 2018, en donde González Isaza et al (34) publican un estudio en 161

pacientes postmenopáusicas de edad media 53,38 años y sintomatología leve de IUE. Fueron realizadas 4 sesiones de láser y posteriormente una anual a los 12, 24 y 36 meses. Los resultados mostraron una mejoría clara a los 12 meses del ICIQ-UI SF ( $p<0,001$ ), manteniéndose a los 24 meses ( $p<0,001$ ) y a los 36 meses ( $p<0,001$ ) (tabla 4). Posteriormente Lin et al (35), hacen un estudio comparativo utilizando en 21 pacientes laser erbium y en 10 laser CO2. Solo hacen 1 sesión laser en pacientes diagnosticadas de IUE. A los dos meses Post laser encuentran mejoría significativa en el ICIQ-UI SF tanto de las pacientes que recibieron laser erbium ( $p=0,007$ ), como en las que recibieron laser CO2 ( $p=0,001$ ) (tabla 4).

Recientemente Behnia-Willison et al (36) encuentran en 58 mujeres diagnosticadas de IUE, una mejoría del cuestionario australiano de suelo pélvico (APFQ). Tras tres sesiones laser de CO2, encuentra una mejoría de dicho cuestionario significativa ( $p<0,01$ ), manteniéndose el efecto a las 12 y a los 24 meses.

Nuestro grupo acaba de finalizar un estudio (37) en el que encuentra una clara mejoría de los síntomas moderados-severos de la IUE, tras realizarse la primera sesión laser CO2 ( $p<0,01$ ), aumentando esta mejoría tras la 2ª sesión laser CO2 ( $p<0,001$ ) y 3ª sesión ( $p<0,001$ ) (tabla 4).

Podemos concluir que el láser microablativo fraccionado de CO2 tiene resultados positivos en el 65-70 % de los casos de IUE, fundamentalmente en los relacionados con una hipermotilidad uretral.

**Tabla 4** - Láser CO2 en Incontinencia Urinaria de Estrés

Autor	Nº de pacientes	Edad Media	Láser	Sintom. de sesiones	Nº de sesiones	Resultado Estudio	SE
González-Isdpei et al (2018)	161	53,38	TACO2L	Leve	4	CIQ-NISF 12m ICIQ 24m ICIQ 36m	$p<0,001$ $p<0,001$ $p<0,001$
Lin et al (2018)	10	48,43	Monalisa Touch	Sintomas	1	ICIQ 2m	$p=0,001$
Behnia-Willison et al (2019)	58	57,4	Monalisa Touch	Sintomas	3	Austrian pelvic floor questionnaire (APFQ) 3m 12m 24m	$p<0,01$ $p<0,01$ $p<0,01$
Palacios et al (2015)	25	51,4	CORE Intima	Moderados/Severos	3	ICIQ 1m 2m 3m	$p<0,025$ $p<0,001$ $p<0,001$

## LASER CO2 Y SINDROME DE HIPERLAXITUD VAGINAL

El síndrome de hiperlaxitud vaginal, ha sido definido recientemente (38) como el conjunto de síntomas que aparecen por un exceso de laxitud vaginal debido a la alteración de la estructura de la vagina y los tejidos circundantes. Durante los últimos años ha sido criticado el aumento de procedimientos quirúrgicos para intentar mejorar los síntomas secundarios derivados del exceso de amplitud vaginal. Sin embargo la aparición de técnicas no invasivas que aumentan la neo-colagenogénesis y neo-vascularización, como son el láser y la radiofrecuencia han hecho que en la actualidad se estén reconsiderando las recomendaciones y los protocolos

La fisiopatología en la mayoría de los casos deriva de los partos vaginales. La sintomatología es clara y motivo de preocupación de la paciente, en la que destaca la incontinencia urinaria de stress y la disfunción sexual. El diagnóstico es uno de los temas de controversia (38), ya que hasta la fecha se basan en datos subjetivos, como son la sintomatología que expresa la paciente, y la exploración del profesional, en la que puede que no exista correlación entre lo que ve y los síntomas de la paciente. Por ello el diagnóstico deberá mejorar para poder obtener resultados objetivos (38).

Los tratamientos son los que han revolucionado y han hecho más visible esta alteración. Hasta la fecha teníamos los ejercicios de Kegel y la cirugía (vaginoplastia), en estos momentos la aparición de la radiofrecuencia y los diferentes láseres vaginales, han dado la posibilidad de mejorar sustancialmente la sintomatología sin realizar métodos invasivos

Zerbinati et al (39) publicaron estudios elegantes que muestran la evidencia histológica de la restauración de la estructura de la mucosa vaginal después del láser de CO2 fraccional microablativo. Estos datos demuestran una mayor producción de colágeno y matriz extracelular, junto con un aumento en el espesor del epitelio vaginal con la formación de papila nueva (39). Posteriormente, la tecnología fraccional de láser de CO2 ha sido introducida extensamente a los profesionales de la salud y directamente a los consumidores. Recientemente C Arroyo (33) publica un estudio en 21 mujeres perimenopáusicas, con el objetivo de evaluar el cambio en el índice de salud vaginal a las 12 semanas después de tres sesiones de tratamiento usando el láser CO2RE íntima. La salud vaginal y la evaluación de los síntomas vaginales mejoraron con los tratamientos sucesivos. A las 12 semanas después del tercer tratamiento, el 82% de los pacientes mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el índice de salud vaginal ( $P < 0,05$ ). Además, el 81% de los sujetos informaron mejoría en la gratificación sexual, el 94% informa-

ron mejoría en el rejuvenecimiento vaginal y el 100% informaron satisfacción con el tratamiento. La mejoría de la salud vaginal siguió siendo significativa a los 6-8 meses después de los tratamientos ( $P < 0.01$ ). Siendo la comezón el efecto secundario más comúnmente reportado (20%).

Toda mujer que después de un parto por vía vaginal y tras 6 meses de recuperación muestra síntomas que afectan su calidad de vida relacionados y confirmados por la exploración con un síndrome de hiperlaxitud vaginal, hoy puede ser subsidiaria de un tratamiento con láser (38).

## ASPECTOS CLINICOS

EL uso del láser vulvo vaginal, es simple y rápido de realizar. Hay que garantizar la no existencia de infecciones vaginales ni urinarias, y que en el momento de la realización la vagina esté libre de cremas o geles, es decir que este seca. El procedimiento es prácticamente indoloro, se tolera bien, se aplica fácilmente y es eficaz. Normalmente se suelen hacer tres procedimientos separados entre 4 y 6 semanas. La energía dependerá del aparato y los protocolos establecidos por cada uno, sin embargo debe de individualizarse, dependiendo de la alteración a tratar, la edad de la paciente y la sensibilidad de la misma al laser. El 80% de las mujeres está al finalizar el tratamiento muy satisfechas/satisfechas. En cuanto a la tolerabilidad, solo 1 de cada 201 pacientes consideraron el procedimiento como inaceptable, mientras que la tolerabilidad se definió como excelente, buena o aceptable en el 90% de las mujeres tratadas. Menos del 10% de los pacientes refirieron el procedimiento como una mala experiencia (28).

Persisten dudas de la seguridad a largo plazo que deberán contestarse en los próximos años, cuando la experiencia en número de años de uso en la misma paciente, validen el procedimiento. Sin embargo la experiencia en la actualidad señala, que si se sigue los protocolos recomendados por las diferentes compañías fabricantes de los aparatos laser, existe una gran seguridad. El despistaje de contraindicaciones de uso, así como como la individualización de la energía empleada y el número de sesiones, serán piezas clave.

Mención especial merece la eficacia en el SGM. El único punto que debe aclararse a la paciente, es conocer sus expectativas y compararlas con tu experiencia. Los resultados muestran un beneficio en más del 80% de las mujeres tratadas.

Otro tema diferente es la IUE, debemos conocer las indicaciones para el tratamiento con láser. Es decir, la IUE no solo es inducida por la hiper movilidad uretral, como resultado del debilitamiento o la alteración de la musculatura del piso pélvico y/o del ligamento pubouretral, sino también debido al debilitamiento del esfínter uretral. Mujeres con problemas de esfínter uretral, posiblemente no

se verán beneficiadas del uso del láser, o como mucho será un beneficio indirecto. Sin embargo, la inclusión de las mujeres con IUE leve a moderada sin prolapso, debería mejorar los resultados, especialmente los resultados a largo plazo del tratamiento con láser. De ahí que deberán mejorar los criterios de selección de pacientes, y siempre abra que considerar que el tratamiento con láser no tendrá éxito en un determinado grupo.

Los resultados sobre la incontinencia urinaria mixta y de urgencia, son escasos, aunque optimistas, por lo que debemos esperar nuevos estudios que confirmen las posibilidades terapéuticas y den más luz al posible mecanismo de acción.

### CONCLUSIONES

En conjunto, los resultados de los estudios disponibles sugieren que el tratamiento con láser para los síntomas del SGM y la IUE brinda una opción para mejorar estas patologías y ofrecer una mejor calidad de vida a las mujeres. El procedimiento es efectivo y seguro, si se aplica con los parámetros apropiados. No se informaron efectos adversos graves, o estos son anecdóticos. Sin embargo, se requieren estudios más amplios, a largo plazo y bien controlados para explorar el uso del láser vaginal para conocer eficacia, seguridad, afinar los protocolos y comparar con diferentes opciones terapéuticas.

El láser de CO2 ha mostrado eficacia y seguridad. Sin embargo y aunque son procedimientos ambulatorios, sencillos y seguros, deben de estar en manos de expertos que conozcan el aparato genital femenino, las indicaciones, el despistaje de patologías y sepan individualizar con los protocolos específicos.

### BIBLIOGRAFIA

- Palacios S, Combalia J, Emsellem C, Gaslain Y, Khorsandi D. Therapies for the management of genitourinary syndrome of menopause. *Post Reprod Health*. 2019 Aug 6;2053369119866341
- Gambacciani M, Palacios S. Laser therapy for the restoration of vaginal function. *Maturitas*. 2017 May;99:10-15.
- Fairhurst MV, Roenigk RK, Brodland DG. Carbon dioxide laser surgery for skin disease. *Mayo Clin Proc*. 1992 Jan;67(1):49-58
- Portman DJ, Gass ML; Vulvovaginal Atrophy Terminology Consensus Conference Panel. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause*. 2014 Oct;21(10):1063-8.
- Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M, Panay N; EVES Study Investigators. 3. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climacteric*. 2018 Jun;21(3):286-291
- Palacios S, Castelo-Branco C, Currie H, Mijatovic V, Nappi RE, Simon J, Rees M. Update on management of genitourinary syndrome of menopause: A practical guide. *Maturitas*. 2015 Nov;82(3):308-13.
- Siliquini GP, Tuninetti V, Bounous VE, Bert F, Biglia N. Fractional CO2 laser therapy: a new challenge for vulvovaginal atrophy in postmenopausal women. *Climacteric* 2017;20(1):1-6.
- Gaspar A, Addamo G, Brandi H. Vaginal Fractional CO2 Laser: A Minimally Invasive Option for Vaginal Rejuvenation. *The American Journal of Cosmetic Surgery* (2011) 28: 156-162
- Salvatore S, Nappi RE, Zerbinati N et al.: A 12 – weeks treatment with fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy: a pilot study. *Climacteric* 2014. Aug; 17(4):363-9
- Salvatore S., U. Maggiore, N. Zerbinati, et al., Microablative fractional CO2 laser improves dyspareunia related to vulvovaginal atrophy: a pilot study, *J. Endometr*. 6 (3) (2014) 150–156.
- Salvatore S, Nappi RE, Parma M et al.: Sexual function after fractional microablative CO2 laser in women with vulvovaginal atrophy. *Climacteric* 18 (2015) 219–225.
- Salvatore S., U. Leone Roberti Maggiore, S. Athanasiou, et al., Histological study on the effects of microablative fractional CO2 laser on atrophic vaginal tissue: an ex vivo study, *Menopause* 20 (January) (2015).
- Zerbinati, M. Serati, M. Origoni, M. Candiani, S. Salvatore, T. Iannitti, F. Marotta, A. Calligaro, Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment, *Lasers Med. Sci*. 30 (2015) 429–436.
- Sokol ER, Karram MM. An assessment of the safety and efficacy of a fractional CO2 laser system for the treatment of vulvovaginal atrophy. *Menopause*. 2016 Oct;23(10):1102-7
- Sokol ER, Karram MM. Use of a novel fractional CO2 laser for the treatment of genitourinary syndrome of menopause: 1-year outcomes. *Menopause*. 2017 Jul;24(7):810-814.
- Athanasiou S, Pitsouni E, Falagas ME, Salvatore S, Grigoriadis T. CO2-laser for the genitourinary syndrome of menopause. How many laser ses-

- sions? *Maturitas*. 2017 Oct;104:24-28
17. Pitsouni E, Grigoriadis T, Tsiveleka A, Zacharakis D, Salvatore S, Athanasiou S. Microablative fractional CO2-laser therapy and the genitourinary syndrome of menopause: An observational study. *Maturitas*. 2016 Dec;94:131-136
  18. Behnia-Willison F, Sarraf S, Miller J, Mohamadi B, Care AS, Lam A, Willison N, Behnia L, Salvatore S. Safety and long-term efficacy of fractional CO2 laser treatment in women suffering from genitourinary syndrome of menopause. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017 Jun;213:39-44
  19. Pitsouni E, Grigoriadis T, Falagas M, Tsiveleka A, Salvatore S, Athanasiou S. Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: power of 30 or 40 W? *Lasers Med Sci*. 2017 Nov;32(8):1865-1872
  20. Athanasiou S, Pitsouni E, Grigoriadis T, Zacharakis D, Falagas ME, Salvatore S, Protopapas A, Loutradis D. Microablative fractional CO2 laser for the genitourinary syndrome of menopause: up to 12-month results. *Menopause*. 2019 Mar;26(3):248-255
  21. Becorpi A, Campisciano G, Zanotta N, Tredici Z, Guaschino S, Petraglia F, Pieralli A, Sisti G, De Seta F, Comar M. Fractional CO2 laser for genitourinary syndrome of menopause in breast cancer survivors: clinical, immunological, and microbiological aspects. *Lasers Med Sci*. 2018 Jul;33(5):1047-1054
  22. Pieralli A, Fallani MG, Becorpi A, Bianchi C, Corioni S, Longinotti M, Tredici Z, Guaschino S. Fractional CO2 laser for vulvovaginal atrophy (VVA) dyspareunia relief in breast cancer survivors. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Oct;294(4):841-6
  23. Pagano T, De Rosa P, Vallone R, Schettini F, Arpino G, De Placido S, Nazzaro G, Locci M, De Placido G. Fractional microablative CO2 laser for vulvovaginal atrophy in women treated with chemotherapy and/or hormonal therapy for breast cancer: a retrospective study. *Menopause*. 2016 Oct;23(10):1108-13.
  24. Gittens P, Mullen G. The effects of fractional microablative CO2 laser therapy on sexual function in postmenopausal women and women with a history of breast cancer treated with endocrine therapy. *J Cosmet Laser Ther*. 2019;21(3):127-131
  25. Pearson A, Booker A, Tio M, Marx G. Vaginal CO2 laser for the treatment of vulvovaginal atrophy in women with breast cancer: LAAVA pilot study. *Breast Cancer Res Treat*. 2019 Aug 3. doi: 10.1007/s10549-019-05384-9
  26. Politano CA, Costa-Paiva L, Aguiar LB, Machado HC, Baccaro LF. Fractional CO2 laser versus promestriene and lubricant in genitourinary syndrome of menopause: a randomized clinical trial. *Menopause*. 2019 Aug;26(8):833-840
  27. Gordon C, Gonzales S, Krychman ML. Rethinking the techno vagina: a case series of patient complications following vaginal laser treatment for atrophy. *mMenopause*. 2019 Apr;26(4):423-427
  28. Lang P, Dell JR, Rosen L, Weiss P, Karram M. Fractional CO2 laser of the vagina for genitourinary syndrome of menopause: Is the out-of-pocket cost worth the outcome of treatment? *Lasers Surg Med*. 2017 Dec;49(10):882-885.
  29. Barkin J, Habert J, Wong A, Lee LY. The practical update for family physicians in the diagnosis and management of overactive bladder and lower urinary tract symptoms. *Can J Urol*. 2017 Oct;24(5S1):1-11
  30. Lukacz ES, Santiago-Lastra Y, Albo ME, Brubaker L. Urinary Incontinence in Women: A Review. *JAMA*. 2017 Oct 24;318(16):1592-1604
  31. Lains MR. Female urinary incontinence and sexuality. *Int Braz J Urol*. 2017; 43(1): 20–28. 31.
  32. Doumouchtsis SK, Pookarnjanamorakot P, Durnea C, Mudiaga Z, Elfituri A, Haddad JM, Falconi G, Betschart C, Pergialiotis V; CHORUS, An International Collaboration for Harmonising Outcomes, Research, and Standards in Urogynaecology and Women's Health (i-chorus.org). A systematic review on outcome reporting in randomized controlled trials on surgical interventions for female stress urinary incontinence. A call to develop a core outcome set. *BJOG*. 2019 Jul 29. doi: 10.1111/1471-0528.15891
  33. Arroyo C. Fractional CO2 laser treatment for vulvovaginal atrophy symptoms and vaginal rejuvenation in perimenopausal women. *Int J Womens Health*. 2017; 28(9):591-595.
  34. Gonzalez Isaza P, Jaguszewska K, Cardona JL, et al. Long-term effect of thermoablative fractional CO2 laser treatment as a novel approach to urinary incontinence management in women with genitourinary syndrome of menopause. *Int Urogynecol J* 2018; 29: 211–215.
  35. Lin HY, Tsai HW, Tsui KH, An YF, Lo CC, Lin ZH, Liou WS, Wang PH. The short-term outcome of laser in the management of female pelvic floor disorders: Focus on stress urine incontinence and sexual dysfunction. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018 Dec;57(6):825-829
  36. Behnia-Willison F, Nguyen TTT, Mohamadi B, Vancaillie TG, Lam A, Willison NN, Zivkovic J,

- Woodman RJ, Skubisz MM. Fractional CO2 laser for treatment of stress urinary incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* X. 2019 Jan 11;11:100004. doi: 10.1016
37. Palacios S, Ramirez M Efficacy of the Use of Fractional CO2RE Intima Laser Treatment in Stress and Mixed Urinary Incontinence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* ( In press)
38. Palacios S. Vaginal hyperlaxity syndrome: a new concept and challenge. *Gynecol Endocrinol*. 2018 May;34(5):360-362
39. Zerbinati N, Serati M, Origoni M, Candiani M, Iannitti T, Salvatore S, Marotta F, Calligaro A. Microscopic and ultrastructural modifications of postmenopausal atrophic vaginal mucosa after fractional carbon dioxide laser treatment. *Lasers Med Sci*. 2015 Jan;30(1):429-36.

## CO<sub>2</sub>RE® Intima

Conoce más sobre nuestro láser de CO<sub>2</sub> en los Workshops organizados en el Candela European Institute of excellence (Madrid)



## Revisión

# ¿Hay novedades sobre el riesgo tromboembólico de los anticonceptivos hormonales?

Are there news on the thromboembolic risk of hormonal anticonceptives?

Martín Gutiérrez S, Muñoz Díaz MM, Redondo Escudero S, Menéndez Fuster JM

Hospital Universitario Infanta Cristina (Madrid)

### RESUMEN

A pesar de que el uso de la anticoncepción hormonal combinada, además de ser un método altamente eficaz para la prevención del embarazo y de que su utilización ha demostrado aportar un importante número de efectos beneficiosos no anticonceptivos para la salud de la mujer (regulación de la menstruación, disminución del sangrado y dolor menstrual, reducción de la incidencia de patología mamaria benigna, formación de quistes ováricos e incluso del riesgo de presentar cáncer de ovario o de endometrio, menor mortalidad que las no usuarias), los posibles riesgos han pesado de forma importante a la hora de plantearse su utilización, especialmente los riesgos cardiovasculares.

**Palabras clave:** Tromboembolismo. Tromboembolismo venoso. Tromboembolismo arterial. Anticoncepción hormonal.

### ABSTRACT

Despite the fact that the use of combined hormonal contraception, in addition to being a highly effective

method for the prevention of pregnancy and that its use has been shown to provide a significant number of beneficial non-contraceptive effects for women's health (regulation of menstruation, decrease in menstrual bleeding and pain, reduction in the incidence of benign breast disease, formation of ovarian cysts and even the risk of developing ovarian or endometrial cancer, lower mortality than nonusers), the possible risks important way when considering its use, especially cardiovascular risks.

**Key words:** Thromboembolism. Arterial thromboembolism. Venous thromboembolism. Hormonal contraception.

### INTRODUCCION

La preocupación por el riesgo de cardiovascular debido al uso de anticonceptivos hormonales, es tan antigua como el uso de los mismos. Ya al año de la autorización por la FDA de la primera píldora anticonceptiva, Enovid® en 1960, la revista Lancet comunicaba la muerte de una joven como consecuencia de un tromboembolismo pulmonar, que fue atribuido a la píldora anticonceptiva (1).

La enfermedad tromboembólica es una enfermedad compleja, poligénica y con interacciones ambientales relevantes, en la que influyen múltiples factores de riesgo y en la que las pruebas diagnósticas individuales tienen escasa capacidad predictiva (no hay test de laboratorio capaz de identificar mujeres en riesgo de tener un evento trombótico).

Aunque con diferente incidencia, puede afectar tanto al territorio venoso como al arterial, por lo que debemos distinguir:

CORRESPONDENCIA:

**Silvia Martín Gutiérrez**

Hospital Universitario Infanta Cristina (Madrid)

Avda. 9 de Junio, nº 2. Parla. CP: 28981

Email: silvigine@hotmail.com

1. Enfermedad tromboembólica venosa que engloba al tromboembolismo venoso profundo y a la embolia pulmonar.
2. Enfermedad tromboembólica arterial que hace referencia al infarto agudo de miocardio (IAM) y al accidente cerebro vascular (Ictus).

El mecanismo por el que la anticoncepción hormonal combinada produce efectos secundarios graves en el ámbito de la enfermedad cardiovascular podría explicarse por las alteraciones que producen en los factores de la coagulación.

## ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA

### TROMBOEMBOLISMO VENOSO

El tromboembolismo venoso es una complicación grave, pero muy rara (RR 3 – 4,5) que varía según el preparado (2). En mujeres usuarias de anticoncepción hormonal combinada, el riesgo de tromboembolismo venoso y de embolia pulmonar es aproximadamente el doble que el de la población general (1 a 5 /10000 mujeres – año) (3).

Sin embargo, el riesgo es significativamente menor que el asociado al embarazo (29/10000 mujeres – año) y a los primeros días del puerperio (300 – 400/10000 mujeres –año) (4).

El riesgo de tromboembolismo venoso es más frecuente en el primer año de uso (especialmente en los primeros 4 meses), para descender posteriormente, aunque los niveles se mantienen superiores a los de las mujeres no usuarias de anticoncepción hormonal (NE: IIa) (5).

Se han identificado factores de riesgo en la producción de eventos tromboembólicos:

- **Trombofilia congénita:** tienen mayor riesgo de tromboembolismo venoso (OR 3.78; 95%: IC 2.22 – 6.49) pero además si son usuarias de anticoncepción hormonal combinada, el riesgo es de 2 a 7 veces mayor (6). Las trombofilias congénitas más frecuentes son:

- Déficit de antitrombina
- Déficit de proteína C
- Déficit de proteína S
- Mutaciones del gen de la protrombina o del Factor V Leiden

El uso de anticoncepción hormonal combinada en este grupo de mujeres y en mujeres con hiperhomocistinemia, se asocia a un aumento del riesgo de trombosis venosa cerebral (7).

