

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Mayo - Junio 2019

Año MMXIX

764

ARTÍCULO ORIGINAL

Implicación de la educación sexual en la calidad de vida

Gutiérrez-García, LE; Romero-Requejo, A; Sánchez- Sánchez, F; Molo-Amorós, C; García-Hernández, JA

Calidad de vida de las pacientes intervenidas quirúrgicamente de endometriosis infiltrativa profunda

Muñoz E, Spagnolo E, López A García R, Salas P, y Hernández A

Estudio sobre la influencia de la infertilidad subyacente, la estimulación ovárica e inseminación intrauterina en los resultados perinatales

Álvarez Villarrubia, S; De la Cuesta Benjumea, R

Diagnóstico de cardiopatías en la ecografía del primer trimestre de la gestación

Blesa Esteban, I; Martínez-Payo, C

CASO CLÍNICO

Paget de vulva enmascarado por liquen escleroso

López-Olmos J, Navarro P

TRIBUNA HUMANÍSTICA

La Habana en el corazón

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

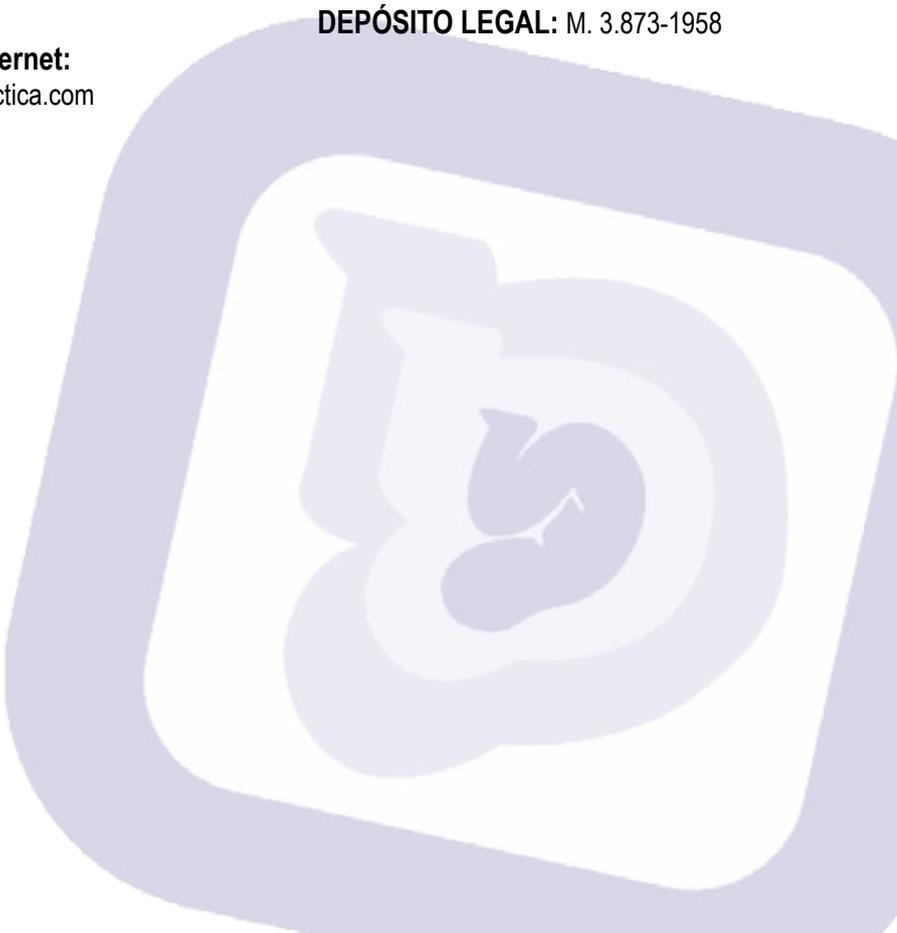
PUBLICACIÓN AUTORIZADA
como soporte válido:
Ref. SVR núm 117-R-CM