Sin embargo, el embarazo y el puerperio se asocian con un riesgo de tromboembolismo venoso significativamente superior al de una paciente con esta patología y usuaria de anticoncepción hormonal combinada.

- **Trombofilia adquirida:** la principal causa es el Síndrome Antifosfolípido. Las mujeres con anticuerpos positivos que han tenido un episodio de tromboembolismo, tienen un alto riesgo de recidiva aún estando en tratamiento anticoagulante.

En mujeres con anticuerpos antifosfolípido positivos sin un episodio de tromboembolismo previo, podemos considerar dos grupos de riesgo:

- De alto riesgo tromboembólico: mujeres con anticuerpos Anticoagulante Lúpico positivos o Anticardiolipina y/o anticuerpos anti beta2 glicoproteína a título alto (> 40U/ml).
- De bajo riesgo tromboembólico: mujeres con anticuerpos Anticardiolipina y/o anticuerpos anti beta2 glicoproteína glicoproteína a título bajo (20 - 40U/ml).

- **Antecedentes personales de tromboembolismo venoso (NE: Ia).** No se recomienda cribado de trombofilia de rutina a la población general, antes de iniciar el uso de anticoncepción hormonal combinada (Grado recomendación C). A las mujeres con historia personal de tromboembolismo, se les recomienda abandonar o no utilizar anticonceptivos hormonales combinados, tras el episodio trombótico, por el riesgo de recurrencia (8).

- **Antecedentes familiares de tromboembolismo venoso:** La sensibilidad y el valor predictivo positivo de la historia familiar son bajos para identificar una trombofilia, pero sí es útil para alertar del riesgo que pueden tener algunas mujeres (NE: IIa). Se recomienda estudio de trombofilia si hay antecedente de un episodio de tromboembolismo en familiares de primer grado, menores de 45 años de edad.

Si el familiar de primer tiene una trombofilia congénita (déficit de antitrombina, proteína S, proteína C) e historia previa de tromboembolismo, y la paciente también es portadora de esa alteración, está contraindicado el uso de anticoncepción hormonal combinada, pero podría utilizarla si no lo es. Sin embargo, si el familiar tiene historia de tromboembolismo asociado a una mutación del gen de la protrombina G20210A o factor V Leyden, el uso de anticoncepción hormonal combinada no es una contraindicación absoluta si la paciente es heterocigota para el mismo defecto, aunque en la práctica clínica

habitual, no se recomiende. En el caso de homocigosis, es una contraindicación (9).

De cualquier forma, hay que ser conscientes de que un estudio de trombofilia normal no descarta el riesgo de tromboembolismo venoso, ni que en el caso de positividad predice necesariamente eventos trombóticos.

- **Obesidad:** es un factor de riesgo independiente que tendrá que ser tenido en cuenta antes de prescribir un anticonceptivo hormonal combinado, como queda reflejado en los criterios médicos de elegibilidad de estos preparados (NE: IIa). En una revisión sistemática de 5 estudios de cohortes prospectivos en usuarias de anticoncepción hormonal combinada, las pacientes con obesidad presentaron un riesgo de eventos trombóticos de 5 a 8 veces superior que en pacientes obesas no usuarias (10).

- **Inmovilización prolongada:** debido a cirugía o por otras causas, puede desencadenar un tromboembolismo. Se aconseja suspender el uso de anticoncepción hormonal combinada en el caso de inmovilización o cirugía mayor, desde 4 – 6 semanas antes del procedimiento y en el caso de cirugía urgente, las usuarias de anticoncepción hormonal combinada deben ser consideradas como de alto riesgo trombótico y proceder con ellas como tal (NE: IIa) (11).

En el caso de cirugía menor, se puede continuar con el tratamiento y si se van someter a una cirugía mayor o de riesgo y son mujeres de riesgo moderado o bajo, en las que el método para evitar embarazo es la anticoncepción hormonal combinada, hay que explicar exhaustivamente a la paciente el riesgo asociado de tromboembolismo y realizar la profilaxis antitrombótica correspondiente. La anticoncepción hormonal combinada puede reanudarse cuando desaparezca el factor de riesgo, es decir, la inmovilización.

- **Edad:** la tasa de eventos trombóticos aumenta con la edad, incremento que presenta una clara inflexión a partir de los 35 años (NE: Ia). En un análisis conjunto de dos estudios de casos y controles, el riesgo de tromboembolismo aumentó considerablemente después de los 39 años entre las mujeres que tomaron anticoncepción hormonal combinada. La incidencia estimada en mujeres a partir de los 39 años de edad, en comparación con adolescentes fue de 100 versus 25 casos de eventos trombóticos por 100000 mujeres/año (12).

- **Tabaquismo:** Las mujeres que fuman 15 cigarrillos al día, tienen un riesgo mayor (13). Este riesgo aumenta de forma significativa a partir de los 35 años.

- **Otros factores:**

- Las mujeres con enfermedades cardíacas (Insuficiencia cardíaca y enfermedades valvulares) y las mujeres con múltiples factores de riesgo (tabaquismo, HTA, diabetes, obesidad, inmovilización) tienen también un mayor riesgo de tromboembolismo.

Por el contrario, hay circunstancias como las existencia de venas varicosas o de tromboflebitis superficial, que, a pesar de la creencia general, no incrementan el riesgo de tromboembolismo, por lo que en estos casos se puede utilizar cualquier método anticonceptivo incluidos los anticonceptivos hormonales combinados.

Tras establecerse la asociación entre la anticoncepción hormonal combinada y el tromboembolismo, se atribuyó el incremento de este riesgo al estrógeno, siendo además un riesgo dosis - dependiente.

Por ello, la reducción de las dosis de estrógenos en los distintos preparados, a lo largo de estos años, ha mejorado la seguridad, el perfil de efectos secundarios y el riesgo relativo de tromboembolismo.

√ Se ha demostrado que el riesgo es menor con dosis de etinilestradiol < 50 mcg (14). Además, como parece que la acción del gestágeno puede potenciarse por la dosis estrogénica, la recomendación actual es utilizar siempre preparados con dosis de etinilestradiol ≤ 35 mcg. Todos los preparados comercializados en nuestro país cumplen esta condición.

√ Además, los anticonceptivos con estrógeno natural como el valerato de estradiol o el 17beta estradiol (menos potentes, pero mejor tolerados) han reflejado un riesgo de enfermedad tromboembólica similar al de la píldora con etinilestradiol y levonorgestrel, e inferior a las que contienen etinilestradiol combinado con cualquier otro gestágeno (estudio INAS-SCORE 10), por lo que su prescripción ha de tener en cuenta los criterios de elegibilidad establecidos para el uso de anticoncepción hormonal combinada (15).

Por otro lado, el tipo de gestágeno también es importante, puesto que se asocia al riesgo de tromboembolismo.

En 2018, se ha realizado un meta – análisis de 17 estudios (6 estudios de cohortes con > de 25 millones de mujeres/año y 11 estudios caso-control incluyendo aproximadamente 70000 mujeres usuarias de anticoncepción hormonal

combinada), para estimar el riesgo de eventos trombóticos en usuarias de anticonceptivos hormonales combinados con distintos tipos de gestágenos y etinilestradiol a dosis < 50 mcg (entre 20 y 40 mcg) (16).

El riesgo absoluto de tromboembolismo asociado a gestágenos de segunda generación como el levonorgestrel fue bajo, de 7/1000 mujeres – año, así como también a otros gestágenos de cuarta generación.

Sin embargo, el riesgo absoluto para gestágenos de tercera generación tales como el desogestrel y el gestodeno, fue de 9 a 13 y 7 a 11/10000 mujeres – año, respectivamente. Se considera que la resistencia adquirida a la proteína C activada puede ser el mecanismo por el cual los gestágenos de tercera generación podrían predisponer al tromboembolismo venoso. Además, los gestágenos de segunda y tercera generación tienen diferentes efectos sobre la cascada de la coagulación. De este modo, los gestágenos de segunda generación son más efectivos que los de tercera generación, para contrarrestar los efectos trombóticos de los estrógenos. Sin embargo, no hay bases sólidas para no recomendar gestágenos de tercera generación si no hay factores de riesgo cardiovascular.

El riesgo absoluto de tromboembolismo para los gestágenos con actividad antiandrogénica, como la drospirenona, fue elevado, de 9 a 12/10000 mujeres – año.

En el caso del acetato de ciproterona, el riesgo absoluto también fue elevado, de 8 a 11 eventos por cada 10000 mujeres – año, comparado con los preparados anteriores, por lo que no tiene indicación como anticonceptivo. Dado el riesgo inherente de tromboembolismo asociado a acetato de ciproterona, la Agencia Europea del Medicamento ha establecido la recomendación de que “los medicamentos que contienen acetato de ciproterona en combinación con etinilestradiol se encuentran indicados exclusivamente para el tratamiento de mujeres con hirsutismo y/o acné andrógeno – dependiente moderado o severo y/o hirsutismo, que no respondan al tratamiento tópico y a la antibioterapia sistémica”. Además, puesto que actúan como anticonceptivos hormonales, “no deben administrarse junto con otros anticonceptivos hormonales ya que esto incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso”.

Tampoco hay evidencia que sugiera que el uso de anticoncepción de urgencia (Yuzpe, Danazol, Mifepristona, 1500 mcg de Levonorgestrel) se asocie con un incremento del riesgo de tromboembolismo, porque las alteraciones que puedan producir sobre los factores de la coagulación, son de muy corta duración (14).

En cuanto a la vía de administración, los datos son inconsistentes lo que no permite emitir ninguna

recomendación. Pero el riesgo de tromboembolismo en usuarias del anillo vaginal y del parche transdérmico también está aumentado, en comparación a las usuarias (17).

Basado en la evidencia, puede haber un discreto aumento del riesgo de eventos trombóticos en las mujeres usuarias de parche transdérmico en comparación a la anticoncepción oral combinada y parece que ese riesgo se atribuye a que la concentración total de etinilestradiol del parche (“área bajo la curva”) es un 60% superior a la concentración de etinilestradiol de las píldoras de 35 mcg (concentración equiparable a una píldora de 50 mcg de etinilestradiol), aunque las concentraciones máximas de etinilestradiol son un 25% más bajas en el parche, respecto a las usuarias de píldora oral (18). Sin embargo, el mecanismo aún no es bien conocido ni tampoco el significado clínico.

Por otro lado, la exposición sistémica a estrógenos es un 50% menor por vía vaginal que por vía oral o transdérmica. Sin embargo, los estudios han demostrado que el anillo vaginal tiene un riesgo de enfermedad tromboembólica similar, en comparación con los anticonceptivos combinados orales (19).

## **TROMBOEMBOLISMO ARTERIAL**

La enfermedad tromboembólica arterial es muy poco frecuente en la mujer antes de la menopausia, el embarazo o el puerperio (20). Incluye el infarto agudo de miocardio y el accidente cerebral vascular isquémico y hemorrágico.

El mecanismo por el que los anticonceptivos hormonales combinados aumentan el riesgo de infarto agudo de miocardio y de accidentes cerebrovasculares, parece más trombótico que por el desarrollo de placas ateroscleróticas.

### **- INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO**

Los datos disponibles sugieren que el riesgo absoluto de infarto agudo de miocardio es muy bajo con dosis de estrógenos  $\leq 50$  mcg de etinilestradiol, en mujeres que no fuman y no tienen otros factores de riesgo cardiovascular. El tipo de gestágenos, no afecta al riesgo (21).

Las mujeres que fueron usuarias de anticoncepción hormonal no tienen un aumento del riesgo de enfermedad coronaria posteriormente, en su vida (22).

### **- ACCIDENTE CEREBRAL VASCULAR (ISQUEMICO / HEMORRAGICO)**

El accidente cerebrovascular es un motivo para suspender la anticoncepción hormonal combinada y contraindicarla. Hay evidencia científica de un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en

mujeres usuarias de anticoncepción hormonal combinada, tabaco e hipertensión (23).

Existe evidencia de la asociación de anticoncepción hormonal combinada con altas dosis de estrógenos y el aumento de riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en mujeres con migrañas con aura. Aunque no hay datos para recomendarlo, algunos autores consideran que dado que los preparados hoy en día contienen bajas dosis de etinilestradiol, en mujeres con migrañas con aura sin otros factores de riesgo cardiovascular, podría valorarse la anticoncepción hormonal combinada (24).

El uso de métodos anticonceptivos hormonales con sólo gestágenos, en cualquiera de sus presentaciones (píldora sólo gestágenos, acetato de medroxiprogesterona inyectable, implante subdérmico, dispositivo intrauterino de levonorgestrel), reduce los efectos secundarios de los estrógenos y no incrementa el riesgo de eventos trombóticos, por lo que pueden utilizarse en mujeres que tengan restringido el uso de estrógenos por la existencia de los factores de riesgo de tromboembolismo (NE: IIa), aunque la evidencia disponible es limitada.

Sin embargo, algunos autores (aunque el número de estudios y de eventos tromboembólicos es pequeño y limita los resultados) consideran que es prudente evitar los gestágenos inyectables en mujeres con trombofilias congénitas, debido a la evidencia del posible efecto protrombótico de este preparado y la disponibilidad de alternativas por vía oral e intrauterinas, que no se han asociado a dicho efecto (25).

En un estudio de casos y controles publicado después de la revisión anterior, las mujeres con un primer episodio de tromboembolismo o embolismo pulmonar usuarias de acetato de medroxiprogesterona inyectable, eran el doble que los controles de la población general (26). Sin embargo, el uso de píldora sólo gestágenos, dispositivo intrauterino de levonorgestrel o implante subdérmico, no se asociaron a un riesgo aumentado de tromboembolismo.

## CONCLUSIONES

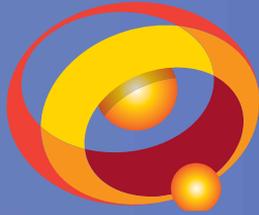
- Dada la baja incidencia de eventos tromboembólicos en mujeres sanas en edad fértil, debemos considerar la anticoncepción hormonal combinada segura para la usuaria.
- Es necesario que los médicos que la prescriban:
  - Valoren detalladamente los factores de riesgo de tromboembolismo antes de iniciar el tratamiento y, periódicamente, durante el mismo para decidir junto con la mujer el anticonceptivo más adecuado.
  - Informen a las mujeres sobre signos y síntomas indicativos de tromboembolismo para facilitar el diagnóstico precoz.
- En el grupo de mujeres con riesgo tromboembólico, no existe ningún tipo de restricción al uso de métodos anticonceptivos de barrera, intrauterino (DIU) o quirúrgico, pero si rechazan estas opciones podemos ofrecer anticoncepción hormonal, teniendo en cuenta los siguientes escenarios:
  - Mujeres con trombofilia y sin antecedentes personales o manifestación actual de tromboembolismo: métodos anticonceptivos hormonales con sólo gestágenos (NE: IIa). Precaución con el acetato de medroxiprogesterona inyectable en mujeres con trombofilia congénita.
  - Mujeres con trombofilia y tromboembolismo / embolia pulmonar actual: los métodos anticonceptivos hormonales con sólo gestágenos son seguros, si están anticoaguladas (NE: IIa). Precaución con el acetato de medroxiprogesterona inyectable en mujeres con trombofilia congénita.
  - Mujeres con anticuerpos antifosfolípidos positivos: cualquier método anticonceptivos hormonales con sólo gestágenos, en el caso de bajo riesgo de tromboembolismo y sin ningún episodio previo.
  - Mujeres en tratamiento anticoagulante por tromboembolismo o historia previa de tromboembolismo: métodos anticonceptivos hormonales con sólo gestágenos.
  - Los métodos anticonceptivos hormonales con sólo gestágenos se consideran CATEGORIA 3 (es decir, los riesgos superan a los beneficios) en el caso de un infarto agudo de miocardio y de un ictus. En el caso de tromboembolismo / embolia pulmonar activos no utilizar métodos anticonceptivos hormonales con sólo gestágenos, en el momento agudo. Pasadas las primeras 2 -3 semanas y estabilizada la paciente, sí se pueden utilizar.
  - Ante una mujer con un familiar de primer grado portador de trombofilia congénita (deficit C, S, antitrombina) y un episodio previo tromboembólico:
    - Si la mujer también es portadora: no se debe utilizar anticoncepción hormonal combinada.
    - Si la mujer no es portadora: sí puede utilizar anticoncepción hormonal combinada.
  - En una mujer con un familiar portador de trombofilia congénita (mutación gen protrombina o Factor V Leyden)
    - Si la mujer es portadora en homocigosis: no se debe utilizar anticoncepción hormonal combinada.
    - Si la mujer es portadora en heterocigosis: se puede valorar el uso de anticoncepción hormonal combinada. Las pacientes con deficiencias leves (Factor V Leyden o mutación del gen de la

protrombina, en heterocigosis) tienen menor riesgo de tromboembolismo.

## BIBLIOGRAFIA

1. Jordan WM and Anand JK. Pulmonary embolism. *Lancet*, 1961;278:1146
2. De Bastos M, Stegeman BH, Ronsendaal FR, et al. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD010813.
3. [https://sogc.org/wpcontent/uploads/2013/04/medHormonalContraception\\_VTE\\_1302192.pdf](https://sogc.org/wpcontent/uploads/2013/04/medHormonalContraception_VTE_1302192.pdf) (Accesse on June 08, 2018).
4. Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline. *Fertil Steril* 2017;107:43.
5. Brynhildsen J. Combined hormonal contraceptives prescribing patterns, compliance and benefits versus risks. *Ther Adv Drug Sof* 2014;5:201.
6. Vinogradova Y, Coupland C, Hippisley – Cox J. Use of combined oral contraceptives and risk of venous tromboembolism: nested case – control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ* 2015; 350:h2135.
7. González JV, Barboza Ag, Vazquez FI, Gándara E. Prevalence and Geographical Variation of Prothrombin G20210A Mutation in patients with Cerebral Vein Thrombosis: A systematic review and meta – analysis. *PLoS One* 2016;11:e0151607.
8. Curtis KM, Tepper NK, Jatlaloui TC, et al. U. S. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 2016. *Recomm Rep* 2016; 65:1.
9. Bauer KA. The thrombophilias: well-defined risk factors with uncertain therapeutic implications. *Ann Intern Med* 2001; 135:367.
10. Horton LG, Simmons KB, Curtis KM. Combined hormonal contraceptive use among obese women and risks of cardiovascular events: A systematic review. *Contraception* 2016;94:590.
11. RCOG 40 Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Venous Thromboembolism and Hormonal Contraception (Green – Top 40). July 2010.
12. Nightingale AL, Lawrenson RA, Simpson EL, et al. The effects of age, body mass index, smoking and general health on the risk of venous thromboembolism in users of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2000;5:265.
13. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Electronic address: [ASRM@asrm.org](mailto:ASRM@asrm.org). Combined hormonal contraception and the risk of venous thromboembolism: a guideline *Fertil Steril* 2017;107:43.
14. Van Hylckama Vlieg A, Helmerhorst FM, Vandembroucke JP, et al. The venous thrombotic risk of oral contraceptives, effects of estrogen dose and progestogen type: results of the MEGA case – control study. *BMJ* 2009;339:b2921.
15. Fruzzetti F, Cagnacci A. Venous thrombosis and hormonal contraception: what's new with estradiol - based hormonal contraceptives? *Open Access Journal of Contraception* 2018 Nov;9:75 – 79.
16. Oendingen C, Schols S, Razum O. Systematic review and meta – analysis of the association of combined oral contraceptives on the risk of venous thromboembolism: The role of the progestogen type and estrogen dose. *Thromb Res* 2018; 165:68.
17. Tepper NK, Dragoman MV, Gaffield ME, Curtis MK. Nonoral combined hormonal contraceptives and thromboembolism: a systematic review. *Contraception* 2017;95:130.
18. Devineni D, Skee D, Vaccaro N, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of transdermal contraceptive patch and an oral contraceptive. *J Clin Pharmacol* 2007; 47:497.
19. Selvan P, Piran P, Balucani C, et al. Stroke and Etonorgestrel/Ethinyl Estradiol Ring (Nuvaring): Clinical, Radiological and Prognostic Features. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2017; 26:608.
20. Mishel DR, Shulman LP. Venous thromboembolism and cardiovascular disease: Hormonal contraception. *Dialogues Contracept* 2007;11:5.
21. Roch RE, Helmerhorst FM, Lijfering WM, et al. Combined oral contraceptives: the risk of myocardial infarction and ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;CD011054.
22. Merz CN, Johnson BD, Berga S, et al. Postoral contraceptive use and angiographic coronary artery disease in postmenopausal women: data from the National Heart, Lung and Blood Institute - Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Fertil Steril* 2006;85:1425.
23. Gillum LA, Mamidipudi SC, Johnston SC. Ischemic stroke risk with oral contraceptives: A

- meta – analysis. JAMA 2000;284:72.
24. Champaloux SW, Tepper NK, Monsour M, et al. Use of combined hormonal contraceptives among women with migraines and risk of ischemic stroke. Am J. Obstet Gynecol 2017;216:489.e1.
  25. Mantha S., Karp R, Raghavan V, et al. Assessing the risk of venous thromboembolic events in women taking progestin – only contraception: a meta analysis. BMJ 2012; 345:e4944.
  26. Bergendal A, Persson I, Odeberg J et al. Association of venous thromboembolism with hormonal contraception and thrombophilic genotypes. Obstet Gynecol 2104; 124:600.