Periodicidad:
6 números al año

ISSNO: 0040-8867

Disponible en Internet:
www.tokoginepractica.com

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas Fernández, M.A

EDITORES

Palacios Gil-Antuñano, S

Zapardiel Gutiérrez, I

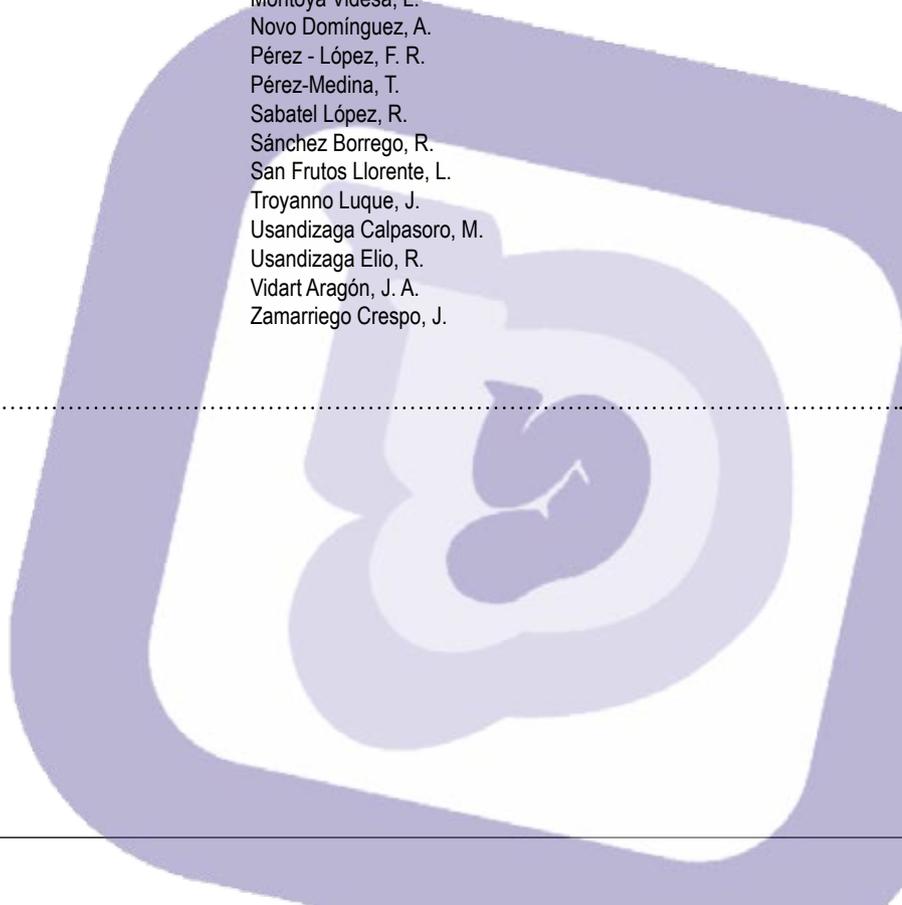
SECRETARIOS DE REDACCIÓN

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 ♦ MAYO - JUNIO 2019 ♦ NÚMERO 764

ARTÍCULO ORIGINAL

Implicación de la educación sexual en la calidad de vida <i>Gutiérrez-García, LE; Romero-Requejo, A; Sánchez- Sánchez, F; Molo- Amorós, C; García-Hernández, JA</i>	170
Calidad de vida de las pacientes intervenidas quirúrgicamente de endometriosis infiltrativa profunda <i>Muñoz E, Spagnolo E, López A García R, Salas P, y Hernández A</i>	177
Estudio sobre la influencia de la infertilidad subyacente, la estimulación ovárica e inseminación intrauterina en los resultados perinatales <i>Álvarez Villarrubia, S; De la Cuesta Benjumea, R</i>	192
Diagnóstico de cardiopatías en la ecografía del primer trimestre de la gestación <i>Blesa Esteban, I; Martínez-Payo, C</i>	203
CASO CLÍNICO	
Paget de vulva enmascarado por liquen escleroso <i>López-Olmos J, Navarro P</i>	221
TRIBUNA HUMANÍSTICA	
La Habana en el corazón <i>Bajo Arenas, JM</i>	226
Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida <i>Cruz y Hermida, J</i>	234
NOTA DE PRENSA DE LACER	240



CONTENTS

MMXIX YEARS ♦ MAY-JUNE 2019 ♦ NUMBER 764

ORIGINAL ARTICLES

- Implication of sexual education on the quality of life
*Gutiérrez-García, LE; Romero-Requejo, A; Sánchez- Sánchez, F; Molo-
Amorós, C; García-Hernández, JA* 170
- Quality of life of patients surgically treated for deep infiltrative
endometriosis
Muñoz E, Spagnolo E, López A García R, Salas P, y Hernández A 177
- Study on the influence of underlying infertility, ovarian stimulation and
intrauterine insemination on perinatal outcomes
Álvarez Villarrubia, S; De la Cuesta Benjumea, R 192
- Diagnosis of heart disease in the ultrasound of the first trimester of
pregnancy
Blesa Esteban, I; Martínez-Payo, C 203

CASE REPORTS

- Paget s disease of the vulva masquerading for lichen sclerosus
López-Olmos J, Navarro P 221

TRIBUNA HUMANÍSTICA

- La Habana in the heart
Bajo Arenas, JM 226
- Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida
Cruz y Hermida, J 234

- NOTA DE PRENSA DE LACER** 240

Artículo Original

Implicación de la educación sexual en la calidad de vida

Implication of sexual education on the quality of life

Gutiérrez-García, LE; Romero-Requejo, A; Sánchez- Sánchez, F; Molo-Amorós, C; García-Hernández, JA

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria

RESUMEN

La educación sexual forma parte importante del tratamiento de las disfunciones sexuales. En este estudio, demostramos la falta de conocimiento por parte de las mujeres de aspectos tan básicos como es la anatomía femenina independientemente de la edad y del nivel cultural. Mejorar la educación sexual, entre otros aspectos, normalizando la sexualidad y acercando el conocimiento de la anatomía femenina a las mujeres, tendrá un impacto positivo sobre la salud y satisfacción sexual.

Palabras clave: Educación sexual, menopausia, disfunciones sexuales femeninas.

ABSTRAC

Sex education is an important part of the treatment of Dysfunctional Sexual. In this study demonstrates the lack of knowledge on the part of women of such basic aspects as female anatomy regardless of age and cultural level. Get better sexual education, among other aspects, normalizing sexuality and bringing knowledge of female anatomy to women, will have a positive impact on health and sexual satisfaction.

CORRESPONDENCIA:

Gutiérrez-García Luisa Esther
habbibagut@hotmail.com

Key words: Sex education, menopause, female sexual dysfunctions.

INTRODUCCIÓN

La asamblea general de la asociación mundial de sexología (WAS) en 1999 concluyó lo siguiente “Para que la salud sexual se logre y se mantenga, los derechos sexuales de todas las personas deben ser respetados, protegidos y ejercidos a plenitud”. Dentro de dichos derechos sexuales se incluye la educación sexual. Más recientemente, la UNESCO en febrero de 2018, publicó una edición revisada de las orientaciones en las técnicas de educación. En ella, indica que la educación integral en sexualidad es un proceso de enseñanza y aprendizaje basado en planes de estudio sobre aspectos cognitivos, psicológicos, físicos y sociales de la sexualidad, con el propósito de dotar a los niños y jóvenes de conocimientos que permitirán crear habilidades, actitudes y valores para poder disfrutar de salud, bienestar y dignidad y entablar relaciones sociales y sexuales basadas en el respeto. Por tanto, una educación sexual adecuada iniciada en etapas tempranas va a repercutir de forma positiva en la calidad de vida de las personas a lo largo de los años. No obstante, existen periodos muy concretos en la vida de la mujer asociados a un incremento de las disfunciones sexuales, como es el climaterio. Diversos estudios han demostrado que los cambios fisiológicos y la sintomatología presentes en esta etapa de la vida influyen directamente en dicha relación²⁻⁶. Sin embargo, también entran en juego otros aspectos como los factores psicológicos, interpersonales, socioculturales y educacionales⁷⁻¹⁴.

Por este motivo, el consejo sexual y la educación sexual forma parte importante del tratamiento de dichas patologías¹⁴⁻¹⁶.

OBJETIVO

Valorar el déficit de educación sexual básica en la población femenina, en un área determinada de salud, en la Isla de Gran Canaria. Analizando un aspecto tan esencial como es el conocimiento anatómico de los genitales externos femeninos, según la edad y el nivel educativo.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio descriptivo, longitudinal prospectivo, mediante el uso de un cuestionario dirigido a mujeres pertenecientes al área sanitaria del Centro de Especialidades del Calero, Telde, en la Isla de Gran Canaria. El periodo de estudio fue el comprendido entre el 01 de abril hasta el 31 de agosto del año 2018. Se realizaron tres preguntas, a las tres primeras mujeres programadas en la consulta de ginecología, que cumplían los criterios de inclusión. Se preguntó por la edad, nivel de estudios y, como variable resultado principal se estudió la respuesta a la pregunta ¿Alguna vez se ha mirado sus genitales con un espejo por curiosidad?

Para el análisis se dividieron las variables edad y estudios en subgrupos, como a continuación se presenta:

Edad: 19-30 años, 31-40 años, 41-50 años, 51-60 años y más de 60 años.

Estudios: No finalización de la Educación General Básica (EGB), finalización de EGB, Bachillerato, Formación Profesional (FP) y Educación Universitaria.

Los criterios de inclusión: Mujeres con una edad comprendida entre 18 a 90 años, que acudieron a la consulta de ginecología sin acompañantes.

Los criterios de exclusión: La presencia de incapacidad mental para responder a los ítems del cuestionario, pacientes fuera del rango de edad establecido o que acudieron acompañadas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El estudio estadístico de las variables presentadas se realizó aplicando el programa estadístico SPSS_STATISTICS versión 20.0 para MAC.

Las variables categóricas se expresaron mediante porcentajes. Las diferencias entre variables categóricas se evaluaron mediante la prueba de Chi-cuadrado. Las variables continuas se expresaron mediante media y desviación típica. Las diferencias entre medias se valoraron mediante la prueba t Student para comparación de medias. Para analizar los factores de riesgo o variables independientes asociadas a la variable dependiente (respuesta a la pregunta Si/No) se

realizó un análisis mediante regresión logística binaria con el método introducir. Se estableció el nivel de significación estadística en un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizaron un total de 207 encuestas. En cuanto a la respuesta a la pregunta ¿Alguna vez se ha mirado sus genitales con un espejo por curiosidad? observamos que un 48,8% de las mujeres encuestadas contestaron “No” a la pregunta.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

La edad media de las participantes fue de 44,8 años con una edad comprendida entre 19 y 86 años. Tras dividir los datos por subgrupos de edades los resultados son los siguientes: 19-30 años 22,7%, 31-40 años 22,2%, 41-50 años 19,3%, 51-60 años 19,8% y más de 60 años 15,9%. Existieron diferencias significativas en la media de edad entre los grupos en función de si respondieron sí o no a la pregunta ¿Alguna vez se ha mirado sus genitales con un espejo por curiosidad? De manera que a mayor edad menor número de pacientes contestaron ‘si’. De hecho, al dividir la edad en rangos se pudo ver como a medida que aumenta la misma, el porcentaje de mujeres que presentan desconocimiento de sus genitales se incrementa. Dicho

Tabla 1: Características de las pacientes en función de su respuesta a la pregunta ¿Se ha mirado usted alguna vez los genitales?

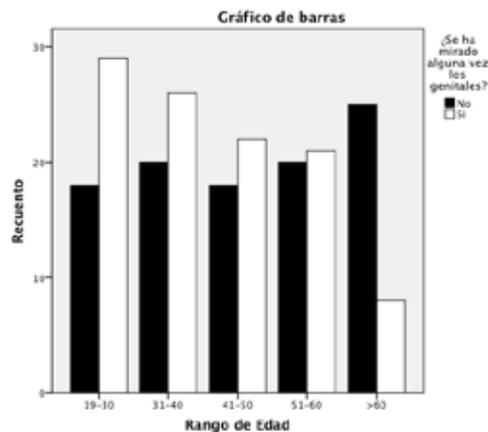
	Total N=207	Respuesta		p
		Si N=106 (51,2%)	No N=101 (48,8%)	
Edad (media,rango,SD)	44,83 (19-86) (14,8)	41,09 (19-75) (12,8)	48,75 (23-86) (15,8)	0,000
Edad rangos (n, %)				0,014
19-30	47 (22,7)	29 (61,7)	18 (38,3)	
31-40	46 (22,2)	26 (56,5)	20 (43,5)	
41-50	40 (19,3)	22 (55,0)	18 (45,0)	
51-60	41 (19,8)	21 (51,2)	20 (48,8)	
>60	33 (15,9)	8 (24,2)	25 (75,6)	
Nivel de Formación (n, %)				0,010
<EGB	27 (13,0)	11 (40,1)	16 (59,3)	
EGB	68 (32,9)	25 (36,8)	43 (63,2)	
Bachiller	38 (18,4)	25 (65,8)	13 (34,2)	
FP	45 (21,7)	26 (57,8)	19 (42,2)	
Universitario	19 (9,2)	19 (65,5)	10 (34,5)	

(SD: desviación típica, %: porcentaje, EGB: Educación General Básica, FP: Formación Profesional)

Gráfica 1: Respuesta a la pregunta ¿Alguna vez se ha mirado sus genitales con un espejo por curiosidad?