# CONVERGENCES PP

CONVERGENCES IN PELVIPERINEAL PAIN  
CONVERGENCES EN DOULEUR PELVI PÉRINÉALE  
CONVERGENCIAS EN DOLOR PELVIPERINEAL

Ramón Usandizaga (Spain) - Meeting Chair  
Eric Bautrant (France) - Convergences-PP President  
Mauro Cervigni (Italy) - ICS Board

14-15-16  
NOVEMBER  
2019  
MADRID

Universidad Autónoma de Madrid,  
Facultad de Medicina

> Neuralgias pelviperineales

> Vestibulodinia vulvar

> Dolor pelviperineal tras cirugía de prolapso e incontinencia

> Nuevos tratamientos para el dolor pelviperineal

> Dolor y endometriosis



Simultaneous  
translation



PROGRAMA EN ESPAÑOL

[www.convergencespp.com](http://www.convergencespp.com)

Credit photo : Madrid, Spain Financial District - AdobeStock®



Société Interdisciplinaire Francophone  
d'Urodynamique et de Pétri-Périnéologie



General Organisation: MCO Congrès - Fabrice Guez - [fabrice.guez@mcocongres.com](mailto:fabrice.guez@mcocongres.com) - Phone: + 33 (0)4 95 09 38 00



# CONVERGENCES PP

CONVERGENCES IN PELVIPERINEAL PAIN  
CONVERGENCES EN DOULEUR PELVI-PÉRINEALE  
CONVERGENCIAS EN DOLOR PELVIPERINEAL

[www.convergencespp.com](http://www.convergencespp.com)

14-15-16  
NOVEMBER  
2019  
MADRID  
Universidad Autónoma de Madrid,  
Facultad de Medicina



## MIÉRCOLES 13 DE NOVIEMBRE : TALLER PRECONGRESO

### DISECCIÓN EN CADÁVERES

- 11:00-14:00 **TALLER 1** Músculos del suelo pélvico : Introducción a la fisioterapia e infiltraciones con toxina botulínica.  
*I. Montes, B. Parratte, E. Baurant*
- 16:00-19:00 **TALLER 2** Nervio pudendo : Realización de bloqueos y neurectomía quirúrgica.  
*S. Ploteau, F. Clascá, R. Usandizaga*

## JUEVES 14 DE NOVIEMBRE

### NEURALGIAS PUDENDAS Y PELVI-PERINEALES

- 08:00-09:00 Registro y ceremonia de apertura por el Presidente, *R. Usandizaga*

### 09:00-09:30 CONFERENCIA 1 :

Desde la primera descripción de la neuralgia por atrapamiento del nervio pudendo, hasta los criterios de Nantes. *T. Riant*



### MESA 1 : DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL / SESIÓN PATROCINADA POR SIFUD PP

Presidente : *G. Amarenco (Francia)* - Moderador : *R. Usandizaga (España)*

- 09:40-10:00 Neuropatías del pudendo postparto. *X. Fritel*
- 10:00-10:20 Diferencias en los síntomas urinarios de la neuropatía del pudendo, frente a los del síndrome de vejiga dolorosa . *E. Vicente Palacio*
- 10:20-10:40 Síndrome de excitación sexual persistente, otras disfunciones sexuales y neuropatía del pudendo. *F. Itza*

### 10:40-11:00 CAFÉ

- 11:10-11:30 La neuropatía del pudendo en la mujer mayor. *G. Amarenco*
- 11:30-11:50 Particularidades en los síntomas anales de la neuralgia del pudendo. *M. Beer Gabel*
- 11:50-12:10 Otras neuropatías pelvi-perineales : ilioinguinal, iliohipogástrica y cluneal. *S. Ploteau*
- 12:10-13:00 Bloqueos del nervio pudendo : ¿Diagnósticos o terapéuticos ?  
Pros y contras : *J. de Andres, JM. Adot, T. Riant, A. Pereira*

### 13:00-14:30 COMIDA

### Medtronic MESA 2 : TRATAMIENTOS / SESIÓN PATROCINADA POR MEDTRONIC

Presidente : *G. Amarenco (Francia)* - Moderador : *D. Zarza (España)*

- 14:30-14:50 Terapia física y manual en el tratamiento de la neuropatía del pudendo. *AF. Planté*
- 14:50-15:10 Radiofrecuencia en el tratamiento de la neuropatía del pudendo. *B. Martinez*
- 15:10-15:20 Infiltraciones con toxina botulínica en el tratamiento de las neuropatías del pudendo. *O. Bredeau*
- 15:20-15:40 Catéter perineural conectado a un portacath suprapúbico o a una bomba programable para infusión local continua del nervio. *E. Baurant*

### 15:40-16:30 CAFÉ

- 16:10-18:00 **MESA REDONDA** : La neurectomía quirúrgica del nervio pudendo. Acceso trans-glúteo, laparoscópico y trans-isquiorrectal. Neuromodulación para el nervio pudendo. 4 comunicaciones de 15 minutos  
*L. López-Fando, S. Ploteau, E. Baurant, G. Fernandes*
- 18:00-18:30 **¿CÓMO TRATAR LA NEUROPATÍA DEL PUDENDO ? BUSCANDO UN CONSENSO « CONVERGENCES PP ».** *A. Levesque*
- 18:30-19:30 **SESIÓN DE COMUNICACIONES**  
Presidente : *L. Bruyninx (Bélgica)* - Moderador : *S. Ploteau (Francia)*



# CONVERGENCES PP

CONVERGENCES IN PELVIPERINEAL PAIN  
CONVERGENCES EN DOULEUR PELVI PÉRINEALE  
CONVERGENCIAS EN DOLOR PELVIPERINEAL

www.convergencespp.com

14-15-16  
NOVEMBER  
2019  
MADRID

Universidad Autónoma de Madrid,  
Facultad de Medicina



## VIERNES 15 DE NOVIEMBRE

### 09:00-09:30 CONFERENCIA 2 :

Endometriosis y sensibilización central. *R. Usandizaga*

### MESA 3 : DOLOR Y ENDOMETRIOSIS

Presidente : *F. Carmona (España)* - Moderador : *R. Usandizaga (España)*

09:30-09:50 Dolor pélvico crónico en endometriosis superficial vs endometriosis profunda. *A. Lopez*

09:50-10:10 Recurrencia de endometriosis profunda y dolor pélvico crónico. *L. Quintas*

10:10-10:30 Síndrome miofascial pelvipérineal asociado a endometriosis. *M. Muñoz*

10:30-10:50 Síndrome « endometriosis like » : desde el concepto de síndrome doloroso uterino, hasta las inyecciones de toxina botulínica en miometrio bajo control histeroscópico. *E. Baurtrant*

### 11:00-11:30 CAFÉ

### MESA 4 : TRATAMIENTO REHABILITADOR PARA EL DPC

Presidente : *B. Parratte (Francia)* - Moderadora : *I. Montes (España)*

11:30-11:50 Cambios en la fisioterapia postparto en pacientes con DPC. *I. Ramirez*

11:50-12:10 Rehabilitación en pacientes con DPC asociado a alteraciones posturales. *A. Borobia*

12:10-12:30 Indicaciones de toxina botulínica en hipertonia perineal. *I. Montes*

12:30-12:50 Fisioterapia en pacientes que han sufrido abusos. *AF. Plante*

12:50-13:10 Fisioterapia en pacientes con síndrome de vejiga dolorosa. *S. Hergueta*

### 13:30-14:30 COMIDA

### MESA 5 : VESTIBULODINIA PROVOCADA (VDP). SESIÓN PATROCINADA POR GRÜNENTHAL

Presidente : *F. Nohales (España)* - Moderador : *E. Baurtrant (Francia)*

14:30-14:50 Fisiopatología y consenso de « Convergences PP » para la primera línea de tratamiento. *O. Porta*

14:50-15:10 Primera línea de tratamiento. Valor de la rehabilitación. *G. Valancogne*

15:10-15:30 Primera línea de tratamiento. Terapéuticas cognitivo-conductuales. *V. Quistrebert*

15:30-15:50 Tratamientos no quirúrgicos de segunda línea. *J. de Andres*

### 16:00-17:00 CAFÉ

17:00-17:10 Resultado de nuevas técnicas de energía Laser y fotobiomodulación en el tratamiento de VDP. *P. Mares*

17:10-17:30 Toxina botulínica en VDP. *B. Parratte*

17:30-17:50 Sistema TENS en VDP. *D. Recalcati*

17:50-18:10 Lipofilling y cirugía en VDP. *E. Baurtrant*

18:10-18:30 **MESA REDONDA** : Indicaciones de terapias de segunda línea. ¿Hacia un consenso de « Convergences PP » ?  
*J. de Andres, B. Parratte, O. Porta, D. Recalcati, P. Mares, G. Valancogne, V. Quistrebert, E. Baurtrant*

### 18:30-19:00 SESIÓN DE COMUNICACIONES

Presidente : *M. Beer Gabel (Israel)* - Moderador : *P. Mares (Francia)*



# CONVERGENCES PP

CONVERGENCES IN PELVIPERINEAL PAIN  
CONVERGENCES EN DOULEUR PELVI PÉRINÉALE  
CONVERGENCIAS EN DOLOR PELVIPERINEAL

[www.convergencespp.com](http://www.convergencespp.com)

14-15-16  
NOVEMBER  
2019  
MADRID

Universidad Autónoma de Madrid,  
Facultad de Medicina



## SÁBADO 16 DE NOVIEMBRE



### MESA 6 : DOLOR PELVIPERINEAL DESPUÉS DE CIRUGÍA POR PROLAPSO E INCONTINENCIA/ SESIÓN ICS

- 09:00-09:40 **CONFERENCIA 3** : La investigación « Implant files », las complicaciones de las mallas, las pacientes y la prensa. ¿Qué tipo de malla puede reducir el riesgo de DPC posoperatorio ? *M. Cosson*  
Presidente : *M. Cervigni (Italia)* - Moderador : *E. Baurtrant (Francia)*
- 09:40-10:00 Comparación de la aparición de complicaciones relacionadas con el dolor en cirugía de incontinencia y prolapso con y sin mallas. *J. Miguel, G. de Vicente*
- 10:00-10:20 Complicaciones relacionadas con el dolor en colposacropexia laparoscópica. *M. Cervigni*
- 10:20-10:40 Neuralgias postoperatorias del pudendo. *E. Del Moral*
- 10:40-11:00 Manejo multidisciplinario del paciente con DPC después de cirugía con mallas. *C. Levêque*

### 11:00-11:30 CAFÉ



### MESA 7 : NEUROMODULACIÓN EN DPC. SESIÓN PATROCINADA POR BOSTON SCIENTIFIC.

Presidente : *J. de Andres (España)* - Moderador : *M. Levêque (Francia)*

- 11:30-12:50 **MESA REDONDA** : Experiencia de los expertos  
*4 comunicaciones de 15 minutos*  
*J. de Andrés, M. Cánser, M. Levêque*
- 13:00-14:00 CEREMONIA DE CLAUSURA, PREMIOS A LAS MEJORES COMUNICACIONES, CONCLUSIONES Y PROYECTOS DE CONVERGENCES PP  
*Convergences PP : 2020 Congress and 2021 WCAPP 5. E. Baurtrant*

## Caso Clínico

### Diagnóstico y manejo multidisciplinar de un caso de placenta íncreta

#### Diagnosis and multidisciplinary management of a case of placenta increta

Engels Va,b., Bueno Ba,b, Cambronero Jb<sup>1</sup>, Cáceres Jb<sup>2</sup>, Arnay Lb<sup>3</sup>, Álvarez Eb<sup>4</sup>, Recio M b<sup>4</sup>, San Frutos La,b

a. Centro Médico Sanchinarro. Ginecología

b. Hospital Quirón San José

b1. Urología, b2. Anestesiología, b3. Enfermería de quirófano, b4. Radiología.

#### RESUMEN

Presentamos un caso de placenta íncreta diagnosticada en primer trimestre de embarazo, que tuvo lugar en nuestro centro. Gracias a un correcto diagnóstico prenatal, se consiguió finalizar el embarazo de manera programada con un resultado excelente tanto para el feto como para la madre.

Se describe a lo largo del artículo, el proceso diagnóstico y el abordaje quirúrgico. En este caso, se practicó una incisión laparotómica media para poder acceder a extraer el feto por cesárea corporo-fúndica en la semana 36+6 de gestación con posterior histerectomía obstétrica.

Un correcto diagnóstico antenatal del espectro del acretismo placentario permite un tratamiento programado y reglado, de manera que las complicaciones maternas graves puedan ser evitadas.

**Palabras clave:** Placenta ácreta, histerectomía obstétrica, cesárea corporal, laparotomía media, abordaje multidisciplinar.

#### INTRODUCCIÓN

El espectro del acretismo placentario, es una de las complicaciones más graves que se pueden presentar

en el postparto inmediato, ya que puede comprometer seriamente la vida de la paciente por sangrados y/o por compromiso de los órganos adyacentes.

Existen diferentes grados dentro del espectro del acretismo placentario (1). La placenta ácreta, clasificada como grado 1 en la clasificación general del espectro de acretismo placentario, se define como la adhesión de las vellosidades coriales justo en el miometrio, sin que exista decidua entre el tejido vellositario y miometrial. El grado 2, es la placenta íncreta en la que las vellosidades coriales penetran en el miometrio e incluso en los vasos miometriales. El grado más severo y peligroso lo constituye la placenta percreta o acretismo grado 3. En este caso la vellosidades coriales llegan a la serosa (grado 3a), perforan la serosa y alcanzan la vejiga (grado 3b) o alcanzan otros órganos adyacentes (grado 3c) como la vagina, el ligamento ancho, el parametrio el intestino o los vasos ilíacos .

La prevalencia de acretismo placentario ha aumentado significativamente en los últimos años probablemente en relación con el incremento de los partos por cesárea y por la elevada prevalencia de gestaciones conseguidas tras técnicas de reproducción asistida (2).

Por lo tanto, al tratarse de una patología grave y con una incidencia que va en aumento, el diagnóstico antenatal para poder manejar correctamente a estas pacientes debe ser primordial en las pacientes con factores de riesgo, fundamentalmente aquellas que tengan cirugías uterinas previas y/o deriven de técnicas de reproducción asistida.

A continuación, presentamos un caso de placenta previa oclusiva total íncreta diagnosticada al inicio de la gestación, que fue tratado con éxito.

#### CASO CLÍNICO

#### CORRESPONDENCIA:

##### Engels V

Centro Médico Sanchinarro  
Ginecología

Presentamos el caso de una paciente de 41 años, cuartigesta, con 2 cesáreas previas por presentaciones podálicas, 1 legrado por aborto diferido y una salpinguectomía bilateral por hidrosalpinx previo a

pareja. Se realizó un embriotransfer de un blastocito de 5 días vitrificado ecoguiado en tercio superior de cavidad uterina a 1 cm del fondo de útero. La beta hCG 14 días post transferencia embrionaria fue de 261Ui/mL con comprobación de gestación intrauterina en semana 5+1 de gestación.

Durante el periodo embrionario precoz, llamaba la atención una vesícula gestacional con embrión con latido positivo situada muy caudalmente en el útero, sin llegar a tratarse de una gestación ectópica cervical. Inicialmente, se llegó a sospechar un embarazo ectópico en la cicatriz de la cesárea previa, dado que el embrión parecía estar muy descendido en el útero (tercio inferior del mismo) y en determinados cortes ecográficos, la vesícula gestacional parecía introducirse en el miometrio de las cicatrices previas. Además, la cavidad uterina estaba vacía, así como el canal endocervical. La vesícula gestacional se situaba fundamentalmente en la cara

anterior del útero y estaba justo en la zona de las cicatrices previas, no obstante, no se catalogó la gestación como ectópico sobre cicatriz de cesárea previa al existir plano miometrial entre el saco gestacional y la vejiga. (3)

Al final del primer trimestre e inicio del segundo (semanas 13 y 16 de embarazo), se comprobó ecográficamente que el feto iba ocupando la cavidad uterina. Mientras, la placenta era previa oclusiva total, sobrepasando por cara anterior la vejiga y alcanzando la cara posterior de útero. En estos momentos, la placenta se situaba en el segmento uterino inferior, en la zona de las cicatrices de cesárea previas y presentaba múltiples lagunas vasculares.

En el segundo y tercer trimestre, la placenta seguía manteniendo múltiples lagunas vasculares. Además había otros marcadores ecográficos de acretismo, como la pérdida de la interfase hipoecoica retroplacentaria, una interfase anormal entre el útero y la vejiga, y un miometrio muy adelgazado. En el estudio Doppler color, se visualizaba un aumento cualitativo de la vascularización. Todas las exploraciones se realizaron de manera combinada vaginal y abdominal. Por vía abdominal, con vejiga discretamente rellena de orina, no existía desplazamiento del plano vesico uterino al presionar con la sonda y la placenta parecía abombar en vejiga, dando una imagen de plano vesicouterino muy irregular (figura 1), lo que nos hizo plantearnos un percretismo placentario con invasión de la vesical. (3)

Ante esta sospecha diagnóstica, solicitamos en la

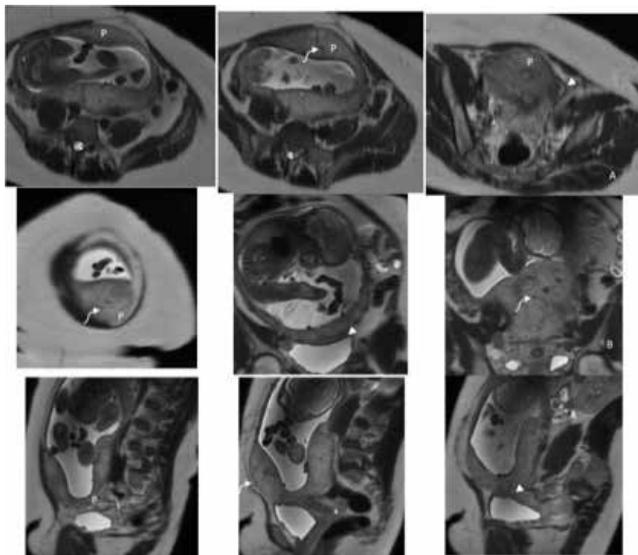


Figura 1a

Figura 1b

### Figura 1

- Figura 1a: imagen de la placenta en semana 30 de gestación con imagen sugestiva de invasión vesical.
- Figura 1b: imagen de la placenta por vía transabdominal en semana 34 de gestación en la que se aprecia (a) pérdida del halo hipoecoico retroplacentario.

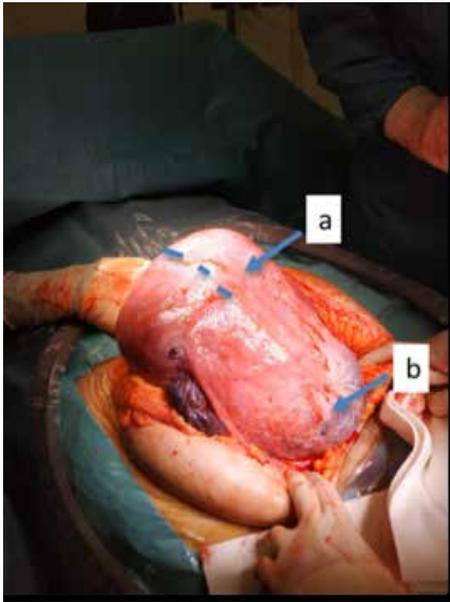


### Figura 2

IMÁGENES DE RM: Secuencias SSFSE (Single Shot Fast Spin Echo) en planos axial (A, de craneal a caudal); coronal (B, de anterior a posterior) y sagital (C, de derecha a izquierda). Placenta previa oclusiva total (P), muy vascularizada (flechas curvas), con un área hipointensa en T2 (punta de flecha) que sugiere infiltración miometrial placentaria que se extiende en dirección inferior contactando con la pared superior de la vejiga, en situación paramedial izquierda, anterior al cuello cervical (\*) que sugiere placenta percreta

técnicas de reproducción asistida. El embarazo se consiguió por embriodonación tras varios intentos fallidos de FIV con ovocitos propios y semen de la

semana 28 de gestación una resonancia magnética. El diagnóstico por resonancia fue de placenta previa oclusiva total con hallazgos que sugerían placenta pécrceta observándose invasión miometrial placentaria a nivel de la pared vesical superior en situación paramedial izquierda (figura 2).



**Figura 3**  
Útero exteriorizado con feto dentro. Se visualiza vascularización aumentada y abollonamiento de la placenta en ítmo uterino (a). La línea de puntos representa la incisión uterina para extracción fetal (b)

Con el diagnóstico ecográfico y por resonancia magnética de placenta pécrceta, se planteo un seguimiento estrecho de la paciente con determinación de hematuria cada 15 días a partir de la semana 32. Todas las determinaciones resultaron negativas a pesar de los datos de imagen que sugerían invasión de la vejiga.

El crecimiento fetal fue correcto en todo momento. La paciente se mantuvo en reposo relativo durante el tercer trimestre de la gestación y estuvo asintomática sin dinámica ni sangrado vaginal. Se indicó maduración pulmonar fetal en semana 28 de gestación ante el riesgo de parto prematuro en caso de que se presentase clínica de sangrado.

Teniendo en cuenta la posibilidad de invasión vesical, remitimos a la paciente a consulta de urología para poder programar de manera multidisciplinar el abordaje quirúrgico. Allí fue advertida del riesgo de lesión vesical así como de la posibilidad de cistectomía parcial o completa. Por parte de obstetricia, optamos por proponer

una cesárea con histerectomía obstétrica programada. Antes de la cesárea, la paciente fue optimizada con feroterapia oral y se procedió a cruzar y reservar sangre en previsión de una posible hemorragia obstétrica.

En la semana 36+6 de gestación, se programó cesárea



**Figura 4**  
Histerectomía con placenta in situ. Los puntos de sutura corresponden a la histerorrafia fúndica tras extracción fetal (flecha)

histerectomía por placenta previa oclusiva total con sospecha de percretismo placentario. La paciente fue sometida a una anestesia intradural inicialmente, con la idea de proceder a anestesia general una vez que se hubiese producido la extracción fetal. En un primer tiempo, urología procedió a la cateterización bilateral de uréteres por cistoscopia. La mucosa vesical estaba íntegra sin imágenes que sugiriesen infiltración vesical profunda por parte de la placenta. El abordaje en piel fue por laparotomía media infra y supra umbilical sobre cicatriz de laparotomías previas. Eso permitió la exteriorización completa del útero gestante fuera de la cavidad abdominopélvica. A la inspección macroscópica, el útero, estaba adelgazado en su tercio inferior y la placenta abombaba claramente. En la superficie de la serosa uterina la coloración era violácea y se veía un aumento de la vascularización con múltiples vasos que se dirigían verticalmente sobre la superficie del útero (figura 3). Sin embargo, la serosa uterina estaba íntegra y la plica vesicouterina correctamente conservada. Con todos estos hallazgos, replanteamos la situación y catalogamos la placenta como íncrета.

Con el útero exteriorizado, realizamos una incisión

fúndica vertical y se extrajo al feto sin dificultad (figura 4). Posteriormente clampamos el cordón umbilical y lo anudamos con una sutura de seda sin manipular en ningún momento la placenta. En ese momento, anestesia realizó una anestesia general con intubación orotraqueal para proseguir con seguridad con la cirugía. El siguiente paso fue cerrar con una sutura continua la incisión uterina conservando la placenta y el cordón en el interior del útero. Nació feto pretérmino de 36+6 semanas, 2605 g, Apgar 9/10 y pH 7.27.

Por último, realizamos una histerectomía total simple obstétrica sin dificultad en el abordaje de la plica al quedar el abombamiento placentario por encima del plano vesicouterino.

El postoperatorio cursó sin incidencias y con mínima pérdida hemática, pasando de una hemoglobina prequirúrgica de 13 g/dl a una hemoglobina postquirúrgica de 12.2 g/dL. El alta de la madre y el recién nacido se produjo a las 72h de la intervención.

Los resultados de anatomía patológica de la pieza quirúrgica, confirmaron la sospecha diagnóstica de los hallazgos intraquirúrgicos ya que las vellosidades coriales alcanzaban más del 90% del miometrio, sin llegar a afectar la serosa del útero.