Gráfica 2: Rangos de edad y respuesta a la pregunta ¿Alguna vez se ha mirado sus genitales con un espejo por curiosidad?



porcentaje es mayor en el grupo de mujeres con una edad superior a 60 años. Con respecto al nivel de formación, encontramos que 13,0% de las participantes no habían completado los estudios de EGB, 32,9% habían finalizado el EGB, 18,4% Bachiller, 21,7% FP y un 14,0% eran universitarias. Al analizar la respuesta a la pregunta ¿Alguna vez se has mirado los genitales? asociándolo al nivel de estudios, se pudo ver como las pacientes con mayor formación respondían más veces de manera afirmativa, siendo esta diferencia significativa. En la tabla 1 se resumen y comparan las características analizadas entre grupos según la respuesta a la pregunta ¿Alguna vez se ha mirado sus genitales con un espejo por curiosidad?

ESTUDIO DE REGRESIÓN

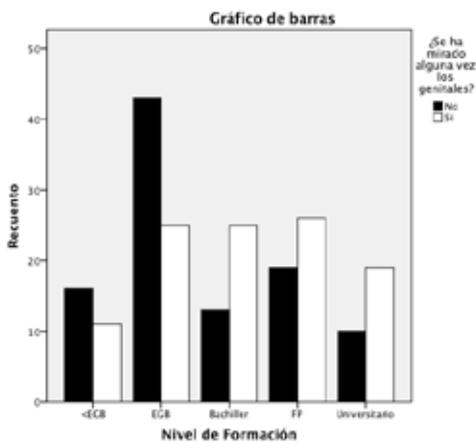
Para conocer si existía realmente asociación entre la respuesta a la pregunta formulada y las variables estudiadas, se realizó un análisis mediante regresión logística para ajustar el cálculo con los factores de confusión. Como variables independientes se incluyeron la edad y el nivel de formación. La variable nivel de formación se agrupó de manera que el cálculo se hizo separando el nivel de estudios entre señoras que no terminaron la EGB y señoras con EGB o superior. Se pudo observar como al combinar ambas variables, únicamente la edad presentó una asociación significativa, de manera que a menor edad mayor número de respuestas afirmativas.

DISCUSIÓN

La educación para la sexualidad está integrada dentro de los derechos sexuales de las personas. En este trabajo constatamos, que el 48,8% de las participantes presentaron un desconocimiento de aspectos tan básicos en la educación sexual, como es la anatomía de los genitales externos. Este hecho está en consonancia con lo publicado en el año 2011 en el consenso de Educación con bases científicas¹⁸, donde se hace una llamada de atención ante la deficiencia en la educación sexual. Siendo esta una asignatura pendiente en muchos países. Por otro lado, una salud sexual satisfactoria tiene un gran impacto sobre la calidad de vida de las personas. Davison¹⁹, en un trabajo publicado en el año 2009 concluye que la insatisfacción sexual repercute negativamente en la calidad de vida y el bienestar de las mujeres de cualquier edad. Especialmente en mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.

En nuestro estudio observamos como a medida que se incrementa la edad, el desconocimiento de los genitales es superior, principalmente en mujeres por encima de los 60 años (75,6% vs 24,2%). Y de forma similar, ocurre a medida que el nivel de formación es inferior. Aquellas participantes que tenían un nivel de estudios igual o inferior a la educación primaria presentaron un porcentaje superior de desconocimiento de su anatomía femenina (<EGB: no 59,3% vs si 40,1%. EGB: 63,3% vs 36,8%). Sin embargo, no podemos obviar que un 38,3% y un 43,5% de las mujeres pertenecientes a los grupos de edad de 19-30 años y de 31-40 años no conocen sus genitales externos

Gráfica 3: Nivel de formación y respuesta a la pregunta ¿Alguna vez se ha mirado sus genitales con un espejo por curiosidad?



y de forma similar ocurre en las participantes con un nivel de estudios superior como es el caso del 34,5% de las universitarias. Múltiples son los trabajos que demuestran, que la prevalencia de las disfunciones sexuales aumenta después del periodo de la menopausia. Los cambios fisiológicos y los síntomas propios de esta etapa, como son la disminución de estrógenos, la sequedad vaginal, la disminución de la lubricación entre otros, contribuyen a la aparición dichos problemas, relacionados con el deseo sexual, excitación, orgasmo y dolor². Shifren³ en el año 2008 publicó tras estudiar más de 31.000 mujeres una prevalencia de problemas sexuales de un 44,2% y estos aumentaban con la edad: 27,2% (edad de 18 a 44 años), 44,6% (edad de 45 a 64 años) y 80,1% (edad de 65 años o más). Worsley⁴ en el año 2017 publica que la prevalencia del deseo sexual bajo en mujeres de 40-64 años de un 32,2%. En los datos de la encuesta con respecto a los síntomas relacionados con el síndrome genitourinario de la menopausia, publicado por Parish⁵ en el año 2013 encuentran una prevalencia de cerca del 50%. La encuesta Europea de Epidemiología vulvovaginal publicada en el año 2018 por Palacios⁶, informó que más del 90% de las mujeres postmenopáusicas que asistían a una consulta de ginecología tenían síntomas relacionados con la atrofia vulvovaginal. Pero, a pesar del impacto negativo secundario a los cambios físicos descritos anteriormente, existe evidencia de la asociación a las disfunciones sexuales en la mujer menopáusica, de otros factores no biológicos, como los factores psicológicos, interpersonales, socioculturales y educacionales⁷⁻¹³. Por este motivo, el consejo sexual y la educación sexual forma parte importante del tratamiento de estas patologías. Varios son los estudios que han registrado la mejora de la función sexual de las mujeres menopáusicas tras la inclusión en programas de educación, como el publicado