## DISCUSIÓN

El acretismo placentario en todo su espectro, supone una de las principales causas de morbilidad severa materna en el mundo desarrollado suponiendo hasta el 38% de las causas de histerectomía obstétrica (4). El incremento de los nacimientos en mujeres con cesárea anterior y cirugías uterinas previas (miomectomías, histeroscopias quirúrgicas..) así como el auge de las técnicas de reproducción asistida (2) son alguno de los factores de riesgo que tienen mayor asociación con la aparición de patología del espectro del acretismo placentario, que rondaba 1/2000-1/3000 nacimientos en las series más antiguas (5) frente a alrededor de 1/500 partos en las más recientes (6). La explicación patogénica al incremento de acretismos en pacientes con cirugías previas más probable, es que la cirugía sobre la interfase endo-miometrial conlleva una decidualización defectuosa sobre la zona cicatricial, favoreciendo el anclaje de las vellosidades coriales directamente en el miometrio y un aumento local de la vascularización (7)

Teniendo en cuenta este aumento de la incidencia y de los factores de riesgo asociados de esta patología, así como la gravedad de la misma, un correcto diagnóstico y manejo pueden ser vitales a la hora de abordar un acretismo placentario. En nuestro caso, el diagnóstico se realizó en primer trimestre de la gestación. Los antecedentes personales de la paciente con 2 cesáreas previas, un

legrado y una salpinguectomía bilateral, así como el hecho de tratarse de un ciclo de embriodonación apoyaron desde el primer momento la sospecha diagnóstica. Los estudios ecográficos fueron realizados con un ecógrafo Voluson® pro con sonda abdominal y vaginal por un ecografista experto en diagnóstico prenatal. Es importante la combinación de ambas vías (abdominal y transvaginal) para poder realizar un diagnóstico precoz y preciso. Recientemente, se han descrito los marcadores ecográficos de sospecha de acretismo placentario en sus diferentes grados de primer y segundo trimestre (3). En nuestro caso, desde el primer trimestre vimos un saco gestacional incluido en la zona de la cicatriz de la cesárea, descendido en el útero y con lagunas vasculares. El diagnóstico diferencial inicial fue con el ectópico de cicatriz de cesárea, pero desechamos esta posibilidad dado que había plano de separación miometrial entre el saco gestacional y la vejiga. En segundo trimestre, los hallazgos de nuestra paciente correspondían con los marcadores descritos. En efecto, persistían las lagunas vasculares, no se visualizaba la zona hipoeoica retroplacentaria, había múltiples vasos y la interfase vesicouterina estaba desdibujada. Nos parece importante destacar dos puntos en lo que respecta a la visualización ecográfica del plano entre la vejiga y el útero. En primer lugar, llamaba mucho la atención que no había deslizamiento del plano. Al presionar con el transductor por vía abdominal, la vejiga y el útero se desplazaban juntos. Por otra parte, la vejiga semi replecionada impresionaba abollonada en algunos cortes ecográficos. Todo esto nos hizo sospechar una placenta pécrceta con invasión de la vejiga que también parecía verse en la resonancia magnética solicitada en la semana 32 de embarazo. En el campo quirúrgico, vimos que la placenta no llegaba a invadir la vejiga, pero comprobamos que había un gran número de varicosidades en la superficie uterina lo que probablemente nos confundió al improntar en la cara posterior de la vejiga.

Con todo ello, la paciente fue informada del riesgo potencial de complicaciones a lo largo del embarazo así como durante el parto. El planteamiento del caso se llevó a cabo de manera multidisciplinar en un centro con todas las medidas de soporte materno fetal disponibles, atendiendo a las recomendaciones emitidas para estos casos (8), con participación además del equipo de obstetricia, del servicio de urología, anestesiología y neonatología. Desde urología, se informó a la paciente de la posibilidad de cistectomía parcial o total en caso de confirmarse invasión placentaria vesical. Asimismo, se le comentó la necesidad de cateterización ureteral bilateral de manera preoperatoria tanto por hipotético compromiso de la vejiga como para facilitar la visualización de los uréteres en la histerectomía. Por parte de anestesiología,

se pasó a la paciente por consulta de preanestesia para valorar preoperatoriamente la optimización de la hemoglobina y para explicar las técnicas anestésicas. Asimismo, se hizo especial hincapié en la posibilidad de requerir transfusiones de hemoderivados y en los riesgos quirúrgicos. Finalmente, neonatología realizó una consulta prenatal para explicar los eventuales riesgos de prematuridad. Todo esto fue posible al tratarse de un centro terciario capaz de proveer un soporte para el manejo hipotético de una hemorragia masiva y con una unidad de cuidados intensivos, lo que supone que se trata de un centro avalado por la bibliografía.

La paciente tenía dos cicatrices previas de laparotomía media. Evidentemente, esto nos facilitó el acceso y la posibilidad de exteriorizar por completo el útero y así poder incidir en el fundus para extraer al feto sin tocar la placenta que alcanzaba el segmento uterino. La ausencia de manipulación de la placenta en casos de acretismos severos, permite disminuir la morbilidad materna y la necesidad de transfusiones (9, 10). Así, en casos de pacientes con alta sospecha de acretismo severo que además tengan hijos previos, parece prudente proponer de primeras cesárea histerectomía sin manipular la placenta ni intentar desprenderla para evitar sangrados. En casos de pacientes que deseen tener más hijos, el manejo conservador, dejando la placenta in situ o realizando resecciones uterinas parciales, ha demostrado resultados dispares (11).

En resumen, la correcta sospecha diagnóstica, y el abordaje multidisciplinar y programado por parte de un equipo experimentado y entrenado en un entorno hospitalario adecuado fueron claves para el éxito de este caso.

## BIBLIOGRAFÍA

- FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. Jauniaux E, Ayres-de-Campos D, Langhoff-Roos J, Fox KA, Collins S; FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019 Jul;146 (1):20-24. doi: 10.1002/ijgo.12761.
- The Placenta Accreta Spectrum: Epidemiology and Risk Factors. Carusi DA *Clin Obstet Gynecol.* 2018 Dec;61(4):733-742.
- Imaging of Placenta Accreta Spectrum. Berkley EM, Abuhamad A *Clin Obstet Gynecol.* 2018 Dec;61(4):755-765. doi: 10.1097/GRF.0000000000000407.
- The frequency and complication rates of hysterectomy accompanying cesarean delivery. Shellhaas CS, Gilbert S, Landon MB, Varner MW, Leveno KJ, Hauth JC, Spong CY, Caritis SN, Wapner RJ, Sorokin Y, Miodovnik M, O'Sullivan MJ, Sibai BM, Langer O, Gabbe SG. *Obstet Gynecol.* 2009 Aug;114(2 Pt 1):224-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181ad9442.
- Risk factors and morbidity in patients with placenta previa accreta compared to placenta previa non-accreta Zaki ZM, Bahar AM, Ali ME, Albar HA, Gerais MA. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998 Apr; 77(4):391-4.
- Antecedents of Abnormally Invasive Placenta in Primiparous Women: Risk Associated With Gynecologic Procedures. Baldwin HJ(1), Patterson JA, Nippita TA, Torvaldsen S, Ibiebele I, Simpson JM, Ford JB. *Obstet Gynecol.* 2018 Feb;131(2):227-233. doi: 10.1097/AOG.0000000000002434.
- Pathophysiology of placenta accreta: the role of decidua and extravillous trophoblast. Tantbirojn P, Crum CP, Parast MM. *Placenta.* 2008 Jul;29(7):639-45. doi: 10.1016/j.placenta.2008.04.008. Epub 2008 Jun 2.
- Placenta accreta. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, Belfort MA. Collaborators: Mercer B, Berghella V, Foley M, Kilpatrick S, Saade G, Grobman W, Macones G, Simpson L, Blackwell S, Gyamfi C, Varner M, Sallas-Brookwell A. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Nov;203(5):430-9. doi: 10.1016/j.ajog.2010.09.013.
- Optimal management strategies for placenta accreta. Eller AG(1), Porter TF, Soisson P, Silver RM. *BJOG.* 2009 Apr;116(5):648-54. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.02037.x. Epub 2009, Feb 4.
- Effect of predelivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. Warshak CR, Ramos GA, Eskander R, Benirschke K, Saenz CC, Kelly TF, Moore TR, Resnik R. *Obstet Gynecol.* 2010 Jan;115(1):65-9. doi: 10.1097/AOG.0b013e3181c4f12a.
- Invasive placentation and uterus preserving treatment modalities: a systematic review. Steins Bisschop CN(1), Schaap TP, Vogelvang TE, Scholten PC. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Aug;284(2):491-502. doi: 10.1007/s00404-011-1934-6. Epub 2011 Jun 3.

## Caso Clínico

### Neuropatía del nervio pudendo

#### Pudendal nerve neuralgia

Gutiérrez-García LE, Rodríguez-Rodríguez R, Benítez- Delgado T, Jurado- López AR, García-Hernández JA

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria

#### RESUMEN

La neuralgia del nervio pudendo es una patología infraestimada, asociada a un gran impacto negativo en la calidad de vida de las personas afectadas. Su diagnóstico es, principalmente, clínico; basado en los criterios de Nantes. Se recomienda un tratamiento escalonado, aunque no existe evidencia científica sobre el mismo.

Presentamos el caso clínico de una paciente de 71 años que consultó por dispareunia severa de seis meses de evolución secundaria a una neuropatía del nervio pudendo.

**Palabras clave:** Nervio pudendo. Neuropatía. Dolor pélvico, Dispareunia.

#### ABSTRACT

Pudendal nerve neuralgia is an underestimated pathology, associated with a large negative impact on the quality of life of affected people. Its diagnosis is mainly clinical, based on the criteria of Nantes. A staggered treatment is recommended, there is no scientific evidence on the best medical treatment. We present the clinical case of a 71-year-old patient who consulted for

severe dyspareunia of six months of evolution secondary to a neuropathy of the pudendal nerve.

**Keywords:** Pudendal nerve. Neuropathy. Pelvic pain, Dyspareunia.

#### INTRODUCCIÓN

El nervio pudendo se origina en las ramas ventrales de las raíces sacras S2, S3 y S4. Se extiende bajo el ligamento sacro-espinal y a través del canal pudendo debajo del músculo elevador del ano. Se divide en tres ramas, la rama rectal inferior, la perineal y la dorsal del pene o clítoris. Estas contienen fibras motoras, sensoriales y autónomas, implicadas en la defecación, en la micción, en la excitación sexual y en el orgasmo<sup>1-2</sup>.

La neuralgia del nervio pudendo fue descrita en 1987 por el neurólogo Gerard Amarengo en el contexto de dolor perineal que presentaban algunos ciclistas, que por electrofisiología se correlacionaba con el atrapamiento del nervio a su paso por el canal de Alcock<sup>3-4</sup>.

Hoy en día, se sabe que esta patología puede estar presente tanto en hombres como en mujeres, con un predominio en este último grupo. Su prevalencia es desconocida, dado que se puede confundir con diferentes enfermedades, incluso con patologías psiquiátricas<sup>5-6</sup>. Se cree que la lesión está causada por el estiramiento o la compresión de las fibras nerviosas, provocando como consecuencia dolor pélvico crónico tipo neuropático.<sup>4</sup>

El diagnóstico se basa en la historia clínica y en la exploración física. Aunque no hay signos ni síntomas patognomónicos, los criterios diagnósticos fueron discutidos y definidos por un grupo de trabajo multidisciplinar en Nantes en el año 2006. Dentro de los tratamientos<sup>7</sup> están incluidos las modificaciones del estilo

CORRESPONDENCIA:

**Gutiérrez García Luisa Esther**  
habbibagut@hotmail.com

de vida, la terapia física, analgésicos, la infiltración de toxina botulínica, el bloqueo del nervio pudendo y descompresión quirúrgica del nervio en los casos más graves.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 71 años menopáusica desde los 57 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial, sin alergias medicamentosas conocidas, quintigesta con tres partos eutócicos anteriores, un aborto y una gestación ectópica. La paciente refería una historia de dolor en el área genital irradiado a la zona perianal de seis meses de evolución, con empeoramiento progresivo en los últimos tres meses. Dicho dolor lo describe como sensación de quemazón y ardor principalmente en el lado izquierdo que se incrementa en posición sentada y durante las relaciones sexuales. La paciente nos consulta tras haber sido valorada por varios especialistas sin encontrar una causa orgánica concreta y sin mejoría con el tratamiento analgésico y antiinflamatorio pautado.

Al examen físico, se observó una disminución de la grasa a nivel de la vulva y de los labios menores, acompañado de un leve estrechamiento del introito. En la vagina destacaba un epitelio atrófico con disminución de los pliegues, cubierto de petequias, todo ello compatible con una atrofia genital moderada. No se visualizaron lesiones y no presenta puntos gatillos dolorosos a nivel vulvar; se detectó una contractura marcada del fascículo izquierdo del elevador del ano y dolor selectivo durante la digitopresión a nivel de la espina ciática de este mismo lado. En la ecografía ginecológica no se visualizó patología orgánica asociada a la clínica de la paciente. Dado los hallazgos se decide realizar un abordaje multidisciplinar, mediante asesoramiento y consejo sexual, terapia estrogénica vaginal y la derivación a la Unidad de Rehabilitación de Suelo Pélvico. En dicha Unidad, tras la aplicación de los criterios de Nantes se llega al diagnóstico de neuropatía del nervio pudendo. Se indicó tratamiento rehabilitador junto con la infiltración del lado afecto con toxina botulínica. En los

controles posteriores, mostró una franca mejoría clínica a los tres meses y a los seis meses se encontraba totalmente asintomática.

**Tabla 1.** Diagnóstico diferencial de los trastornos del dolor en la mujer

Tipos	Etiología	Ejemplos
Identificable	Anatómica	Síndrome de dolor pélvico miofacial, prolapso de órganos pélvicos, hipertonía muscular local, leiomioma uterino, patología anexial, adherencias...
	Infecciones	Candidiasis, enfermedades de transmisión sexual, enfermedad pélvica inflamatoria, infección urinaria...
	Situaciones relacionadas con la disminución de los niveles de estrógenos	Síndrome genitourinario
	Medicamentos relacionados con la disminución de los niveles de estrógenos	Anorexia, amenorrea, oligomenorrea, lactancia (elevación de la prolactina) ...
	Endometriosis	Inhibidores de la aromatasa, agonista o antagonistas de las gonadotropinas, quimioterapia, tamoxifeno, acetato de medroxiprogesterona...
	Trauma	Produce fibrosis y adherencias
	Enfermedades inflamatorias	Trauma obstétrico, cirugía ginecológica...
	Neoplasias	Liquen escleroso, liquen plano, síndrome de Sjögren's, dermatitis, úlceras genitales
	Enfermedades urológicas	Ginecológicas, urológicas o digestivas
	Neurológicos	Cistitis intersticial, cistitis, divertículos uretrales...
	Psicológicos	Esclerosis múltiple, Parkinson, neuropatía del pudendo, fibromialgia...
	Relación de pareja	Historia de abusos, experiencias de dolor repetido durante el coito, depresión, ansiedad...
	Medicamentos o sustancias que producen sequedad vaginal	Conflictos de pareja
	Medicamentos que incrementan el riesgo de vulvovaginitis candidiásica	Anticonceptivos, anticolinérgicos, tabaco
Agentes tópicos que pueden causar irritación	Glucocorticoides, antibióticos	
Medicación que puede provocar dolor durante la excitación	Espemicidas	
		Agentes serotoninérgicos (citalopram, trazodone) Agentes dopaminérgicos (Bupropion, bromocriptina)
Idiopática		

## DISCUSIÓN

La neuropatía del nervio pudendo es una causa de dolor pélvico crónico en la mujer. La sintomatología varía según la rama lesionada, pudiendo presentar afectación simultánea del clítoris, del periné, de la vulva, la vagina, la vejiga y /o el recto<sup>8</sup>. El diagnóstico diferencial con otras patologías relacionadas con el dolor pélvico es difícil dadas las diferentes manifestaciones clínicas de esta patología (Tabla N°1).

Las causas de esta afectación, puede ser múltiple, siendo los principales mecanismos fisiopatológicos la inflamación, la compresión o estiramiento de la fibra nerviosa<sup>8</sup>. La anamnesis dirigida, nos puede orientar acerca de la posible etiología como, traumatismos directo, práctica de determinados deportes (ciclismo o equitación), sedestación prolongada, tratamientos quimioterápico o radioterápicos previos, enfermedades inflamatorias o degenerativas, cirugías previas, etc<sup>9</sup>. Durante la entrevista clínica, la paciente describe el dolor como una descarga, lancinante o quemante en la zona afectada. Existen seis tipos de presentación según la localización de la lesión<sup>9-11</sup>: Sólo dolor, dolor asociado a síntomas urinarios, dolor asociado a dificultad para la defecación, dolor asociado a disfunción sexual, dolor asociado a incontinencia urinaria, fecal o ambas y combinaciones variadas de la sintomatología descrita. De forma característica se exagera al sentarse sobre una superficie plana y se alivia en decúbito; la afectación unilateral es la más frecuente<sup>12</sup>.

En la exploración física es de gran utilidad la reproducción del dolor al palpar la espina ciática vía vaginal o rectal, conocido como signo de Tinel, o mediante el test de la pinza rodada que consiste en pinzar con los dedos la piel y el tejido celular subcutáneo sobre el trayecto de las ramas del nervio pudendo<sup>11</sup>. No obstante, el diagnóstico está basado en los criterios de Nantes (Tabla N°2)<sup>9,10,13</sup>

Es importante considerar, que cuando se llega a un diagnóstico de acuerdo con dichos criterios, no se requiere de otras pruebas complementarias. Sin embargo, si la presentación clínica es atípica se debería completar el diagnóstico con un examen radiológico para descartar la compresión tumoral del nervio pudendo<sup>11</sup>. Con respecto al tratamiento, según una revisión sistemática publicada en el año 2019 no se puede establecer la mejor estrategia de intervención dada la heterogeneidad y la falta de estudios prospectivos homogéneos<sup>14</sup>. La mayoría de los autores recomiendan un abordaje secuencial<sup>9</sup>. Inicialmente se comenzará evitando factores o posturas desencadenantes, como la sedestación prolongada. La fisioterapia para el abordaje del dolor miofascial, resultará esencial para la terapia. Dentro de las opciones farmacológicas pueden ser útiles el uso de antiinflamatorios, relajantes musculares, antidepresivos tricíclicos, opioides o anestésicos locales

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos de Nantes

Criterios de Nantes. Neuropatía del nervio pudendo	
Criterios mayores	
•	Área dolorosa en el trayecto del nervio o sus ramas terminales (nervio rectal inferior, nervio perineal y nervio dorsal del clítoris).
•	Signo de Tinel positivo (reproducción del dolor al comprimir el tronco pudendo en la localización anatómica del área afectada).
•	Buena respuesta a la infiltración perineural.
Criterios menores	
•	Sensación de dolor neuropático.
•	Adopción de posturas antiálgicas (aumento del dolor al sentarse y alivio con la bipedestación).
•	Existencia de un factor desencadenante.
•	Ausencia de otra causa que explique el dolor.
<i>Se realiza el diagnóstico con dos criterios mayores o un criterio mayor y dos menores.</i>	

como la lidocaína. También se ha comunicado la utilidad de la toxina botulínica para reducir la contracción del músculo obturador<sup>7</sup>. En casos más avanzados se podrá llevar a cabo el bloqueo anestésico con o sin corticoides, dado que no existe evidencia de que los corticoides mejoren la efectividad de la técnica<sup>15</sup>. Se reserva, como último escalón, la descompresión quirúrgica para aquellos pacientes refractarios a las intervenciones convencionales<sup>10</sup>.

## CONCLUSIONES

La neuropatía del nervio pudendo es una causa de dolor pélvico crónico en la mujer. Es una entidad infradiagnosticada, que presenta un gran impacto negativo sobre la calidad de vida. Por este motivo, los profesionales sanitarios debemos realizar un adecuado diagnóstico diferencial, con el objetivo de instaurar un abordaje terapéutico precoz y eficaz.

### Agradecimientos

Grupo para el Estudio de la Salud Sexual de la AEEM.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ogiwara H, Morota N. Pudendal afferents mapping in posterior sacral rhizotomies. *Neurosurgery* 2014;74:171-5.
2. Shafik A, El-Sherif M, Youssef A, Olfat ES. Surgical anatomy of the pudendal nerve and its clinical implications. *Clin Anat* 1995;8:110-5.
3. Amarencu G, Lanoe Y, Perrigot M, Goudal H, et al. A new canal syndrome: Compression of the pudendal nerve in Alcock's canal or perineal

- paralysis of cyclists. *Press Med* 1987;16:399.
4. Itza Santos F, Zarza-Luciañez D, Salinas J, Gómez-sancha F, Bathal-Gaude H Pudendal nerve entrapment síndrome. *Rev Neurol* 2010;1-15;50(3):157-66
  5. Hibner M, Desai N, Robertson LJ, Nour M. Pudendal neuralgia. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17:148-53.
  6. Labat J-J, Riant T, Robert R, Amarenco G, Lefaucheur JP, Rigaud J. Diagnostic criteria for pudendal neuralgia by pudendal nerve entrapment (Nantes criteria). *Neurourol Urodyn*. 2008;27:306-10.
  7. Stav K, Dwver PL, Roberts L. Pudendal neuralgia. Fact or fiction? *Obstet Ginecol Surv*, 2009: 64(3):190-9.
  8. Pereira A, Pérez-Medina T, Rodríguez-Tapia A, Chiverto Y, Lizarraga S: Correlation between Anatomical Segments of the Pudendal Nerve and Clinical Findings of the Patient with Pudendal Neuralgia. *Gynecol Obstet Invest* 2018: 83:593-599.
  9. Pérez-López FR, Hita-Contreras F. Management of pudendal neuralgia. *Climateric* 2017: 17(6):654-6.
  10. (Popeney C, Ansell V, Rennev K. Pudendal entrapment as an etiology of chronic perineal pain: Diagnosis and treatment. *Neurolo Urodyn*. 2008;27(4):360.
  11. Tovar Roa V, Rojas Gómez MF, Gómez González AM, Ortiz Zableh AM. Neuropatía del pudendo como causa de dolor pélvico. *Urol Colomb*. 2017.
  12. Khoder W, Hale D. Pudendal neuralgia. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2014: 41:443-52.
  13. Ramírez R. Neuropatía pudenda: a propósito de un caso. *Rueda I. Semergen* 2009;35(7):359-62.
  14. Tricard t, Munier P, Story F, Lang H, Sussine C. The drug-resistant pudendal neuralgia management:A systematic review. *Neurourol Urodyn*, 2019: 38(1):13-21.
  15. Labat JJ, Riant T, Lassaux A, Rioult B. Adding corticosteroids to the pudendal nerve block for pudendal neuralgia:a randomised, double-blind, control trial. *Jog*, 2017: 124(2):251-260.