por Smith en 2008¹⁴, Nazarpour y colaboradores en el año 2016 y en el 2017^{15,16}, entre otros²⁰⁻²³. Este hecho tiene una gran repercusión, puesto que se podría afirmar, que la educación para la salud sexual a cualquier edad va a tener un impacto positivo sobre la calidad de vida de las personas.

CONCLUSIÓN

Demostremos la falta de conocimiento por parte de las mujeres de aspectos tan básicos en su educación sexual como es la anatomía femenina independientemente de la edad y del nivel cultural. Por tanto, este trabajo pretende ser motivo de reflexión para los profesionales implicados en la educación sexual de la población. Mejorar la educación sexual, entre otros aspectos, normalizando la sexualidad y acercando el conocimiento de la anatomía femenina a las mujeres, tendrá un impacto positivo sobre la salud y satisfacción sexual en etapas tan importantes de la vida como es el periodo del climaterio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Orientaciones técnicas internacionales sobre educación sexual. Un enfoque basado en la evidencia. UNESCO 2018. ISBN de UNESCO:978- 92-3-3000926
2. Simon JA, Davis SR, Althof SE, Chedraui P, Clayton AH, Kingsberg SA, Nappi RE, Parish SJ, Wolfman W. Sexual well-being after menopause: An International Menopause Society White Paper. *Climateric* 2018;10:1-13.
3. Shifren JL, Monz BU, Russo PA, Segreti A, Johannes CB. Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 2008;112:970-8.
4. Worsley R, Bell RU, Gartoulla P, Davis SR. Prevalence and predictors of low sexual desire, sexually related personal distress, and hypoactive sexual desire dysfunction in a community-based sample of midlife women. *J Sex Med* 2017;14:675-86.
5. Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, et al. Impact of vulvovaginal health on postmenopausal women: a review of surveys on symptoms of vulvovaginal atrophy. *Int J Womens Health* 2013;5:437-47.
6. Palacios S, Nappi RE, Bruyniks N, Particco M, Panay N. EVES Study Investigators. The European Vulvovaginal Epidemiological Survey (EVES): prevalence, symptoms and impact of vulvovaginal atrophy of menopause. *Climateric* 2018;21:286-91.
7. Hayes R, Dennerstein L. The impact of aging on sexual function and sexual dysfunction in women:

- a review of population based studies. *J Sex Med* 2005;2:317-30.
8. Hawton K, Gath D, Day A. Sexual function in a community sample of middle aged women with partners: effects of age, marital, socioeconomic, psychiatric, gynecological, and menopausal factors. *Arch Sex Behav* 1994;23:375-95.
 9. Kingsberg SA, Rezaee RL. Hypoactive sexual desire in women. *Menopause* 2013;20:1284-300.
 10. Azita T, Seyedeh TM, Zohreh M, Annoshirvan K, Safoura T. Effect of counseling on sexual function and behavior in postmenopausal women and their spouses: a randomized, controlled trial (RCT) study. *Menopause Rev* 2017;16:99-103.
 11. Ayers B, Forshaw M, Humter MS. The Impact of attitudes towards the menopause on women's symptom experience: A systematic review. *Maturitas* 2010;65:28-36
 12. Hall L, Callister LC, Berry JA, Matsumura G. Meanings of menopause: cultural influences on perception and management of menopause. *J. Holist Nurs* 2017;25:106-118.
 13. Ghazanfarpour M, Kayiani M, Abdolabian S. The relationship between women's and menopausal symptoms among postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2015;31:860-865.
 14. Smith WF, Beadle K, Shuster EJ. The impact of a group psychoeducational appointment on women with sexual dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:697.e1-697.e7.
 15. Nazarpour S, Simbar M, Ramezani TF, Alavi MH. The impact of a sexual enhancement program on the sexual function of postmenopausal women. *Climateric*. 2016;19:506-511.
 16. Nazarpour S, Simbar M, Ramezani TF, Alavi MH. Effects of Sex Education and Kegel Exercises on the Sexual function of Postmenopausal Women: A Randomized Clinical Trial. *J Sex Med*. 2017;14:959-967.
 17. Yanikkerem E, Koltan SO, Tamav AG, Dikavak S. Relationship between women's attitude towards menopause and quality of life. *Climateric* 2012;15:552-5562.
 18. Educación para la sexualidad con bases científicas. Documento de consenso Madrid. Recomendaciones de un grupo internacional de expertos. 2011.
 19. Davison SL, Bell RJ, LaChina M, Holden SL, Davis SR. The relationship between self-reported sexual satisfaction and general well being in women. *J. Sex Med* 2009;6:2690-7.
 20. Cooper J. Examining factors that influence a woman's search for information about menopause using the socio-ecological model of health promotion. *Maturitas* 2018; 116:73-78.
 21. Moshki M, Mohammaadzadeh F, Dehnoalian A. The effectiveness of a group-based educational program on the self-efficacy and self-acceptance of menopausal women: A randomized controlled trial. *J. Women Aging* 2018;30:310-325.
 22. Babri N, Yohanv N, et al. The effects of menopausal health training for spouses on women's quality of life during menopause transitional period. *Menopause* 2016;23:183-188.
 23. Rindner L, Strömme G, Nordeman L, et al. Reducing menopausal symptoms for women during the menopause transition using group education in a primary health care setting- a randomized controlled trial. *Maturitas*;2017;98:14-19.