## TRIBUNA HUMANÍSTICA

# CIENTIFICOS SUECOS QUE SURGIERON DEL FRIO PERO NO ESTABAN CONGELADOS

Swedish scientists that came up from the cold but they were not frozen

**L**legué a Suecia por primera vez en invierno de 1985. Unos vaivenes imprevistos durante el vuelo con un descenso rápido del aeroplano impulsaron a la azafata, que servía inocente en el pasillo, al techo del aparato. Comprendí entonces que los cinturones de los asientos aéreos son para las turbulencias,



Figura 1. Lenard Nilsson

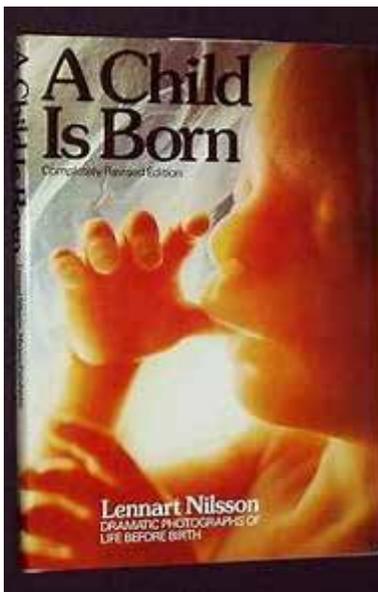


Figura 2. A child is born

no por si el avión cae, que poco va a precisarse de ellos. Nevaba intensamente cuando aterrizamos en Gotemburgo y la suite de Peer Green del noruego Edward Grieg intentaba llevar tranquilidad a los cabalmente atemorizados pasajeros. Mis primeros recuerdos de la medicina sueca no venían curiosamente de un galeno si no de un fotógrafo: Lennart Nilsson. (figura 1) Había conseguido introducir una microcamara en el interior de un útero gestante y obtener impactantes fotos del desarrollo del embrión humano por primera vez en la historia. Fundiendo lo artístico con lo científico, se ganó el sobrenombre del Da Vinci de la fotografía médica. Publicó en 1965 un libro “A child is born” (figura 2) del que se vendieron más de 20 millones de ejemplares en

sus distintas ediciones y entregó 15 fotografías a la revista “Life” que les reportó a ambas partes, pingues beneficios puesto que los ocho millones de números de la edición americana se vendieron en cuatro días. Otra historia sería la fuerte polémica que se instauró por el origen y modo de obtención de las fotos que nunca fue desvelado por el autor. Le dieron el premio Anual de fotografía de la Asociación de Prensa Americana. Mi destino en Gotemburgo era el Hospital Sahlgrenska (figura 3 y 4) donde estaban investigando un nuevo sistema de extraer los ovocitos para fertilización in vitro mediante punción vaginal que evitara la realización de las, para ese menester, engorrosas laparoscopias que precisaban de anestesia general y dificultaban mucho la repetición de los procedimientos. Había sido Suzanne Lenz, trabajando en el Rigshospitalet



Figura 3. Sahlgrenska Hospital



Figura 4. Plano del Sahlgrenska



Figura 5. Rigshospitalet Copenhagen

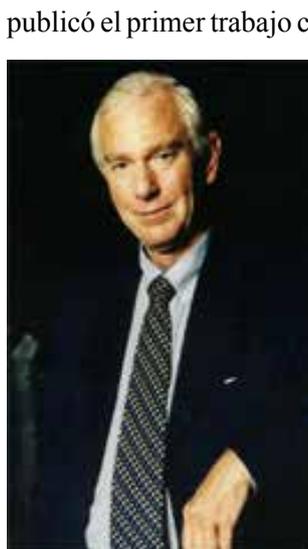


Figura 6. Lars Hamberger

de Copenhague, (figura 5), cerca de la famosa sirenita, la pionera. Publicó que las agujas dirigidas por ecografía al ovario eran útiles para la obtención de óvulos. Fue en Lancet en 1981. Ella lo describió por vía transabdominal atravesando la vejiga urinaria y así lo realizábamos nosotros, pero no dejaba de ser molesto para la paciente, tenía frecuentes hematurias y una tasa de recuperación relativamente bajas al menos en nuestras manos. Nos daba la impresión de que muchos ovocitos se quedaban por el camino. El servicio de ginecología estaba dirigido por Lars Hamberger (figura 6) que era un experto en reproducción, aunque todavía no tan famoso como cuando, casualidades, publicó posteriormente en el año 2004 con el antes mencionado Nilsson la 4ª edición remodelada y puesta al día del libro referenciado “A child is born” (figura 7). Esta vez el origen de las nuevas fotos, mucho mejores que las primeras por la evolución de los equipos endoscópicos y por la colaboración altamente especializada, estaba claro. Eran del Sahlgrenska. Cualquiera sospecha de que fuera Hamberger el que proporcionó la oportunidad de las primeras se disiparon porque en 1965 Lars

no había aún conseguido el título de especialista. La colaboración entre ambos debió iniciarse hacia 1979. El jefe de la unidad de reproducción, era Mat Wickland que contactó con la compañía danesa Bruel and Kjaer para probar una sonda vaginal ultrasonográfica y extraer los oocitos mediante punción ambulatoria con aguja guiada por esta vía. En 1985

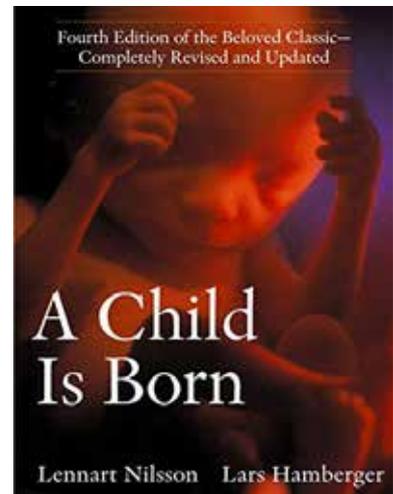


Figura 7. A child is born 4ª edición

publicó el primer trabajo con sus colaboradores y su jefe, con unos resultados exitosos. Habían desarrollado el método que sustituiría a todos y que pronto se convertiría hasta nuestros días, en el Gold standard de la extracción de oocitos y en un importante método diagnóstico e intervencionista. El profesor de la Fuente (figura 8) que era el jefe del departamento de obstetricia y ginecología del 12 de octubre, donde yo a la sazón todavía trabajaba, me acompañó en uno de los viajes para percibir las bondades de la técnica e implantarla en el hospital. No eran estos los primeros logros de los ginecólogos suecos. En el mismo Sahlgrenska en 1953 Tage Malmstrom (figura 9) había desarrollado el “vacuum extractor”, la ventosa obstétrica, (figura 10) con una copa metálica de succión y tracción que merced a la creación de un “caput succedaneum” impedía a la cazoleta derrapar. El instrumento sigue siendo el más popular en Suecia dónde incluso la utilizan en el periodo



Figura 8. Suecia con Prof de la Fuente



Figura 9. Tage Malmstrom



Figura 10. Ventosa Obstetrica de Malmstrom



Figura 11. Karl Gemzell

de dilatación con los perfeccionamientos que Malmstrom introdujo en 1957. Un poco más arriba geográficamente hablando, en Upsala, la cuarta ciudad sueca en población, Karl Gemzell (figura 11) había utilizado por primera vez las gonadotropinas humanas extraída de las pituitarias de cadáveres para inducir la ovulación en mujeres infértiles por fracaso ovárico, obteniendo el primer embarazo en 1958. Posteriormente sustituyó los extractos de hipófisis por la HMG de mujeres menopáusicas tras comprobar que la inyección directa del cadáver transmitía la enfermedad de Creutzfeld-Jacob. También él, postuló el razonamiento elemental de que si hay embarazo, hay trofoblasto y si este produce HCG que se elimina en la orina teníamos un marcador sensible y fidedigno para el diagnóstico de las gestaciones por métodos inmunológicos. Las ranas que antes eran inquilinas de las maternidades para que desovaran

si se les inyectaba orina de mujer embarazada, volvieron a su hábitat natural de charcas y regatos. Mientras, en el hospital Karolinska de Estocolmo, (figura 12) Egon Dicfalusy, había perfeccionado un método para medir las hormonas sexuales circulantes y hacerlos accesibles a la clínica. Dicfalusy salía poco de su laboratorio, habida cuenta de que en invierno en Estocolmo, nieva invariablemente, hace mucho frío y en los bares suecos es costumbre no invitar, cada uno paga lo suyo, así que con sus ribetes de misántropo y aportaciones e investigaciones pudo facilitar mucho los diagnósticos y tratamientos de esterilidad. En contra de lo que pudiera pensarse el Karolinska

no es el Hospital más grande de Suecia. Es el segundo tras el Sahlgrenska. Compensando, tiene su instituto el privilegio, (figura 13), de conceder los premios nobeles de fisiología y medicina que así se llaman por expreso deseo de su fundador Alfred Nobel. La historia no por harto conocida deja de ser curiosa. Nobel logró estabilizar la nitroglicerina que no era un invento suyo sino del italiano Ascanio Sobrero que mezclando ácido nítrico, glicerina y ácido sulfúrico consiguió un explosivo espectacular pero que estallaba con cualquier nimia, como un movimiento simple. La dinamita de Nobel precisaba ser detonada y la hacía ya apta para la guerra, la minería, y la industria. Con sus fábricas de armamento amasó una gran fortuna. Era como muchos suecos muy independiente que no vesánico. Ellos hacen de su emancipación un estandarte. Recordemos que Suecia es el país del mundo en el que proporcionalmente más personas viven solas. Hasta cierto punto debía ser hurraño, poco entregado a los afectos. Permaneció soltero toda su vida y no tuvo hijos. Cierta día leyó en un periódico la noticia de su defunción, descrita en estos términos “Murió Alfred Nobel el mercader de la muerte”. En realidad el difunto era su hermano, pero se confundieron en la redacción del diario al anunciarlo. Decidido a rehabilitarse dejó su inmenso patrimonio a la fundación que lleva su nombre para instituir desde 1901 sus premios. Además del de Medicina ya nombrado, el de Física (academia sueca de ciencias), Química, (academia sueca de ciencias), Literatura (academia sueca) y Paz (comité Noruego de Nobel). En 1969



Figura 12. Karolinska Hall



Figura 13. Karolinska Institute



Figura 14. Museo Nobel



Figura 15. Ayuntamiento de Estocolmo



Figura 17. Hans Von Euler

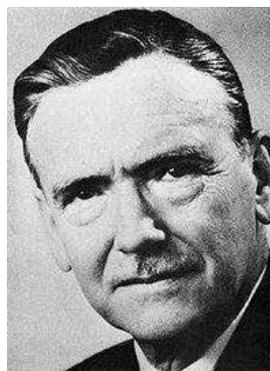


Figura 16. Ulf Von Euler

se añadió el de economía que lo dá el banco de Suecia. La fundación tiene en el centro de Estocolmo, en la famosa plaza Stortorget, su museo (figura 14) pero los premios no se entregan allí sino en el Ayuntamiento (figura 15) cada 10 de diciembre fecha del aniversario de la muerte de Nobel se entregan en el Ayuntamiento de Estocolmo. Las prostaglandinas, tan relacionadas con nuestra especialidad, también tienen una amplia raíz sueca y conexión con los premios Nobel. Ulf Von Euler (figura 16) profesor en el Karolinska comunicó en 1933 que el liquido seminal contenía una sustancia que contraía el musculo liso sobre todo el uterino. Como creía que venía de la próstata denominó a la desconocida artífice prostaglandina. Le dieron el premio Nobel de medicina en

1970 pero por otro motivo, sus trabajos sobre los neurotransmisores.

Curiosamente su padre Hans Karl Von Euler (figura 17) también obtuvo el premio Nobel en 1929 en la rama de química siendo, hasta donde llegan mis conocimientos, el único caso de padre e hijo galardonados ambos con el premio Nobel. También en el Karolinska Sune Karl Bergstrom (figura 18) continuó

investigando las prostaglandinas y en 1949 verificó que no eran sustancias simples sino muy complejas logrando en 1957 cristalizar y aislar las primeras. Recibiría con su discípulo Bengt Samuelsson (figura 19) el premio Nobel de medicina en 1982. Para entonces ya habían definido que las prostaglandinas tenían una gran cantidad de acciones además de contraer el útero de forma potente, entre ellas mediatizar el dolor en la reacción inflamatoria proteger la mucosa gástrica y disminuir la tensión arterial.

Una buena medicina la sueca, consideradas en las clasificaciones sanitarias entre las primeras del mundo. Tenían el problema de los altos costes pero parece ser que últimamente han conseguido disminuirlos en un 20%, con gestión privada de los hospitales, tramitados muchas veces por empresas en la que participan los propios médicos. Con todo, su esperanza de vida es menor que la de nosotros, los españoles,



Figura 18. Sune Karl Bergstrom

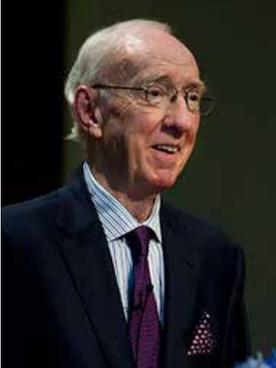


Figura 19. Bengt Samuelsson

dudo que sean más felices, no ostentamos de dispositivos para medir y no seré yo quien arrostre ese reto, pero es probable que tamaño frío y glacial clima, sea lo que condiciona su mucho espíritu de superación y sus adustas filosofías.

***JM Bajo Arenas***  
***Catedrático Obstetricia y Ginecología***  
***Universidad Autónoma de Madrid***

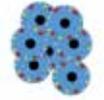
# Primera autovacuna que induce inmunidad frente a candida

## ¿Cómo funciona la vacuna?

La candida mantiene sus antígenos "escondidos", por lo que es muy poco inmunógena.



Para sintetizar la autovacuna, se cultivan las candidas de la paciente afectada.



Se lisan las células micóticas.



Se recogen las moléculas antigénicas y se prepara, se envasa y se empaqueta la vacuna.



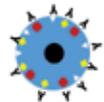
Se suministra la vacuna al paciente por la oficina de farmacia y se le administra la posología indicada.



Con la administración de la vacuna, ponemos en contacto los antígenos con la mucosa sublingual. Se producen inmunoglobulinas, entre ellas la IgA que son secretadas a la luz de la vagina.

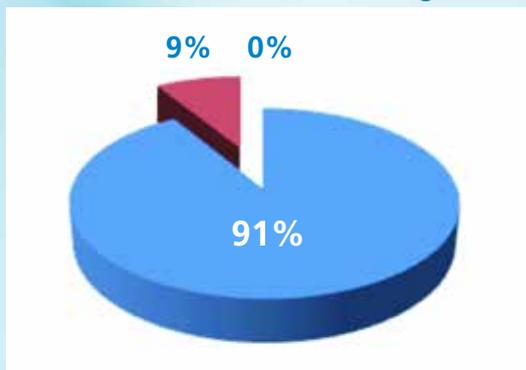


Los anticuerpos se fijan a las candidas, procesando su destrucción.

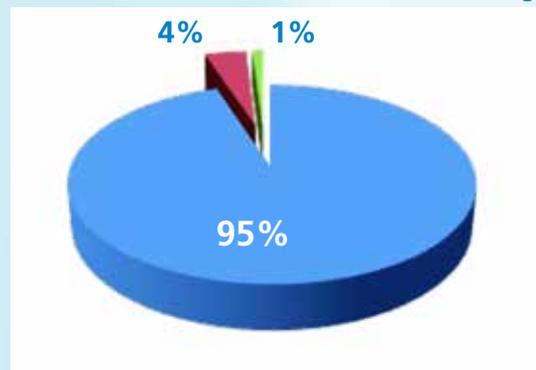


## Eficacia en más del 90% de los pacientes (1,2,3,4)

Estudio observacional Hospital Universitario Ciudad Real. Servicio de Ginecología.



Estudio observacional Hospital Universitario Santa Cristina (Madrid). Servicio de Urología

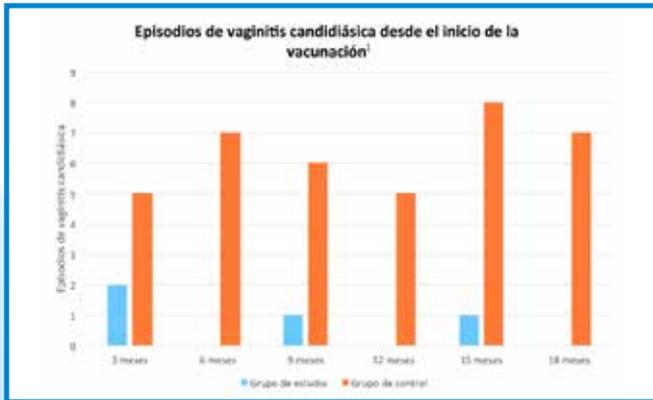


Exito

Fracaso

Abandono

## Disminución del número de episodios de candidiasis tras la administración de la vacuna



Los episodios aislados de vaginitis por candida a lo largo de los 18 meses de control pueden ser atribuidos bien a una escasa respuesta inmunológica (ninguna vacuna es eficaz al 100%) o bien a que en la paciente se ha producido un cambio en la especie de *Candida* pobladora de la vagina.

1) Haya Palazuelos. Estudio piloto sobre la prevención de las vaginitis candidiásicas de repetición mediante el uso de autovacunas. Hospital General Universitario de Ciudad Real. 2) M.G. Pérez Ortiz & J.C. Ruíz de la Roja. Vulvovaginitis candidiásica recurrente. Hospital Universitario Santa Cristina, Servicio de Urología. 3) Vecchiarelli A1, Pericolini E, Gabrielli E, Pietrella D. New Approaches in the development of a vaccine for mucosal candidiasis: progress and challenges. Front Microbiol. 2012 Aug 13;3:294. doi:10.3389/fmicb.2012.00294. e Collection 2012. 4) Paul L. Fidel; Jim E. Cutler. Prospects for Development of a Vaccine to Prevent and Control Vaginal Candidiasis Curr Infect Dis Rep. 2011 February;13 (1):102-107. doi: 10.1007/s1908-010-0143-y.

## Seguras y cómodas de administrar (1,2)

- Compuestas por lisados micóticos, desprovistos de poder patógeno.(4)
- Buena aceptación y tolerabilidad por la paciente.(3)
- Comodidad de administración, sin necesidad de pinchazos ni de acudir al ATS.

## Posología

- Se trata de una **autovacuna**, creada específicamente para la paciente, por lo que se generan anticuerpos frente a sus candidas específicas.
- Es de uso **sublingual**, sin necesidad de pinchazos.
- La pauta es de **dos** instilaciones sublinguales al día, aproximadamente a la misma hora.
- El tratamiento se mantiene hasta **finalizar el envase**.
- Si el clínico lo juzga necesario, **se puede repetir** el tratamiento.



Presentación: 1 Vial

Vía de administración oral  
Spray Nebulizador

**BiO**Wise  
Pharmaceuticals

Vacunas fabricadas por Biowise Pharmaceuticals

C/Avena, 46 - Nave 8G - 28914 Leganés (Madrid) - 916947109 - immunology@biowise.es

www.biowise.es

# AUTOVACUNAS bacterianas

Autovacuna específica contra las infecciones urinarias de repetición

El 50% de las mujeres tienen alguna infección de orina a lo largo de su vida.

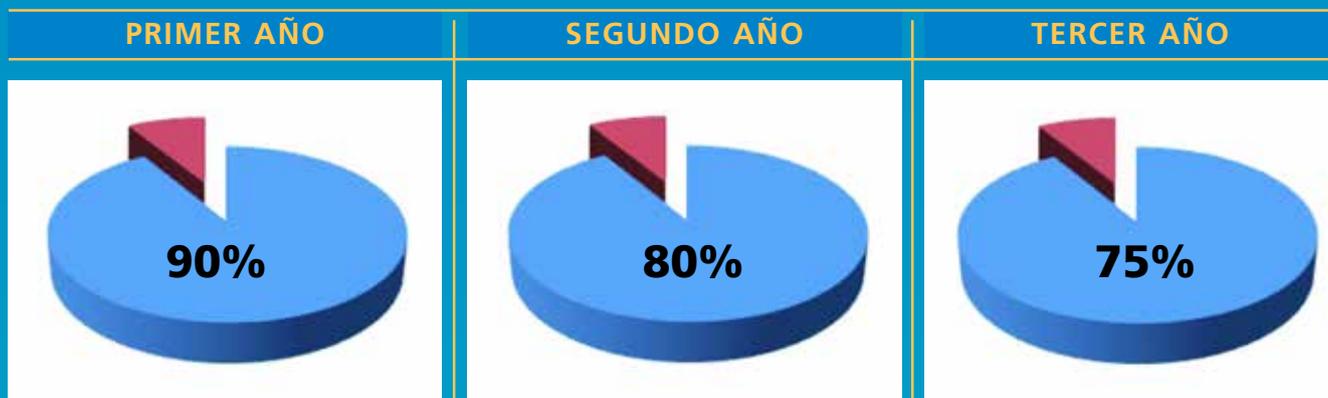
## PROTECCIÓN INDIVIDUALIZADA CON GARANTÍA TRIPLE

	Autovacuna
<ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Aumenta la respuesta inmune inespecífica</b> Activación de macrófagos, monocitos y granulocitos Aumento de citocinas proinflamatorias: TNF-<math>\alpha</math>, IL6, IL8</li></ul>	<b>SI</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Aumenta la respuesta inmune inespecífica</b> Aumento de anticuerpos específicos (Ig A) en las mucosas Activación de los linfocitos T</li></ul>	<b>SI</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>● <b>Potencia la respuesta inmune específica</b> Al utilizar cepas bacterianas inactivadas obtenidas a partir del propio paciente, se evita la deriva antigénica y presenta mayor antigenicidad</li></ul>	<b>SI</b>

## Eficacia en más del 90% de los pacientes

Estudio observacional del Hospital Universitario de Santa Cristina de Madrid.

Se realizó con 300 pacientes con infecciones urinarias de repetición, tratado con autovacunas bacterianas sublingual con nebulizador dos dosis/día, durante tres años



El 90% de los pacientes del primer año no tuvieron ningún episodio de infecciones de repetición (cistitis)

El 80% de los pacientes del segundo año estuvieron libres de infecciones recurrentes.

El 75% de pacientes del tercer año estuvieron libres de infecciones recurrentes

# Indicaciones



**MUJER**

Infecciones urinarias recurrentes (ITU)  
Cistitis



**HOMBRE**

Cistitis  
Prostatitis  
Uretritis  
Orquitis  
Pielonefritis

Financiado por  
el Sistema  
Nacional de Salud



## Seguras y cómodas de administrar

- Compuestas por lisados bacterianos, desprovistos de poder patógeno.
- Buena aceptación y tolerabilidad por la paciente.
- Comodidad de administración, sin necesidad de pinchazos ni de acudir al ATS.

## Posología

- Se trata de una **autovacuna**, creada específicamente para la paciente, por lo que se generan anticuerpos frente a sus bacterias específicas.
- Es de uso **sublingual**, sin necesidad de pinchazos.
- La pauta es de **dos** instilaciones sublinguales al día, aproximadamente a la misma hora.
- El tratamiento se mantiene hasta **finalizar el envase**.  
Si el clínico lo juzga necesario, **se puede repetir** el tratamiento.



Vía de administración oral  
Spray Nebulizador

## AUTOVACUNAS bacterianas Beneficios

- Triple respuesta inmunológica
- Disminución de las ITU **RECIDIVANTES** en un 90%
- Menor consumo de antibióticos
- Mayor porcentaje de pacientes libres de infección
- Solución más individualizada

## TRIBUNA HUMANÍSTICA

### CITA CON MIS RECUERDOS AL FINAL DEL CAMINO DE LA VIDA (Continuación)

Médicos: maestros y amigos, que dejaron en mí, imborrable huella científica y humana  
Appointment with my memories at the end of the road of life

**Profesor Julio Cruz y Hermida**

#### Mayor de la Torre, Juan (1927)

Con Leandro Navarro y el que suscribe, formamos el inolvidable trío de amigos de la prehistoria, felizmente vivos. No pertenecemos a la importante Generación del 27, pero sí a la generación biológica de los que nacimos en el transcurso del 1927, vislumbrando actualmente los 90 años de vida.

A Leandro lo evoco también en este Libro porque es, como yo, amante de los recuerdos. A Juan Mayor me ha costado traerle a estas pretendidas memorias biográficas porque es un obstinado enemigo de evocar el pasado; pero en el fondo él mismo se quita la careta de los duros “antinostálgicos”, al responder en el presente, cuando nos reunimos, a los comentarios sobre el remoto pasado de más de 80 años, en el que fuimos protagonistas.

Juan nació en Madrid, un frío y nevado 20 de noviembre de 1927 (le gusta el **protagonismo** hasta el punto de nacer en una señalada fecha conmemorativa).

Recuerdo nítidamente el físico de sus padres (él, salmantino y ella mejicana); él siempre con bigote y firmes gestos de “pater familiae”, y la madre, una mujer de porte distinguido, alta de pelo negro y ademanes de princesa Maya, transmitiendo sangre azteca a mi amigo. Un matrimonio que, debo confesar, siempre me causó especial lejanía y respeto. La vocación de protagonista de Juan Mayor lo corrobora el que naciera en la calle de Ferraz; en la Casa en que, años después, fue y sigue siendo, la sede del Partido Socialista.

En el año 1934, Juan, junto con sus padres y hermano, se trasladan a vivir a un pequeño chalet de la Colonia Iturbe; un numeroso Grupo de “Casas Económicas” que, el Constructor, de igual nombre que la Colonia, creó al final de la calle de Serrano, como paso previo a la ulterior construcción de otra importante y suntuosa Colonia de grandes Chalets, que todos conocen como **El Viso**, y que absorbió el nombre de Iturbe hasta hacerlo desaparecer.

En igual fecha, mis padres, mi hermana y yo, fuimos a vivir a otro chalet similar al de Juan, en una calle paralela y contigua. La Colonia era apolítica y sus calles llevaban nombre de Ríos, quizá para que ningún político del futuro le diera la vena de cambiarlos (Guadiana, Guadalquivir, Ega, Bidasoa, Pisuerga, Leizarán, Nervión, etc.). La calle de Juan la conocíamos como Urola, y la de Leandro y la mía como Oria. En esas calles nació y se cuajó una gran amistad, que pervive tras más de 80 años de consolidación afectiva.

Aquella, siempre recordada, Colonia Iturbe, estaba aislada de la civilización y de cualquier tipo de protección ciudadana. El único factor de seguridad se concretaba en un hombre llamado Cirilo, zapatero de profesión durante el día, y Sereno de vocación, por la noche, en que cogía el contundente chuzo y se colocaba una pistola en el bolsillo del pantalón, que se convertía, más que en arma de defensa y protección, en elemento



Profesor Julio Cruz y Hermida

disuasorio. Todo el mundo de la zona sabía que Cirilo, portaba una nocturna arma de fuego. Pero como el bueno de Cirilo tenía que vigilar, él solo, un montón de calles y carecía del don de la ubicuidad, la Asociación de Vecinos consideró que debía adoptar un sistema efectivo de apoyo al Sereno, llegándose a la feliz conclusión de que cada vecino se comprara un silbato de alta sonoridad, y que lo usara cuando algún chalet tuviera un intento de robo o fuera asaltado. En varias ocasiones se produjeron estas circunstancias, y mi memoria auditiva recuerda, a día de hoy, el ensordecedor sonido que producían más de un centenar de pitos al unísono, en solidaridad con el vecino agredido.

Debe consignarse que el voluntarioso Cirilo, llegado estos casos, siempre acudía con la pistola en la mano, cuando los cacos habían huido...

Los chavales de la Colonia jugábamos a la “pídola”, a las “chapas”, al “rescatado”, o al original “escondite inglés”, juegos que la niñez actual de las urbanizaciones casi desconoce. Como tampoco acoge con fruición lecturas infantiles como “el Aventurero”, “Pete Rice”, “Doc Savage”, o el “Tebeo”, por la sencilla razón de que ya no existen. Ahora se lee “Mortadelo y Filemón” para presumir que se tiene cultura del comics.

Todos estos sucesos me los recordaba Juan, no hace muchos días, pero sin dar su brazo a torcer de que “el pasado no existe”, no queriendo pensar que el pasado es el pan actual de los viejos.

Tras finalizar la Guerra Civil del 36, Juan estudió el bachillerato en el Instituto Ramiro de Maeztu, y el Liceo Italiano, y yo lo hice en el Colegio Simancas, sito en el populoso barrio de la Prosperidad, donde tuve como Profesor a D. Enrique Tierno Galván (del que hablo largamente en otra página de este libro).

En nuestra calle del Oria, teníamos espectáculos gratis. En el nº 14 vivía un famoso torero aragonés: Nicanor Villalta, quien los días de Corrida salía de la Casa erguido y solemne, camino de la Plaza de la Ventas. Cuando había triunfado en la lidia, regresaba aún más erguido y solemne, como si fuera el “toreador” de la “Carmen” de Bizet, entre los aplausos de la chiquillería. Si no había cortado orejas, ya no volvía tan solemne, más bien cariacontecido. No obstante, los chavales también le aplaudíamos, como tributo de buena vecindad.

Juan, siempre se ha tratado de adornar con una especial **originalidad**. En su más tierna infancia, para que los amigos invitados a su casa no la abandonáramos, electrificaba la manija de la puerta, con el objetivo de que nadie se fuera hasta que él lo decidiera. Y lograba su perverso e infantil propósito porque los calambrazos que soltaba la susodicha puerta impedían todo conato de fuga por nuestra parte. Era, pues, un “enfant terrible”, al que nuestro buen amigo Guillermo Emperador, que había probado en sus carnes la descarga eléctrica, dejó de llamarle Juan para apodarlo, un tanto admirativamente, “el Rey del Voltio”.

En la pos madurez de la vida que disfruta, continúa siendo original en el campo gastronómico, despreciando los langostinos de la paella, por su aversión a los largos “bigotes” y las retorcidas patas de estos crustáceos. Huye del vino de Rioja, acusando a su aparato digestivo de intolerante; en cambio, ensalza y “obliga” a sus íntimos a que ingieran picantes “chiles mexicanos”, que solo gaznates como el suyo pueden tolerar. En el fondo, es una original adhesión patriótica a los genes maternos.

Y dentro del marco de la originalidad, se gusta, públicamente, de despreciar el pasado, aunque no ignora que es uno de los grandes patrimonios de los viejos. En lo que acepto su originalidad es en la elección de esposa; en vez de fijarse en una mujer simple, llana, del montón, se ha fijado en una extraordinaria mujer, bella, culta, agradable, bondadosa, inteligente y comprensiva, que se llama **Beatriz**, y aunque Juan no es precisamente el Dante, se complementan perfectamente, y sin aditamento de hijos, que Dios les ha negado, se dedican a entenderse y comprenderse el uno al otro y así pasan la vida tan ricamente. Tuve el honor de ser su Ginecólogo, y pude comprobar en Beatriz sus



excelencias, tanto como obediente paciente, como por ser esposa de un gran amigo y, por tanto, amiga nuestra. Ese amor que tiene la pareja para con ellos mismos, al no tener descendencia lo han derivado al prójimo, ayudando a Instituciones como Cáritas, aportando su propio trabajo en magníficas cuñas radiofónicas con la preciosa e impostada voz de los dos, que llegan muy al corazón de los oyentes. Sus firmes convicciones religiosas y morales ayudan al matrimonio en esta altruista labor, en la que la defensa de la vida del no nacido, es otro de sus grandes y nobles empeños.

En la esfera profesional, debe consignarse que Juan Mayor cursó los estudios de la Licenciatura de Derecho, y los de la Comunicación en la Escuela Oficial de Periodismo, especializándose en la Comunicación radiofónica, destacando sus espacios creativos de trabajo en Radio Nacional de España.

En esa misma Escuela ha sido Profesor, enseñando a los futuros Periodistas a ser Periodistas “con mayúsculas”. No quiero alargar estos retazos de memoria biográfica, pormenorizando sus muchas e importantes publicaciones, pero no quiero dejar en el olvido, las muy documentadas sobre “la Basílica del Valle de los Caídos”, limpiando de broza y mentiras las infamias gratuitas que sobre ese histórico monumento se han vertido... Y el libro de Entrevistas “España Viva” (1974).

A ti, amigo Juan, que rehúyes los tiempos remotos, he decidido, para chincharte, traerte a las páginas de este postrer libro mío, cargado de recuerdos; recuerdos que están llenos de pasado; pasado que, sin él, no podríamos tener este presente que nos aleja del penoso olvido; ese olvido que llegaría a convertirnos, de amigos queridos, en tristes desconocidos.

### Medina García, Escolástico (Tico Medina) (11-XII-1934)

Gran Periodista y Escritor español, que ahorró letras a su nombre de pila para darle más originalidad y fama a su nombre completo. Malas lenguas me han dicho que, desde entonces, todos los “Escolásticos” se llaman “Ticos”.

Este singular personaje nació (11/12/1934) en Piñar, localidad granadina de los Montes Orientales, donde una calle lleva su nombre, y los paisanos le admiran y quieren. Un auténtico líder del Periodismo escrito y radiotelevisivo que consiguió que sus célebres entrevistas a personajes famosos de la Cultura, la Sociedad, y la Política tuvieran un eco digno de resaltarse. En un momento difícil de la Historia política de Cuba, logró que su sabiduría periodística arrancara sendas Entrevistas a dos personajes de la talla de Fidel Castro y el Ché Guevara. También tuvo mucho de connotación histórica la que le hizo a Salvador Dalí, en Barcelona.

En un reportaje del ABC (19/3/2016) a la Directora adjunta de HOLA, Mamen Sánchez Junco, hablaba, en símil taurino de las dificultades que entrañaba el realizar una Entrevista a un personaje: **“Entrevistar a un famoso es como torear a un Miura. Hay que saber por dónde viene y hasta dónde lo puedes presionar para que no te embista”**. En boca de un maestro del género la aseveración tiene su importancia.

En la Prensa escrita ocupó cargos relevantes en el Diario “Informaciones” (1956) y “Pueblo” (1968), llegando a ser nombrado en ABC Jefe de Reporteros, y Redactor-Jefe de HOLA (leyenda viva en la Prensa del corazón).

En su versatilidad periodística debe consignarse su trabajo como Corresponsal de Guerra. Hoy, a sus 82 años, no va a los Frentes de Guerra, pero desde 2015, “guerrea” en la Cope, en el Programa de **Carlos Herrera**. Por su trabajo anterior en la radio le han premiado con una “Antena de Oro” y dos “Premios Onda”.

Es un prolífico escritor de Libros –más de veinte publicados- (“Lola”, “En carne viva” y “De todos los colores”), y la Academia de las Buenas Letras de Granada, le ha otorgado el título de Académico Honorífico”.

Conocí a Tico hace muchos años, cuando se presentó en mi Consulta acompañando a su gentil esposa, que esperaba el primer hijo. Aquella criatura nació, la bautizaron con el nombre de Ignacio (Nacho) y hoy, a sus cuarenta y tres años ejerce la profesión periodística con el mismo tino y seducción con que la ejerció su padre. Tico, que además de “paciente consorte” era un generoso amigo, para conmemorar una de las parturiciones de su querida mujer, encargó en una Fábrica de Cerámica Árabe –San Isidro (Granada)-, una hermosa ánfora con una leyenda pintada, que era el original testimonio de un padre agradecido a su partero: **“A Julio Cruz y Hermida, Pastor de Cigüeñas por la Gracia de Dios”** (Tico Medina). Agradecí mucho, en su momento, el original obsequio, que sigue ocupando en mi casa un lugar preferencial.

Tico Medina acepta hoy “ser un viejo joven, pero sin enfermedades”, aunque no oculta tener una “salud ruinosa”, secuela del Ictus que padeció en el 2014. No hace deporte, pero sí le gusta ver cómo lo hacen los demás (se declara seguidor del Real Madrid, una virtud que le acerca más a mí). Opina filosóficamente **“Sé que de debo caminar, pero no tengo piernas para esos trotes. Yo sólo echo a andar a mi cabeza, mi mente es la que se pone a caminar y no para en su deseo de saber más. Estoy convencido de que, en el momento en que se pierde la curiosidad, la persona**

se convierte en un mueble, que los hijos pueden dejar en el desván”. Quien habla es, nada más y nada menos, que mi amigo Tico Medina.

### Mingote Barrachina, Antonio (Sitges 1919–Madrid 2012)

Ilustre Periodista, Escritor, Pintor y Dibujante (dominador de la caricatura, a la que convirtió en Arte pictórico); un ingenioso genio polifacético que, todo lo que tocaba, se transformaba en arte. Aprendió a dibujar de manera autodidacta, pero en Teruel se acercó al notable pintor Ángel Novella, del que fue aventajado discípulo. Los padres le impulsaron a estudiar Filosofía y Letras en la Universidad de Zaragoza, donde hizo los tres primeros Cursos; posteriormente abandonó la Carrera, trasladándose a Madrid, donde su espíritu artístico triunfó, de la mano de **Rafael Azcona**. Ya en Madrid (1964) inicia la carrera de Humorista gráfico en “La Codorniz”, con el apoyo absoluto de **Álvaro de la Iglesia**. Dos años después publica su primera novela: “Las palmeras de cartón”, y desde junio de 1953, comienza su transcendental colaboración en ABC, que se mantendrá hasta su muerte (3/4/2012), falleciendo a los 93 años víctima de un cáncer hepático.

A partir de 1967, Prensa Española instituye el prestigioso Premio anual que lleva su nombre, junto al “Mariano de Cavia” y el “Luca de Tena”.

A mediados de los 70, su fuerza creadora le lleva a escribir una Revista Musical, “El oso y el madrileño”, y en 1975, diferentes Guiones cinematográficos, entre los que destaca su sátira política “Vota a Gundisalvo”. Pero no hay que olvidar que por esas fechas publica sus dos importantes Obras, de trasfondo filosófico y social: “El hombre solo”, y “El hombre atónito”.

En 1996 recibe la Medalla de Oro al Mérito en el Trabajo, cuando, años antes, había sido elegido Miembro de Número de la Real Academia Española de la Lengua, en la que su Discurso de Ingreso versaría sobre “La transición del humor del Madrid cómico al de La Codorniz”. Años después, ya en el seno de la Docta Casa, como prueba de su excesiva generosidad y amistad, se brinda como avalista mío, ante la posibilidad de presentar mi candidatura a un sillón de la R.A.E., estimable apoyo que fue compartido con otros dos buenos amigos. D. **Alonso Zamora Vicente** y D. **Julián Marías**, y que solo se quedó en quimérica e ilusionada posibilidad, como era lógico.

En el 2005, la Universidad de Alcalá de Henares, y en el 2007, la U. Rey Juan Carlos I, le nombran Doctor Honoris Causa, y a finales del 2011, el propio Rey Juan Carlos le concede el título de **Marqués de Daroca** (en palabras de Mingote: “una simpática broma de nuestro respetado Monarca”).

Anteriormente de la concesión de estas mercedes (abril del 2005) doy por finalizado mi libro “La Soledad en el ser humano, desde la época fetal hasta la vejez”. Pienso que el mejor colofón al libro sería el de insertar, como apéndice final, una selección de dibujos de su Obra “El Hombre solo”. A través de su encantadora esposa, **Isabel Vigiola**, filtro humano y eficaz protector de su marido, hablo con Antonio, quien, cordialmente, me autoriza a la publicación de sus viñetas en mi libro, con la condición de que cuando se publique le lleve uno a su casa (un precioso piso en la no menos preciosa zona del Barrio del Niño Jesús, desde cuya altura se apreciaba una panorámica fantástica), y brindemos con una copa de Cava por la Soledad en grata compañía. Así lo hicimos; le dio el “visto bueno”, nos bebimos la copa prometida, y nos fumamos sosegadamente un purito (en una Entrevista le preguntaron al Maestro si tenía vicios, y él contestó: “a mi edad es difícil tenerlos; la fisiología no los permite. Solo me queda fumarme algún **purito**...”).

Tres años antes del citado suceso (27/6/2002) se publicaba otro libro mío: “La Gioconda vista por un Médico”. Siempre le invitaba a todos mis actos culturales, pero cuando no podía acudir, las publicaciones de los mismos se las hacía llegar como signo de mera cortesía de amistad. Con igual cortesía me contestaba puntualmente con unas líneas de “acuse de recibo”. En este caso, también le envié un ejemplar. Pasó el tiempo y el “acuse de recibo” no me llegaba. Extrañado por su silencio le llamé y no pude hablar con él porque estaba en el extranjero con mujer. Pasó un tiempo, y un buen día me llega, ¡oh, sorpresa!, no el “acuse”, sino un tarjetón con unas líneas excusadoras por no haberme escrito antes, acompañado de un original dibujo a plumilla en que aparecía una simpática y descocada **Monna Lisa**. Ese pequeño dibujo lo tengo enmarcado y colgado en una pared de mi Despacho. Me siento poseedor de un ejemplar único y valioso. Nada más, ni nada menos que “La Gioconda de Mingote”, para mí, tan hermosa como la de Leonardo. En Noviembre de 2014, la prestigiosa **Galería de Arte de Leandro Navarro**, organizó una magnífica Muestra con Obras de Antonio Mingote (facsimiles de la “historia del Traje”, “El Quijote”, y muchas Ilustraciones inéditas). No me enteré a tiempo de la existencia de tan importante Muestra artística. Cuando le comuniqué a mi amigo Leandro el “tesoro” que tenía, lamentó el no poder exhibirla, ya que la Muestra estaba “cerrada”.

Desde el Cielo de los Artistas, en el que Antonio tendrá otro “sillón Académico celestial”, tengo la certeza de que también lamentará que su “Gioconda”, no haya podido acudir a la Exposición, en la Galería de Leandro Navarro.

Mientras yo viva, no permitiré que el Dibujo salga de mi Casa. Te lo digo con rotundidad, amigo Antonio, no dejaría que nos abandonase, aunque me lo pidiera el mismísimo Museo del Louvre. Tu dibujo es consustancial con tu memoria. Siento que ya no nos podamos fumar juntos otro purito, pero tu ausencia definitiva, y mi averiado corazón no nos permiten envolvernos en las volutas del humo del inolvidable recuerdo, en el marco de aquella preciosa vivienda, en la que Isabel preparaba un par de copas a dos amigos que se querían y, en la que uno de ellos, llamado Antonio Mingote, se iba preparando el camino a la inmortalidad.

## Navarrrro Ungría, Leandro (Madrid 1927)

No todos tienen la fortuna de seguir tratándose, hablándose, y escribiéndose, con los dos amigos más antiguos y felizmente vivos, que el destino reunió cuando en el año 1934 nos conocimos en igual fecha y en el mismo lugar, iniciando una amistad que sigue vigente en este año de Gracia del 2016. ¡82 años nos contemplan!

Leandro, Juan Mayor y el que suscribe, formamos un peculiar trío de amigos de la prehistoria que, a día de hoy, puede hablar de nuestro pasado, con conocimiento de causa (véase el apartado dedicado a Juan Mayor de la Torre).

Las pasadas Navidades, mi amigo Leandro tuvo la gentileza de enviarme, a modo de Christma, un pequeño libro de memorias, que ha escrito y editado, y que lleva por nombre el bonito título “Por amor al Arte”. Reúne muchos recuerdos y abundantes anécdotas de un remoto pasado, y de un presente activo **Galerista de Arte**. Un libro muy recomendable porque su lectura es apasionante; entretiene y enseña al lector. Confieso que, a pesar de conocerle y tratarle desde hace tantos años, debo admitir que, en el fondo, no le conocía del todo, y la lectura de “**Por amor al Arte**”, me ha desvelado grandes lagunas de su vida ignoradas por mí. Me ha inducido a meditar y hacer realidad un viejo proyecto que tenía “in mente”: recorrer el largo Camino de mi vida con el presente libro a cuestas, y ya en el final, recordar a muchas de las personas con las que conviví, o conocí y traté, para que mi mujer, mi hermana, mis hijos, mis nietos y mis amigos, puedan conocerme mejor a mí, y también a las personas que se toparon en el Camino conmigo; muchas de ellas de gran relevancia, y que esperan pacientemente en estas páginas a que los lectores tomen contacto con ellas.

Leandro fue hijo de un gran comediógrafo, D. **Leandro Navarro Benet**, que, junto al popular **Adolfo Torrado**, escribió Obras tan conocidas en su época como “La Papirusa”, “Los hijos de la noche”, o “Dueña y señora”. Y otras de gran éxito y autoría única, como “Dos horas en mi Despacho”, “Con los brazos abiertos”, o “Los novios de mis hijas”. Y hablando de hijas, recuerdo a su hermana Beatriz, la mayor, a la que los chicos del lugar, por razones diferenciales de edad, contemplábamos como una mujer inalcanzable. Y a su hermana Maite, la benjamina de la familia, pizpireta, juguetona, siempre alegre, y más cercana a nosotros por la edad.

Pero si recordamos al padre y las hermanas de Leandro, no podemos dejar de recordar a su madre, **Doña Amalia**, toda una Señora. Educada y afable con todos los del mundo social que tuvo que compartir por la profesión de su marido; y sencilla y cariñosa con los amigos de su hijo. Confieso que D. Leandro, se distanciaba de nosotros, en tanto que Doña Amalia se acercaba entrañablemente.

Tras finalizar el Bachillerato, Leandro Navarro cursó estudios jurídicos, convirtiéndose, al finalizar los mismos, en Abogado y Procurador de los Tribunales de Justicia. Pero su auténtica vocación era el Arte (que lo sabía admirar y gestionar como nadie, con la inestimable colaboración de **Conchita Valero**, su inteligente esposa, la que, a su vez, fue enseñada en la materia por un gran experto como su padre), que le llevó a crear una gran **Galería**, en un Palacete de la calle Amor de Dios (en pleno barrio de las Letras y la Cultura, como no podía ser menos), por la que siguen desfilando las mejores Muestras y Exposiciones de Arte mayor.

La Galería “Leandro Navarro” es su mejor Obra, y también la de Conchita. Como pequeña muestra de admirativa amistad, me permití definir, en su día, lo que entendía yo por ese noble oficio: “Ser Galerista, es conocer y trabajar el noble quehacer de vivir el Arte, con el amor entregado de la profesionalidad más exigente”. Leandro consiguió llegar a ser uno de nuestros grandes Galeristas, y hoy, Íñigo, su hijo mayor (Concha y Leandro son padres de **Íñigo** y **Marian**), tomó la antorcha del relevo y sigue prestigiando los apellidos Navarro-Valero, en el complejo mundo del Arte.

Mis recuerdos de la primera niñez (6/7 años), van unidos a tu nombre y al de Juan Mayor. También al de **Jesús Puelles**, vecino de calle, y reiterativo pregonero de que era una quinta mayor a la nuestra. Se salió con la “suya”; desde hace unos años descansa para la Eternidad, en sus preciosas tierras gallegas de Ribadeo.

Después de la niñez, nos vino la adolescencia, la madurez, y ahora, casi de puntillas, para que nos demos cuenta de que nos ha llegado, la ancianidad llama a nuestras puertas, creyendo que, pese a que tomamos caminos diferentes en nuestras vidas, ha logrado separarnos. No lo ha conseguido porque no hemos perdido el contacto personal en el cariño (físico, telefónico, o postal), y seguimos considerándonos los más antiguos amigos, desde la época pleistocénica de nuestras vidas.

El día que faltemos alguno de nosotros, habrá dejado solo a los otros dos, (que persisten tozudamente en seguir viviendo, en un enorme vacío, ahondando en la triste evocación de un remoto pasado, que solo libros como el tuyo, o como éste, podrán hacernos revivir lo que ya está bastante apagado en nuestra memoria).

Leandro, Juan, Julio. Tres nombres, para recordar; más de 80 años de permanente amistad.

### Ocón de Oro, Pedro (1932–1999)

Un excelente profesional del Periodismo, dedicado a una singular y difícil especialidad dentro del mismo: la de mantener, a diario, una colaboración en la Prensa (Sección de Pasatiempos del ABC), entreteniéndolos a los lectores con la publicación de enrevesados Jeroglíficos, que se hicieron famosos y que excitaban la inteligencia y el ingenio de los que pretendían resolverlos.