Intrarosa®

6,5mg Óvulos PRASTERONA

INNOVACIÓN
ATROFIA VAGINAL

Primer tratamiento local que genera intracelularmente andrógenos y estrógenos ⁽¹⁻⁶⁾



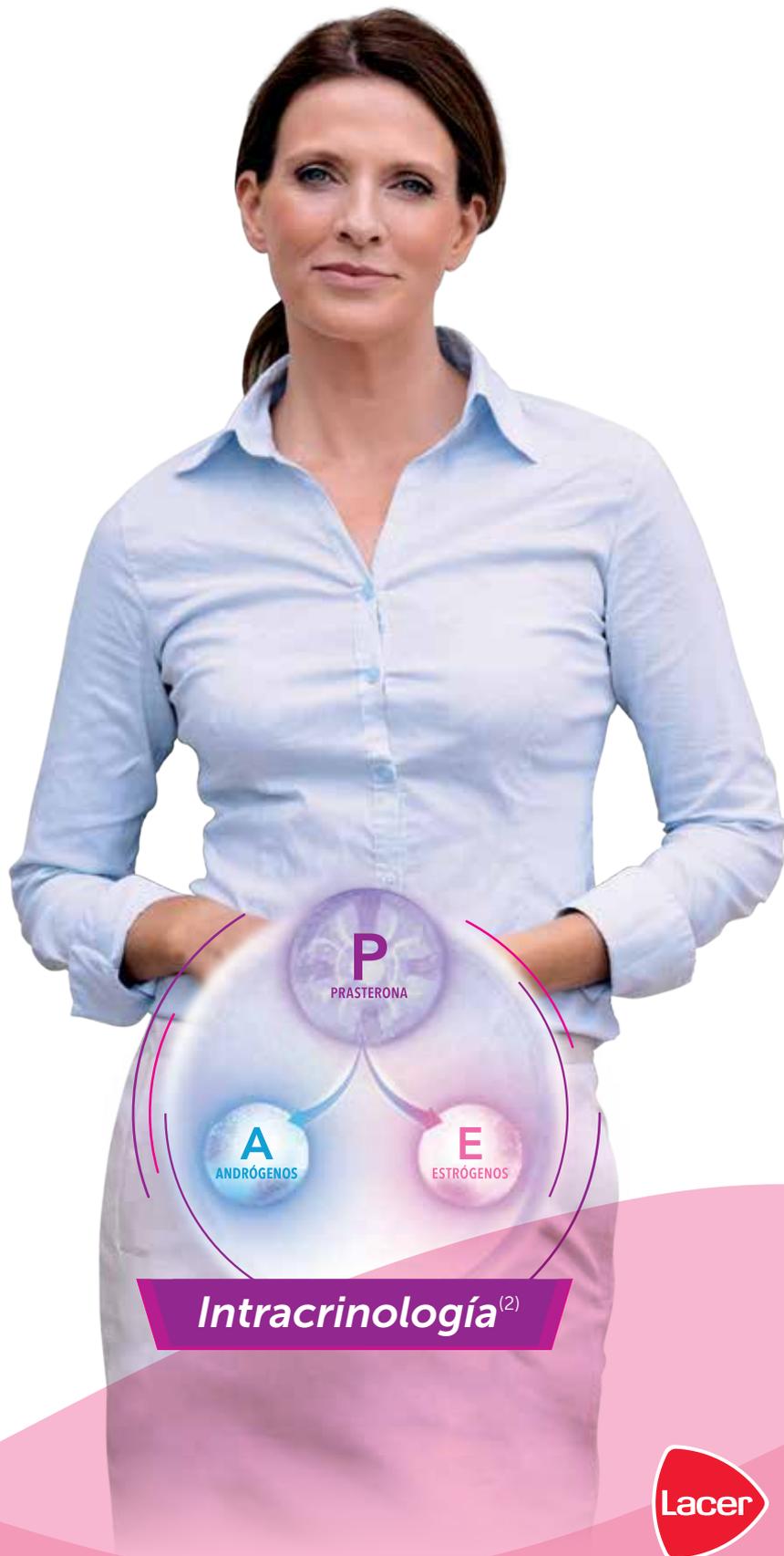
Mejora la sintomatología ^(7,8,9)

No causa elevación de estrógenos

por encima de los niveles normales postmenopáusicos ⁽¹⁰⁾

Mejora la función sexual

en mujeres postmenopáusicas con atrofia vulvovaginal ⁽¹¹⁾



Intracrinología ⁽²⁾

LACER, S.A.
SARDENYA, 350
E-08025 BARCELONA
www.lacer.es



Artículo Original

Calidad de vida de las pacientes intervenidas quirúrgicamente de endometriosis infiltrativa profunda

Quality of life of patients surgically treated for deep infiltrative endometriosis

Muñoz E, Spagnolo E, López A Garcia R, Salas P, y Hernández A

Ginecología y Obstetricia Hospital Universitario La Paz Unidad de Endometriosis

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la Calidad de Vida de las pacientes que han sido intervenidas quirúrgicamente de Endometriosis Infiltrativa Profunda en el Hospital Universitario La Paz durante los años 2010 a 2017. También se va a estudiar la Calidad de Vida en relación con el grado de extensión de la enfermedad o la técnica quirúrgica que se ha llevado a cabo.

Diseño del estudio: Estudio observacional de tipo transversal en el que se ha intentado contactar con un total de 160 pacientes para evaluar la Calidad de Vida utilizando el cuestionario validado SF-12v2, mediante el cual vamos a poder proporcionar un perfil del estado de salud. Finalmente, se ha obtenido una tasa de participación del 70% (n=112).

Resultados: Se han observado peores resultados medios, tanto físicos como mentales, comparados con los de la media poblacional sana en el cuestionario SF-12v2 en mujeres intervenidas quirúrgicamente Endometriosis Infiltrativa Profunda. La cirugía radical preservando fertilidad (útero y ovarios) parece que ofrece mejor

Calidad de Vida física y mental en comparación con aquellas a las que no conservan útero y/o ovarios, sin observarse relación estadísticamente significativa. No existen diferencias significativas en cuanto a la técnica utilizada en resecciones intestinales. El compartimento posterior pélvico es el más frecuentemente afectado, sin embargo, se han obtenido diferencias estadísticamente significativas de peor Vitalidad (VT) en aquellas pacientes con afectación del compartimento lateral.

Conclusiones: La cirugía de la Endometriosis Infiltrativa Profunda tiene un impacto negativo en el bienestar de la mujer, así como unas secuelas y complicaciones importantes. La cirugía mínimamente invasiva con preservación de la fertilidad ha ofrecido resultados positivos en la Calidad de Vida sin alcanzar niveles óptimos de salud respecto a aquellas pacientes sometidas a histerectomía más doble anexectomía. Sería necesario y recomendable prestar más atención a la evaluación de la Calidad de Vida de estas pacientes como un parámetro más en el seguimiento en consulta, y realizar cuestionarios de Calidad de Vida antes y después de la cirugía. Además, es importante la elección del tratamiento adecuado en función de sus necesidades, edad e impacto que pueda causar la menopausia precoz en su bienestar personal, siendo radicales sobre los focos de endometriosis preservando útero y anejos siempre que sea factible. La castración quirúrgica en estas pacientes se relaciona con peor Calidad de Vida.

Palabras clave: Endometriosis infiltrativa profunda. Tipo de Cirugía. Calidad de Vida.

CORRESPONDENCIA:

Muñoz E

Ginecología y Obstetricia
Hospital Universitario La Paz
Unidad de Endometriosis

ABSTRACT

Aim: The main aim is to assess the Quality of Life in patients who have undergone surgery because of Deeply Infiltrating Endometriosis at La Paz University Hospital from year 2010 to 2017. Moreover, it is going to be studied the Quality of Life in our study population in relation to the degree of damage caused by the disease or the surgical technique has been carried out.

Study design: This is an observational cross-sectional study in which 160 women were requested to participate in order to assess their Quality of Life using the SF-12v2 questionnaire whereby we are going to be able to provide a profile of the health status. Eventually, our present study has had a participation rate of 70% (n=112).

Results: There have been acquired worse mean scores, both physical and mental, than the national average in the SF-12v2 questionnaire in women who undergo surgical interventions for Deeply Infiltrating Endometriosis. Radical surgery preserving fertility (uterus and ovaries), seems to improve physical and mental health in comparison with those who have no uterus and/or ovaries, with no statistically significant improvement. There are no significant differences in the technique used in bowel resection. The posterior compartment is the most frequently affected, however, statistically significant differences of worse Vitality (VT) have been procured in those women with lateral compartment involvement.

Conclusions: Deep Infiltrating Endometriosis has a negative impact on women welfare as well as some important sequelae and complications. Minimally invasive surgery with preservation of fertility has offered positive results in Quality of Life without achieving optimal health levels comparing them with those patients that undergoes hysterectomy and double adnexectomy. It would be necessary to pay more attention to the evaluation of the Quality of Life as a parameter in the follow-up and performing Quality of Life questionnaires before and after surgery to all patients. In addition, it is important to choose the appropriate treatment according to their needs, age and the impact of early menopause on their well-being, being radical on the foci of endometriosis but preserving the uterus and ovaries whenever possible. Surgical castration in these patients is related to poorer Quality of Life.

Key words: Deeply infiltrating endometriosis. Type of Surgery. Quality of life.

INTRODUCCIÓN

Una de las enfermedades ginecológicas crónicas y benignas más frecuentes que afectan a mujeres en edad fértil es la endometriosis (Donnez, 2017), en la que el tejido procedente de la cavidad uterina, con intensa irrigación e inervación, se implanta en localizaciones diversas dando lugar a adherencias con áreas de fibrosis y lesiones en órganos como por ejemplo el intestino o la vejiga (Halis, 2010; De la Fuente, 2011). Actualmente, se han admitido únicamente tres tipos de endometriosis que pueden coexistir en la pelvis de la mujer: ovárica, peritoneal y, por último, Endometriosis Infiltrativa Profunda (EP) (De la Fuente, 2011; Donnez, 2017). Definimos EP como aquella que prolifera en profundidad invadiendo más de 5 mm la pared de estructuras y órganos adyacentes y a distancia, observándose en esa invasión glándulas y estroma además de fibrosis (Bazot, 2017).