Era un hombre culto e inteligente, sabedor de su propia categoría, que trataba de ocultar con una pátina de modestia, aunque por otro lado se olvidaba de aquella modestia, manteniéndose en permanente y desafiante reto con los lectores.

Inseparable acompañante de su encantadora esposa cuando acudía a mi Consulta, a la que tuve que intervenir quirúrgicamente, y controlarla en años sucesivos. Casi siempre que se acercaba a mi Despacho, me traía, con renovada simpatía, el mejor de los regalos, fruto de su ingenio; unos originales jeroglíficos realizados expresamente para mí, y que, si tenía la fortuna de descifrarlos, me provocaban especialmente vergüenza por la elogiosa solución, que proclamaba, El Dr. Cruz y Hermida siempre salía bien parado. Era como el “Marcial de los toreros”; el “más grande de los Ginecólogos españoles y el resto del Universo...”, halagos a mi persona, inmerecidos pero que emanaban de la condición generosa de un hombre, cuyo trabajo estaba presidido por el noble sentido de la gratitud y la amistad.

Ocón de Oro falleció injustamente (toda muerte es siempre injusta), cuando su madurez vital le ofrecía éxitos, trabajo y fama de abundancia. Pero, como el Cid Campeador, siguió ganando batallas después de muerto; no en acciones de guerra, sino en la páginas del ABC, que le ofreció a su familia, en hermoso gesto de solidaridad con su antiguo colaborador, continuar la publicación de su peculiar trabajo, diariamente, hasta que se termine el remanente que pueda tener la familia.

Yo, como muchos de los lectores de ese gran Diario, que nos desayunamos con su páginas, deteniéndonos en la de **Pasatiempos**, llena de Crucigramas, Sudokus, jugadas de ajedrez, y los jeroglíficos de Ocón de Oro, observamos que su ingenio póstumo sigue manteniéndose vivo. Prestamos atención a los tortuosos jeroglíficos, pero pocas veces logramos descifrarlos (dificultad que también existía antaño).

Lo cierto es que el bueno de Pedro Ocón, tras su fallecimiento, nos preparó y dejó una hábil trampa, que hay que disculpar: los jeroglíficos nos siguen llegando todas las mañanas, no solo para que intentemos resolverlos, sino, para que lo que es más importante, que al contemplarlos, tengamos siempre presente al recordado amigo.

**NOTA DE PRENSA**

**LACER comercializa INTRAROSA<sup>®</sup> 6,5 mg Óvulos**

**Indicado para el tratamiento de la Atrofia Vulvovaginal en mujeres postmenopáusicas con síntomas moderados a graves.**

La Atrofia Vulvovaginal afecta a más del 50% de las mujeres postmenopáusicas, sólo el 20% consultan al médico sobre este problema. La Atrofia Vulvovaginal afecta negativamente la sexualidad y su calidad de vida. <sup>(1)</sup>

**INTRAROSA<sup>®</sup> 6,5 mg Óvulos** es el primer tratamiento local que genera intracelularmente estrógenos y andrógenos <sup>(2-7)</sup>

- No causa elevación de estrógenos por encima de los niveles normales postmenopáusicos <sup>(8)</sup>
- Mejora la sintomatología <sup>(9-11)</sup>, restablece la fisiología vaginal <sup>(3)</sup> y regenera las 3 capas de la vagina <sup>(1)</sup>
- Mejora la función sexual en mujeres postmenopáusicas con atrofia vulvovaginal <sup>(12)</sup>

La dosis habitual es de un óvulo al día antes de acostarse sin límite en la duración de uso.

**INTRAROSA<sup>®</sup> 6,5 mg Óvulos** se presenta con 28 óvulos y 6 aplicadores y es un medicamento sujeto a prescripción médica.



▼ *Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento*

Referencias bibliográficas:

- (1) Manubens M. Síndrome genitourinario de la menopausia. *Clinics and Medical Advances* 2018; 1-15
- (2) Ficha técnica Intrarosa 6,5 mg óvulos. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171255001/FT\\_1171255001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171255001/FT_1171255001.pdf): 1-13
- (3) Labrie F et al. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? *Menopause* 2017; 24(4): 452-61
- (4) Labrie F et al. Science of Intracrinology in postmenopausal woman. *Menopause* 2017; 24(6): 702-12
- (5) BOT. Base de Datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Enero 2019
- (6) Labrie F et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009; 16(5): 907-22
- (7) Mendoza N. Intracrinología: mecanismo de acción. *Clinics & Medical Advances* 2018; 1-13
- (8) Labrie F, et al. Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. *Menopause*. 2009;16(5):897-906
- (9) Labrie F, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2016;23(3):243-56.
- (10) Labrie F, et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. *Maturitas*. 2015;81(1):46-56
- (11) Archer DF, et al. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause*. 2015;22(9):950-63
- (12) Labrie F, et al. Effect of Intravaginal Prasterone on Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy. *J Sex Med*. 2015 Dec;12(12):2401-12



# I CURSO INTERNACIONAL DE **GENÉTICA PRENATAL**



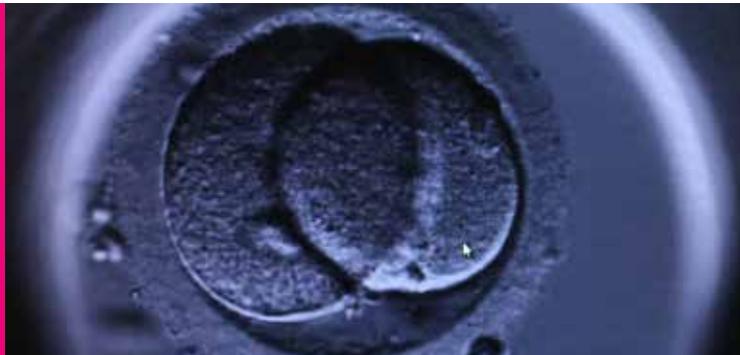
Organizado por Fundación *i*Materna

---

Comprometid@s con la salud de la mujer y  
las generaciones futuras

PROGRAMA

# I CURSO INTERNACIONAL DE GENÉTICA PRENATAL



Bienvenidos al primer curso de genética prenatal organizado por la Fundación para la investigación y el desarrollo de la medicina materno fetal y neonatal, *i*Materna.

Dentro de sus fines fundacionales se enmarca este curso con una amplia formación teórica y visual que cubre un amplio espectro de pruebas genéticas en el contexto del diagnóstico prenatal. Nuestros objetivos incluyen desde la descripción de las bases de la genética, la herencia de las enfermedades y los métodos clásicos de diagnóstico, hasta las últimas actualizaciones en las técnicas más avanzadas de detección de alteraciones moleculares. El fin último es conocer y orientar mejor las pruebas genéticas a realizar a partir de los hallazgos clínicos prenatales. El curso es impartido por profesoras/es

internacionales y nacionales de muy alto nivel en Genética y Diagnóstico Prenatal, que trabajarán junto a vosotras/os para conseguir dichos objetivos.

Durante el curso presencial se reforzarán los contenidos fundamentales de esta formación teórica tanto en charlas como a través de dos sesiones interactivas de casos clínicos.

Esta actividad se encuentra en proceso de acreditación.

**Se contará con traducción simultánea inglés-castellano-inglés.**

Esperamos que este curso sea de vuestro interés y nos apoyéis en este ilusionante proyecto.

Belén Santacruz  
Presidenta de *i*Materna

Diana Cuenca // Tamara Illescas  
Directoras del curso

## **Fecha:**

24 Y 25 de Enero 2020

## **Lugar:**

Hotel Rafael Atocha.  
C/ Mendez Alvaro 30,  
28045 Madrid

## **Horario:**

Día 24 de 08:30 h. a 18:00 h.  
Día 25 de 09.00 h. a 14:00 h.

**Límite de plazas: 250**

(Se aceptarán por orden riguroso de inscripción)

**Precio: 170 €**

**Inscripción:**

A través de la página web  
[www.imaterna.org](http://www.imaterna.org)

**Secretaría Técnica:**

José M. Sánchez  
[secretaria@viajeseci.es](mailto:secretaria@viajeseci.es)

Tel. 91 330 07 55

VIAJES *El Corte Inglés*

CONGRESOS CIENTÍFICO-MÉDICOS

# PROGRAMACIÓN

## PROGRAMA I CURSO INTERNACIONAL DE GENÉTICA PRENATAL. Viernes día 24 de enero de 2020

08:30a 09:00 h.	Recogida de documentación	
<b>BASES GENÉTICAS Y HERENCIA DE LAS ENFERMEDADES</b>		<b>IMPARTEN:</b>
09:00 a 09:10 h.	Presentación del curso. Objetivos. Evaluación.	Diana Cuenca y Tamara Illescas
09:10 a 09:30 h.	Introducción: ADN, genes, cromosomas.	José Miguel García Sagredo
09:30 a 09:50 h.	Gametogénesis, fecundación, embriología.	Francesca Grati
09:50 a 10:10 h.	Herencia de las enfermedades genéticas.	Sahar Mansour
10:10 a 10:30 h.	Epigenética.	Pilar López Nieva
10:30 a 11:00 h.	Mesa Redonda.	
11:00 a 11:30 h.	RECESO	
<b>CONCEPTOS ESTADÍSTICOS BÁSICOS</b>		
11:30 a 11:50 h.	Conceptos básicos.	Javier Zamora
11:50 a 12:10 h.	Bioinformática y manejo de los datos. Bases de datos.	Miguel A. Moreno
12:10 a 12:20 h.	Mesa Redonda.	
12:20 a 12:30 h.	Presentación Fundación iMaterna.	Belén Santacruz
12:30 a 14:00 h.	CASOS CLÍNICOS.	Roberto Rodríguez, Tamara Illescas y Diana Cuenca
14:00 a 15:00 h.	COMIDA	
<b>TÉCNICAS DE DIAGNÓSTICO GENÉTICO INVASIVO</b>		
15:00 a 15:20 h.	Usos e indicaciones de la citogenética clásica.	Francesca Grati
15:20 a 15:40 h.	Técnicas moleculares: microarray.	Javier Suela
15:40 a 16:00 h.	Técnicas moleculares: secuenciación masiva, NGS y exoma.	Sara Álvarez
16:00 a 16:15 h.	Mesa Redonda.	
16:15 a 18:00 h.	CASOS CLÍNICOS.	Begoña Adiego, Roberto Rodríguez y Tamara Illescas

**PROGRAMA I CURSO INTERNACIONAL DE GENÉTICA PRENATAL.**  
Sábado día 25 de enero de 2020

ADN LIBRE CIRCULANTE		IMPARTEN:
09:00 a 10:30 h.	Sesión interactiva. Temas a tratar: - Técnica, tecnología y diferencias entre ellas. - Utilidad clínica y limitaciones. - Nuevas aplicaciones.	Diana Cuenca, Mar Gil, Tamara Illescas y Belén Santacruz
GENÉTICA REPRODUCTIVA Y TERAPÉUTICA		
10:30 a 10:50 h.	Cribado de portadores.	Vincenzo Cirigliano
10:50 a 11:00 h.	Pérdida gestacional recurrente.	Diana Cuenca
11:00 a 11:30 h.	<b>RECESO</b>	
11:30 a 11:50 h.	Diagnóstico Genético Preimplantacional.	Joyce Harper
11:50 a 12:10 h.	Edición génica.	Cristina Eguizábal
12:10 a 12:30 h.	Preservación de la fertilidad.	Cristina Eguizábal
12:30 a 13:00 h.	Mesa redonda.	
ASESORAMIENTO GENÉTICO		
13:00 a 13:20 h.	Consejo genético.	Kristin Dalton.
13:20 a 13:40 h.	El feto como paciente legal y ético.	Despina Nicolaides
13:40 a 13:50 h.	Mesa Redonda.	
13:50 a 14:00 h.	Cierre del curso.	Diana Cuenca y Tamara Illescas

· Durante la realización del curso se tomarán imágenes de público y ponentes para subir a la web de la Fundación iMaterna.

· Se permite la grabación de imágenes, vídeos o sonido con fines de uso didáctico personal, excepto prohibición expresa de los ponentes.

Solicitada acreditación a la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias.

## PROFESORADO:

---

- **Begoña Adiego:** Jefa servicio HU Fundación Alcorcón. Madrid. Miembro Comité científico iMaterna.
- **Sara Álvarez:** Directora médica NIM Genetics
- **Vincenzo Cirigliano:** CTO de Veritas Genetics Europa y Latinoamérica.
- **Diana Cuenca:** Especialista en Medicina Materno Fetal. Hospital Universitario de Torrejón. Madrid.
- **Kristin Dalton:** Genetic Counselor at Illumina. USA.
- **Cristina Eguizábal:** Responsable de la Unidad de Terapia Celular y Células Madre. Osakidetza (CVTTH), Instituto de investigación sanitaria Biocruces Bizkaia.
- **Jose Miguel García Sagredo:** Director Sdad Europea citogenética. Profesor Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.
- **M<sup>a</sup> Mar Gil:** Coordinadora Unidad de Investigación Medicina Materno-Fetal. Hospital Universitario de Torrejón. Madrid. Vicepresidenta iMaterna.
- **Francesca Grati:** Directora Unidad de Citogenética Molecular TOMA, (Busto Arsizio, Varese, Italia) Profesora en la Universidad de Milan. Italy.
- **Joyce Harper:** Jefa de Departamento de Salud Reproductiva y Directora del Centro de Reproducción Humana. Institute for Women's Health, University College London. UK.
- **Tamara Illescas:** Especialista en Medicina Materno Fetal. HU La Paz. Madrid. Miembro Comité Científico iMaterna.
- **Pilar López Nieva:** Investigadora postdoctoral en el Centro de Biología Molecular Severo Ochoa. Profesora Universidad Autónoma de Madrid.
- **Sahar Mansour:** Adjunto en genética y profesora en St Georges's Hospital. University of London. UK.
- **Miguel Ángel Moreno:** Jefe de Servicio de Genética del H. U. Ramón y Cajal. Madrid
- **Despina Nicolaidis:** School of Medicine King's College London. UK.
- **Roberto Rodríguez:** Especialista en diagnóstico prenatal. Hospital Universitario la Paz. Madrid.
- **Belén Santacruz:** Jefa de Servicio Obstetricia y Ginecología HU Torrejón. Madrid. Presidenta Fundación iMaterna.
- **Javier Suela:** Director Técnico en NIM Genetics.
- **Javier Zamora:** Jefe de la Unidad de Bioestadística del HU Ramón y Cajal. Responsable de investigación de grupo CIBER de Epidemiología y Salud Pública. Madrid.





COLABORADORES: \_\_\_\_\_



**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 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial 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 mejoran 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 cálcica. - 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 enfermedad 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 digitálicos, 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-hidroxisilva va a activarse por la parathormona, 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 colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol 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. - Glucosidos 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 a las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginosa, 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: nefrocálculos y deterioro de la función renal (con poluria, poliipsia, 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](http://www.notificaram.es). **4.9 Sobredosis.** **Síntomas:** La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos períodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia 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, poluria, poliipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonia (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, nefrocálculos, 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 colesterol 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 hemodiálisis 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.** (Consultar la ficha técnica extendida). **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 blíster 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).

**BIBLIOGRAFÍA:** #Para conseguir un incremento rápido de los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D. \*Según ficha técnica de Hidroferol® frente a otros compuestos con colecalciferol y teniendo en cuenta la posología recomendada en la mayoría de los pacientes.1. Jódar E. Recomendaciones sobre cómo administrar la vitamina D. Guías internacionales y nacionales. Rev Osteoporos Metab Miner. 2014;6(Supl 1):19-22. 2. Navarro-Valverde C, et al. Vitamin D3 and calcidiol are not equivalent. J Steroid Biochem Mol Biol. 2016;164:205-8. 3. Ministerio de Sanidad. Nomenclador de Facturación de Febrero-2018. Disponible en: <https://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclador.do>. Acceso: 02/2018.

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la reacciones adversas, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

**NOMBRE DEL MEDICAMENTO:** Intrarosa 6,5 mg óvulos. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** Cada óvulo contiene 6,5 mg de prasterona. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Óvulo. Óvulos de color blanco a blanquecino, con forma de bala, de aproximadamente 28 mm de longitud y 9 mm de diámetro en su extremo más ancho. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Intrarosa está indicado para el tratamiento de la atrofia vulvovaginal en mujeres posmenopáusicas con síntomas de moderados a graves. **Posología y forma de administración:** **Posología:** La dosis recomendada es de 6,5 mg de prasterona (un óvulo) administrada una vez al día, al acostarse. Solo debe iniciarse el tratamiento con Intrarosa cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de Intrarosa y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos. Si se olvida una dosis, debe aplicarse tan pronto como la paciente lo recuerde. Ahora bien, si faltan menos de 8 horas para la dosis siguiente, la paciente no debe administrarse el óvulo olvidado. No deben utilizarse dos óvulos para compensar una dosis olvidada. **Poblaciones especiales. Pacientes de edad avanzada:** No se considera necesario ajustar la dosis en mujeres de edad avanzada. **Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática:** Dado que Intrarosa actúa localmente en la vagina, no es necesario ajustar la dosis en mujeres posmenopáusicas con insuficiencia renal o hepática o cualquier otra anomalía o enfermedad sistémica. **Población pediátrica:** El uso de Intrarosa en niñas de cualquier grupo de edad para la indicación de atrofia vulvovaginal debida a la menopausia no es relevante. **Forma de administración:** Vía vaginal. Intrarosa puede insertarse en la vagina con el dedo o con un aplicador suministrado dentro del envase identificado. El óvulo debe introducirse en la vagina lo más profundo que se pueda de forma cómoda sin hacer fuerza. Si se inserta con un aplicador, deben seguirse los pasos siguientes: 1. Antes de su empleo, debe activarse el aplicador (tirando del émbolo hacia atrás). 2. El extremo plano del óvulo debe introducirse en el extremo abierto del aplicador activado. 3. El aplicador se debe insertar en la vagina lo más profundo que se pueda de forma cómoda sin hacer fuerza. 4. El émbolo del aplicador se debe presionar para liberar el óvulo. 5. A continuación, debe retirarse el aplicador y desmontarlo para lavar las dos partes del mismo durante 30 segundos con agua corriente, que seguidamente se secan con una toalla de papel y se vuelven a montar. El aplicador debe mantenerse en un lugar limpio hasta su siguiente utilización. 6. Cada aplicador debe desecharse después de una semana de uso (se proporcionan dos aplicadores adicionales). **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la lista de excipientes.; Hemorragia vaginal no diagnosticada; Diagnóstico actual, antecedentes o sospecha de cáncer de mama; Diagnóstico actual o sospecha de tumores malignos dependientes de estrógenos (p. ej., cáncer de endometrio); Hiperplasia endometrial no tratada; Enfermedad hepática aguda o antecedentes de enfermedad hepática mientras las pruebas de la función hepática sigan alteradas; Diagnóstico actual o antecedentes de tromboembolia venosa (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar); Trastornos trombofílicos conocidos (p. ej., deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver Advertencias y precauciones especiales de empleo); Diagnóstico actual o reciente de enfermedad tromboembólica arterial (p. ej., angina, infarto de miocardio); Porfiria. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Solo se debe iniciarse el tratamiento con Intrarosa cuando los síntomas afecten negativamente a la calidad de vida. En todos los casos debe repetirse, al menos una vez cada 6 meses, una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios de Intrarosa y el tratamiento debe mantenerse solo mientras los beneficios superen a los riesgos después de la discusión entre paciente y médico. Antes de iniciar el tratamiento con Intrarosa, se deben obtener antecedentes clínicos personales y familiares completos. La exploración física (incluida la pelvis y la mama) debe guiarse por estos antecedentes y por las contraindicaciones y advertencias y precauciones especiales de empleo de acuerdo con la decisión del médico. Durante el tratamiento, se recomiendan chequeos periódicos cuya naturaleza y frecuencia se adaptarán a cada mujer. Se debe informar a las mujeres sobre cambios en las mamas que se deben comunicar a su médico o enfermera (ver más adelante «Cáncer de mama»). Se deben realizar exploraciones complementarias, como citologías vaginales y mediciones de la presión arterial, de acuerdo con las prácticas de cribado actualmente aceptadas y adaptándolas a las necesidades clínicas de cada caso. **Situaciones que requieren supervisión.** Si se produce o se ha producido previamente cualquiera de las situaciones siguientes, y/o si se ha agravado durante un embarazo o un tratamiento hormonal anterior, la paciente debe ser vigilada estrechamente. Debe tenerse en cuenta que tales condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Intrarosa, en particular: Liomioma (fibroma uterino) o endometriosis, Factores de riesgo para trastornos tromboembólicos (ver a continuación), Factores de riesgo para tumores dependientes de estrógenos, por ejemplo, cáncer de mama en familiares de primer grado, Hipertensión, Hepatopatías (p. ej., adenoma hepático), Diabetes mellitus con o sin afectación vascular, Colelitiasis, Migraña o cefalea (intensa), Lupus eritematoso sistémico, Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver a continuación), Epilepsia, Asma, Otosclerosis. **Motivos para la retirada inmediata del tratamiento:** El tratamiento debe interrumpirse si se descubre una contraindicación, así como en las situaciones siguientes: Ictericia o deterioro de la función hepática, Aumento significativo de la presión arterial, Aparición de cefalea migrañosa, Embarazo. **Hiperplasia y carcinoma endometriales:** La prasterona se metaboliza en compuestos estrógenos. En mujeres con el útero intacto, el riesgo de hiperplasia y carcinoma endometriales aumenta cuando se administran estrógenos exógenos durante periodos de tiempo prolongados. No se han notificado casos de hiperplasia endometrial en mujeres tratadas durante 52 semanas en estudios clínicos. No se ha estudiado Intrarosa en mujeres con hiperplasia endometrial. Cuando la administración vaginal de medicamentos estrógenos logre una exposición sistémica a estrógenos dentro del intervalo posmenopáusico normal, no se recomienda añadir un progestágeno. No se ha estudiado durante más de un año la seguridad endometrial de la prasterona administrada por vía vaginal a largo plazo. Por consiguiente, si se repite, el tratamiento debe revisarse al menos una vez al año. Si se produce hemorragia o manchado vaginal en cualquier momento del tratamiento, deben investigarse los motivos, incluso mediante biopsia endometrial para descartar una posible neoplasia maligna. La estimulación con estrógenos sin oposición puede inducir una transformación premaligna o maligna de los focos residuales de endometriosis. Por consiguiente, se recomienda precaución al utilizar este producto en mujeres que se hayan so-

metido a una histerectomía por endometriosis, sobre todo si se sabe que presentan endometriosis residual, ya que la prasterona intravaginal no se ha estudiado en mujeres con endometriosis. La prasterona se metaboliza en compuestos estrógenos. Los siguientes riesgos se han asociado a la Terapia hormonal sustitutiva (THS) sistémica y se aplican en menor medida a los estrógenos administrados por vía vaginal, con los que se logra una exposición sistémica que se mantiene dentro del intervalo posmenopáusico normal. No obstante, se los debe considerar en caso de uso prolongado o repetido de este producto. **Cáncer de mama:** En conjunto, los datos indican un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que reciben THS sistémica combinada con estrógenos-progestágenos y posiblemente también con solo estrógenos, que depende de la duración de la THS. El aumento del riesgo se hace patente tras unos años de uso, pero retorna al valor basal algunos años (5 como máximo) después de la interrupción del tratamiento. Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con cáncer de mama activo o previo. Se ha notificado un caso de cáncer de mama en la semana 52 en 1.196 mujeres expuestas a la dosis de 6,5 mg, que es inferior a la tasa de incidencia observada en la población normal de la misma edad. **Cáncer de ovario:** El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. Las pruebas epidemiológicas de un gran metaanálisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en las mujeres que reciben THS sistémica con solo estrógenos, que se hace evidente a los 5 años de uso y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento. Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con cáncer de ovario activo o previo. Se ha notificado un caso de cáncer de ovario en 1196 mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg, lo que supone una tasa de incidencia superior a la observada en la población normal de la misma edad. Hay que señalar que este caso estaba presente antes del inicio del tratamiento y que tenía una mutación de BRCA1. **Citología vaginal anómala:** Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con citologías vaginales anómalas (atipias en células escamosas de significado incierto (ASCUS)) o peores. Se han notificado casos de citologías vaginales anómalas que correspondían a lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) en mujeres tratadas con la dosis de 6,5 mg (casos frecuentes). **Tromboembolia venosa:** Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa. La THS se asocia a un riesgo entre 1,3 y 3 veces mayor de tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tales episodios es más probable durante el primer año de la THS que después (ver reacciones adversas). Las pacientes con estados trombofílicos conocidos presentan un mayor riesgo de TEV y la THS puede contribuir a ese riesgo. Por lo tanto, la THS está contraindicada en estas pacientes (ver contraindicaciones). Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos son: uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), periodo de embarazo/posparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No existe consenso acerca del posible papel de las varices en la aparición de TEV. Como con todos los pacientes postoperados, se considerarán medidas profilácticas para la prevención de TEV después de una intervención quirúrgica. Si se prevé una inmovilización prolongada tras una intervención quirúrgica programada, se recomienda interrumpir temporalmente la THS entre 4 y 6 semanas antes. El tratamiento no debe reiniciarse hasta que la mujer haya recuperado la movilidad completa. A las mujeres sin antecedentes personales de TEV, pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a una edad temprana, se les puede ofrecer la opción de un cribado, tras un cuidadoso asesoramiento respecto a sus limitaciones (solo una parte de los defectos trombofílicos se identifican en el cribado). Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en los miembros de la familia o si el defecto es «grave» (p. ej., deficiencia de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos), la THS está contraindicada. Las mujeres que ya sigan un tratamiento anticoagulante crónico requieren una valoración cuidadosa de los beneficios y riesgos del uso de la THS. El tratamiento debe interrumpirse si aparece un cuadro de TEV. Debe indicarse a las mujeres que se pongan inmediatamente en contacto con su médico cuando observen la aparición de un síntoma que pueda sugerir un episodio tromboembólico (p. ej., tumefacción dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea). Se ha notificado un caso de embolia pulmonar en el grupo tratado con 6,5 mg y otro en el grupo de placebo durante los ensayos clínicos. **Arteriopatía coronaria (AC)/Hipertensión:** Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con hipertensión no controlada (presión arterial superior a 140/90 mmHg) y enfermedad cardiovascular. Se han notificado casos poco frecuentes de hipertensión en los ensayos clínicos, con unas tasas de incidencia similares en los dos grupos (6,5 mg de prasterona y placebo). No se han notificado casos de arteriopatía coronaria durante los ensayos clínicos. **Accidente cerebrovascular isquémico:** El tratamiento sistémico solo con estrógenos se asocia a un riesgo hasta 1,5 veces mayor de accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo relativo no cambia con la edad o el tiempo transcurrido desde la menopausia. Sin embargo, puesto que el riesgo basal de accidente cerebrovascular depende fundamentalmente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que reciben THS aumentará con la edad (ver reacciones adversas). Intrarosa no se ha estudiado en mujeres con diagnóstico actual o antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial. No se han notificado casos de enfermedad tromboembólica arterial durante los ensayos clínicos. **Otros trastornos observados con la THS.** Se debe vigilar estrechamente a las pacientes con disfunción renal o cardíaca, ya que los estrógenos pueden causar retención de líquidos. Durante el tratamiento con estrógenos o la terapia hormonal sustitutiva, se debe vigilar estrechamente a las mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, dado que se han notificado casos raros de elevaciones importantes de los triglicéridos plasmáticos que han dado lugar a un cuadro de pancreatitis. Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de tiroxina (TGB), lo que incrementa las hormonas tiroideas totales circulantes, como reflejan las mediciones del yodo unido con proteínas (PBI), los niveles de T4 (determinados por columna o radioinmunoensayo) o los niveles de T3 (determinados por radioinmunoensayo). La captación de T3 por resina está disminuida, lo que refleja el aumento de la TGB. Las concentraciones de T3 y T4 libres no se modifican. Otras proteínas de unión pueden estar elevadas en el suero, entre ellas la globulina de unión a corticoides (CBG) y la globulina de unión a las hormonas sexuales (SHBG), lo que elevará los niveles de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Otras proteínas plasmáticas pueden aumentar también (como el sustrato renina/angiotensinógeno, alfa-1-antitripsina, ceruloplasmina). El uso de THS no mejora la función cognitiva. Hay algunos indicios de un mayor riesgo de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada o solo con estrógenos de forma continua después de los 65 años de edad. Ninguno de estos trastornos se ha observado con Intrarosa durante los ensayos clínicos. Las mujeres con infección vaginal deben recibir tratamiento antibiótico adecuado antes de empezar a tomar Intrarosa. Debido a la fusión de la base de grasa, que se añade al aumento esperado de las secreciones vaginales causado por el tratamiento,

puede producirse flujo vaginal, aunque no será preciso interrumpir la medicación (ver reacciones adversas). Se debe evitar el uso de Intrarosa con preservativos, diafragmas o capuchones cervicales de látex, ya que el caucho puede ser dañado por la preparación. Intrarosa no se ha estudiado en mujeres que estén recibiendo tratamiento hormonal: terapia hormonal sustitutiva (estrógenos solos o combinados con progestágenos) o tratamiento con andrógenos. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se ha investigado el uso concomitante con terapia hormonal sustitutiva sistémica (tratamiento solo con estrógenos o con una combinación de estrógenos-progestágenos o tratamiento con andrógenos) o con estrógenos vaginales, por lo que no se recomienda. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** Intrarosa no está indicada en mujeres premenopáusicas en edad fértil, incluido el embarazo. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Intrarosa, el tratamiento debe suspenderse inmediatamente. No hay datos relativos al uso de Intrarosa en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios en animales sobre la toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para el ser humano. **Lactancia:** Intrarosa no está indicada durante la lactancia. **Fertilidad:** Intrarosa no está indicada en mujeres en edad fértil. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** La influencia de Intrarosa sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula. **Reacciones adversas:** **Resumen del perfil de seguridad:** La reacción adversa observada con más frecuencia fue el flujo vaginal. Esto es debido a la fusión de la base grasa utilizada como excipiente, que se añade al aumento esperado de las secreciones vaginales debido al tratamiento. No es necesario interrumpir el tratamiento con Intrarosa si se produce flujo vaginal (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). **Tabla de reacciones adversas:** En la tabla siguiente se muestran las reacciones adversas observadas con prasterona 6,5 mg óvulos en los estudios clínicos.

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Secreción en el lugar de aplicación	
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Citología vaginal anómala (principalmente ASCUS o LGSIL)	Pólipos cervicales/uterinos Masa mamaria (benigna)
Exploraciones complementarias	Fluctuación de peso	

**Riesgo de cáncer de mama:** Se ha notificado un aumento del riesgo de diagnóstico de cáncer de mama hasta de 2 veces en mujeres que siguen un tratamiento combinado con estrógenos-progestágenos durante más de 5 años. Cualquier aumento del riesgo en mujeres que reciben tratamiento solo con estrógenos es sustancialmente menor que el observado en mujeres que reciben combinaciones de estrógenos-progestágenos. El nivel de riesgo depende de la duración del tratamiento (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). Se presentan a continuación los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor estudio epidemiológico (MWS).

#### Million Women Study: riesgo adicional estimado de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento

Intervalo de edad (años)	Casos adicionales por 1.000 mujeres que nunca han utilizado THS durante un periodo de 5 años <sup>1</sup>	Tasa de riesgo e IC del 95%*	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95%)
<b>THS solo con estrógenos</b>			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)

\* Tasa de riesgo global. La tasa de riesgo no es constante, sino que aumenta al aumentar la duración del uso.

*Nota:* Puesto que la incidencia basal del cáncer de mama es diferente según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también varía proporcionalmente.

#### Estudios WHI en EE. UU.: riesgo adicional de cáncer de mama tras 5 años de tratamiento

Intervalo de edad (años)	Incidenia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95%	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95%)
<b>Estrógenos solo (CEE)</b>			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) <sup>2</sup>

**Cáncer de ovario:** El uso a largo plazo de THS solo con estrógenos o con una combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un riesgo ligeramente mayor de que se diagnostique un cáncer de ovario (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). En un metaanálisis de 52 estudios epidemiológicos se observó un aumento del riesgo de cáncer de ovario en mujeres que estaban utilizando THS en comparación con las mujeres que nunca la habían utilizado (RR 1,43, IC 95 %: 1,31-1,56). En mujeres de entre 50 y 54 años de edad que lleven 5 años utilizando THS, eso significa aproximadamente 1 caso adicional por 2.000 mujeres que utilicen THS. En mujeres de 50 a 54 años que no utilicen THS, se diagnosticarán alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres en un periodo de 5 años. **Riesgo de tromboembolia venosa:** La THS se asocia a un riesgo relativo entre 1,3 y 3 veces mayor de tromboembolia venosa (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolia pulmonar. La aparición de tal episodio es más probable durante el primer

año de la THS (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). Se presentan a continuación los resultados de los estudios WHI:

#### Estudios WHI: riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso

Intervalo de edad (años)	Incidenia por 1.000 mujeres en el grupo de placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95 %	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS
<b>Solo estrógenos por vía oral<sup>3</sup></b>			
50-59	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)

**Riesgo de arteriopatía coronaria:** El riesgo de arteriopatía coronaria es ligeramente mayor en mujeres mayores de 60 años que utilizan THS combinada con estrógenos-progestágenos (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). **Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico:** La terapia con solo estrógenos o con estrógenos-progestágenos se asocia con un riesgo relativo hasta 1,5 veces mayor de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico. El riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico no aumenta durante la THS. Este riesgo relativo no depende de la edad ni de la duración del tratamiento, pero dado que el riesgo inicial está muy estrechamente relacionado con la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (ver advertencias y precauciones especiales de empleo).

#### Estudios WHI combinados: riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico\* durante 5 años de uso

Intervalo de edad (años)	Incidenia por 1.000 mujeres del grupo placebo durante 5 años	Tasa de riesgo e IC del 95%	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

Se han notificado otras reacciones adversas relacionadas con el tratamiento con estrógenos-progestágenos. Enfermedad de la vesícula biliar. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: cloasma, eritema multiforme, eritema nudoso, púrpura vascular. Demencia probable después de los 65 años (ver advertencias y precauciones especiales de empleo). 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 la sospecha de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano: [www.notificaram.es](http://www.notificaram.es). **Sobredosis:** En caso de sobredosis, se recomienda una ducha vaginal. **DATOS FARMACÉUTICOS:** **Lista de excipientes:** Grasa dura (adepts solidus). **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** Conservar por debajo de 30 °C. No congelar. **Naturaleza y contenido del envase:** Blister formado por una capa externa de PVC y una capa interna de LDPE. Aplicador de LDPE y colorante al 1% (dióxido de titanio), 28 óvulos acondicionados en una caja con 6 aplicadores. **Precauciones especiales de 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. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** Endoceutics S.A. Rue Belliard 40; 1040 Bruselas. Bélgica. Representante local: LACER, S.A.; C/. Sardenya, 350; 08025 Barcelona (España). **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Enero 2018. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:** Enero 2018. **PRESENTACIÓN Y PVP IVA:** Intrarosa 6,5 mg óvulos, envase con 28 óvulos y 6 aplicadores 24,98 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. No reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR.**

\*1. Tomado de las tasas de incidencia basales en países desarrollados.

\*2. Estudio WHI en mujeres sin útero, en el que no se demostró un aumento del riesgo de cáncer de mama.

\*3. Estudio en mujeres sin útero

\*4. No se diferenció entre el accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico.

- Labrie F et al. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? *Menopause* 2017; 24(4): 452-61
- Labrie F et al. Science of Intracrinology in postmenopausal woman. *Menopause* 2017; 24(6): 702-12
- Ficha técnica Intrarosa 6,5 mg óvulos. [https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171255001/FT\\_1171255001.pdf](https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171255001/FT_1171255001.pdf): 1-13
- BOT. Base de Datos del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos de España. Enero 2019
- Labrie F et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009; 16(5): 907-22
- Mendoza N. Intracrinología: mecanismo de acción. *Clinics & Medical Advances* 2018; 1-13
- Labrie F, et al. Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone (DHEA) on moderate to severe dyspareunia and vaginal dryness, symptoms of vulvovaginal atrophy, and of the genitourinary syndrome of menopause. *Menopause*. 2016;23(3):243-56
- Labrie F, et al. Prasterone has parallel beneficial effects on the main symptoms of vulvovaginal atrophy: 52-week open-label study. *Maturitas*. 2015;81(1):46-56
- Archer DF, et al. Treatment of pain at sexual activity (dyspareunia) with intravaginal dehydroepiandrosterone (prasterone). *Menopause*. 2015;22(9):950-63
- Labrie F, et al. Serum steroid levels during 12-week intravaginal dehydroepiandrosterone administration. *Menopause*. 2009;16(5):897-906
- Labrie F, et al. Effect of Intravaginal Prasterone on Sexual Dysfunction in Postmenopausal Women with Vulvovaginal Atrophy. *J Sex Med*. 2015 Dec;12(12):2401-12

# AUTOVACUNAS bacterianas

## Información del producto

La autovacuna es una suspensión de microorganismos completos inactivados por calor, indicada en el tratamiento de infecciones urológicas y del tracto urinario. **INDICACIONES.** Infecciones urológicas. Uretritis, cistitis, prostatitis, pielitis y pielonefritis. Profilaxis y tratamiento de infecciones urinarias recidivantes en pacientes afectados de paraplejía con disfunción vesical. **PRESENTACION.** La autovacuna se presenta en frasco nebulizador con 30 ml de suspensión para administración sublingual a una concentración de 10<sup>9</sup> UFC/mL. **COMPOSICION.** Microorganismos completos inactivados por la acción del calor. Excipientes: Se utiliza como vehículo una mezcla de los siguientes excipientes: Timerosal (0,1% v/v). Cloruro sódico (0,9% p/v). Metilcelulosa (0,5% p/v). Esencia de naranja (0,025% v/v). Agua destilada: csp 30 ml. **POSOLOGIA.** La dosis normal para un adulto es: Tomar una dosis sublingual de 2 pulsaciones diarias del nebulizador en una sola toma hasta terminar el frasco (duración aproximada de 7 semanas) Esta pauta será la empleada siempre que su médico no le indique otra. **INSTRUCCIONES PARA USO ADECUADO.** Agitar enérgicamente antes de cada dosificación. El tratamiento debe administrarse exclusivamente por vía sublingual. El vial debe estar en posición vertical, sin invertirse. Es conveniente tomar la autovacuna distanciada un par de horas de las comidas, para garantizar su total absorción. Antes de administrar la primera dosis, se debe efectuar 3 ó 4 pulsaciones al aire, para llenar completamente el circuito y la válvula dosificadora. No deberá quedar en la boca restos de comidas anteriores. Es conveniente realizar un enjuague de la boca con agua antes de tomar la autovacuna. Evite lavarse los dientes con dentífrico que contenga menta o mentol, ya que esta sustancia interfiere en la correcta absorción de la autovacuna. Quite el tapón de la autovacuna y ponga la cánula dosificadora nebulizadora debajo de la lengua, manteniendo el vial en posición vertical. Presionar dos veces seguidas, manteniendo en la medida de lo posible el líquido bajo la lengua hasta su completa absorción. **CONSERVACION.** Conservar preferentemente entre 2 y 8°C (en nevera). No congelar. **PRECIO.** PVP + IVA

## Bibliografía

(1) Cruz y cols. European Urology Supplements 2009; 762-768. (2) Lorenzo Gómez M, Padilla-Fernández B, García-Criado J, Gil-Vicente A, Silva-Abuin J. Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. International Urogynecology Journal. DOI 10.1007/s00192-012-1853-5. (3) Lentz, G, Glob. libr. women's med., (ISSN: 1756-2228) 2009; DOI 10.3843/GLOWM.10118. (4) Ueling DT, Hopkins W J, Dahmer LA et al: Phase I clinical trial of vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection. J Urol, 1994, 152;2308-2311. (5) Harandi, 2010. Vaccine adjvants: A priority for vaccine research. Vaccine 28 (2010) 2363-236. (6) Stapleton A: Novel approaches to prevention of urinary tract infections. Infect Dis Clin N Am 2003, 17:457-471. (7) Hartwig W. Bauer, Schanz Alloussi, Günther Egger, Hans-Martin Blümlein, Gabriel Cozma, Claude C. Schulman on behalf of the Multicenter UTI Study Group. A Long-Term, Multicenter, Double-Blind Study of an Escherichia Coli Extract (OM-89) in Female Patients with Recurrent Urinary Tract Infections. (8) Francisco Cruz, Miriam Dambros, Kurt G. Naber, Hartwig W. Bauer, Gabriel Cozma. Recurrent Urinary Tract Infections: Uro-Vaxom, a New Alternative.

# AUTOVACUNAS para Candidas

## Información del producto

La Autovacuna en nebulizado es una suspensión para administración sublingual para tratamiento de candidiasis. **INDICACIONES.** Tratamiento de vulvovaginitis causadas por candida con tendencia a la cronicación, manifestada por las recurrencias o recidivas. **PRESENTACION.** La Autovacuna se presenta de la siguiente forma: Frasco nebulizador de 30 ml de suspensión para administración sublingual a una concentración de 10<sup>9</sup> UFC/mL. **COMPOSICION.** Microorganismos completos lisados e inactivados por la acción del calor. Excipientes: Se utiliza como vehículo una mezcla de los siguientes excipientes: Cloruro sódico (0.9 % p/v) -Metilcelulosa (0.5% p/v) -Esencia de naranja (0.025% v/v) -Timerosal 0.05 mg/ml -Agua destilada, csp 30ml. **POSOLOGIA.** La dosis normal para un adulto es: Tomar una dosis sublingual única de 2 pulsaciones por la mañana del nebulizador hasta terminar el frasco (7 semanas). (Esta pauta será la empleada siempre que su médico no le indique otra). **INSTRUCCIONES PARA USO ADECUADO.** Agitar enérgicamente antes de cada dosificación. El vial debe estar en posición vertical, sin invertirse. Es conveniente tomar la vacuna distanciada un par de horas de las comidas, para garantizar su total absorción. Antes de administrar la primera dosis, se debe efectuar 3 ó 4 pulsaciones al aire, para llenar completamente el circuito y la válvula dosificadora. No deberá quedar en la boca restos de comidas anteriores. Es conveniente realizar un enjuague de la boca con agua antes de tomar la vacuna. Evite lavarse los dientes con dentífrico que contenga menta o mentol, ya que esta sustancia interfiere en la correcta absorción de la vacuna. Quite el tapón de la vacuna y ponga la cánula dosificadora nebulizadora debajo de la lengua, manteniendo el vial en posición vertical. Presionar dos veces seguidas, manteniendo en la medida de lo posible el líquido bajo la lengua hasta su completa absorción. **CONSERVACION.** Conservar preferentemente entre 2 y 8°C (en nevera). No congelar. **PRECIO.** PVP + IVA

## Bibliografía

1) Alby et al. Homothallic and heterothallic mating in the opportunistic pathogen *Candida albicans*. Nature, 2009; 460 (7257). 2) M. A. S. Alem et al. Production of Tyrosol by *Candida albicans* Biofilms and Its Role in Quorum Sensing and Biofilm Development. Eukaryotic Cell, Oct. 2006, Vol. 5, No. 10, p. 1770-1779. 3) M. A. Al-Fattani & L. J. Douglas. Biomatrix of *Candida albicans* and *Candida tropicalis*: chemical composition and role in drug resistance. Journal of Medical Microbiology, 2006, 55, 999-1008. 4) R. J. Bennett & A. D. Johnson. Completion of a parasexual cycle in *Candida albicans* by induced chromosome loss in tetraploid strains. The EMBO Journal, 2003, Vol. 22, No. 10, p. 2505-2515. 5) C. Dunne et al. Probiotics: from myth to reality. Demonstration of functionality in animal models of disease and in human clinical trials. Antonie Van Leeuwenhoek, 1999, 76, 279-292. 6) S. Elahi, Robert Clancy & Gerald Pang. A therapeutic vaccine for mucosal candidiasis. Vaccine, 19, 2001, 2516-2521. 7) M. L. Falsetta et al. Symbiotic Relationship between *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* Synergizes Virulence of Plaque Biofilms. In Vivo. Infect. Immun., May 2014, vol. 82, no. 5. 8) A. Forche et al. The Parasexual Cycle in *Candida albicans* Provides an Alternative Pathway to Meiosis for the Formation of Recombinant Strains. PLoS Biology, May 2008, Volume 6, Issue 5, 1084-1097. 9) S. García-Sánchez et al. *Candida albicans* Biofilms: a Developmental State Associated with Specific and Stable Gene Expression Patterns. Eukaryotic Cell, Apr. 2004, Vol. 3, No. 2, p. 536-545. 10) M. D. LaFleur, C. A. Kumamoto & Kim Lewis. *Candida albicans* Biofilms Produce Antifungal-Tolerant Persister Cells. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Nov. 2006, Vol. 50, No. 11, p. 3839-3846. 11) Min Liua et al. Immune responses induced by heat killed *Saccharomyces cerevisiae*: A vaccine against fungal infection. Vaccine, Volume 29, Issue 9, 17 February 2011, 1745-1753. 12) D. L. Moyes et al. A Biphasic Innate Immune MAPK Response Discriminates between the Yeast and Hyphal Forms of *Candida albicans* in Epithelial Cells. Cell Host Microbe, 2010 Sep 16, 8(3), 225-235. 13) J. Nett et al. Putative Role of -1,3 Glucans in *Candida albicans* Biofilm Resistance. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Feb. 2007, Vol. 51, No. 2, p. 510-520. 14) M. L. Richardet et al. *Candida albicans* Biofilm-Defective Mutants. Eukaryotic Cell, Aug. 2005, Vol. 4, No. 8, p. 1493-1502. 15) L. Romani. Innate and adaptive immunity in *Candida albicans* infections and saprophytism. Journal of Leukocyte Biology, Volume 68, August 2000, p. 175-179. 16) J. Haya Palazuelo. Estudio piloto sobre la prevención de las vaginitis candidiásicas de repetición mediante el uso de autovacunas. Hospital General Universitario de Ciudad Real. 17) M.G. Pérez Ortiz & J.C. Ruiz de la Roja. Vulvovaginitis candidiásica recurrente. Hospital Universitario Santa Cristina, Servicio de Urología.



Vacunas fabricadas por Biowise Pharmaceuticals

C/Avena, 46 - Nave 8G - 28914 Leganés (Madrid) - 916947109 - immunology@biowise.es

www.biowise.es