La prevalencia de la endometriosis actual es del 2-10%, y de este porcentaje hasta un 20% presentan EP (Mabrouk, 2011; Wullschleger, 2015). Se ha observado un pico de incidencia entre las edades de 30 y 40 años, apareciendo con más frecuencia en mujeres con mayor aporte estrogénico (De la Fuente, 2011). De las teorías planteadas, la hipótesis descrita por Sampson en 1921 acerca de la menstruación retrógrada es la más aceptada y explicaría la disposición de las lesiones en el peritoneo siendo el compartimento posterior el más frecuentemente afectado (ligamentos uterosacros, retrocérvix y fondo de saco de Douglas), causando aquí mayor dolor y reduciendo la Calidad de Vida (CV) de las pacientes afectadas (Brosens, 2013; De la Fuente, 2011; Vercellini, 2009).

Los síntomas clásicos de la endometriosis son el dolor pélvico y la dismenorrea, encontrándose hasta en el 30% y 50% respectivamente, la dispareunia, y en último lugar la disquecia y disuria (De la Fuente, 2011; Halis, 2010). Los trastornos menstruales en cuanto a la cantidad, duración y frecuencia suelen darse habitualmente (20-25%), y la esterilidad e infertilidad son un factor común en estas mujeres pudiendo alcanzar hasta el 30% (De la Fuente, 2011). Además, las alteraciones del estado de ánimo depresivo y/o trastornos de ansiedad o depresión se dan en un 60% de las pacientes con endometriosis, es por ello necesaria la psicoterapia como un pilar fundamental en la recuperación física y mental de estas pacientes (Halis, 2010).

Cualquier mujer con clínica sugestiva de endometriosis requiere una exploración clínica y pruebas complementarias adicionales encaminadas a instaurar

un tratamiento adecuado a su grado de extensión (Bazot, 2017), utilizando la ecografía como primera aproximación diagnóstica, complementada con la resonancia magnética ya que es más sensible y específica de cara a la cirugía (Melado, 2007). En la elección del tratamiento médico o quirúrgico, se tienen en cuenta diversos factores como son la severidad de la clínica, la edad, la extensión y la localización de las lesiones, la respuesta anterior a medicamentos y el deseo genésico de la paciente (De la Fuente, 2011; Hidaka, 2012). Con frecuencia el tratamiento farmacológico hormonal suele ser el de inicio, siendo no efectivo ya que los implantes de EP están formados por gran componente fibroso, causando efectos secundarios inaceptables para mujeres en edad fértil (Dubernard, 2008; Hidaka, 2012). Se recurre a la cirugía en los casos de EP más avanzados, aquellos que producen obstrucciones intestinales graves o estenosis ureterales causantes de hidronefrosis, en crecimientos progresivos de las lesiones o en pacientes con escasa respuesta tratamientos previos, entre otras situaciones (Halis, 2010; Melado, 2007).

La Calidad de Vida (CV) se define como la percepción individual del valor que se le asigna a la duración de la vida influida por enfermedades, deficiencias, lesiones, tratamientos, etc. (Monteagudo, 2011). La complicación que más limita a las pacientes afectadas por EP es la cronicación y recurrencia de sus síntomas, perjudicando su capacidad laboral, la vida familiar e incluso la vida social de la persona (Halis, 2010; Sepulcri, 2008). Por tanto, está indicado tratar quirúrgicamente a todas aquellas pacientes cuyos síntomas les supongan una reducción en su CV, valorando detenidamente cada situación individual (Seracchioli, 2007). Esto no resulta fácil ya que la clasificación del dolor o de cómo la enfermedad perjudica en la CV de la paciente se ve limitada por varias razones: la tendencia al dolor crónico, la extensión fuera del aparato reproductor femenino, la dificultad para comparar el tratamiento frente a placebo, el conocimiento parcial de los mecanismos del dolor, y por último, los diferentes instrumentos de medida utilizados en el análisis de la CV de las pacientes (Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine, 2014).

La evaluación de la CV es compleja y puede ser analizada de forma objetiva o subjetiva. Este trabajo se centrará en la medición de la CV subjetiva centrada en valorar el grado de satisfacción personal. Para lograrlo, se han diseñado diversas escalas y cuestionarios, sencillos y rápidos, que permitan extrapolar unos resultados fiables, encontrándose entre los más utilizados son el Quality of Well-Being Scale, el 15-D, el EuroQol-5D (EQ-5D)

o el cuestionario SF-36 (o su versión reducida SF-12), siendo estos dos últimos validados para su uso en España (Herdman, 2001; Schmidt, 2012). En 2001 se creó un cuestionario específico para mujeres diagnosticadas de endometriosis denominado Endometriosis Health Profile (EHP-30), que se divide en dos partes que constan de 30 y 23 ítems cada una (Khong, 2010). La mayoría de los estudios en los que se analiza la CV de mujeres con endometriosis no han utilizado el cuestionario EHP-30, apareciendo únicamente desde su creación hasta 2010, en diez artículos (Khong, 2010).

La endometriosis es una enfermedad ginecológica benigna con un comportamiento y evolución variable en las pacientes, incluso teniendo el mismo tipo y grado de enfermedad. Es por ello por lo que existe un retraso diagnóstico causando grandes costes económicos y repercusiones en la CV de estas pacientes. En general, la EP suele cursar con intenso dolor no estando correlacionado con la gravedad de la enfermedad.

La CV y su medición es cada vez más relevante para poder determinar la salud física, social y mental de las pacientes, y con el objetivo de analizar los procedimientos médicos realizados (Herdman, 2001). Al igual que otras enfermedades crónicas, tiene gran trascendencia a nivel social, físico y psíquico de las pacientes y su entorno. Hoy en día existen aún carencias en el estudio de las repercusiones de esta enfermedad a todos los niveles que conforman la CV de las pacientes.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo

Existen diferencias en la CV de las pacientes intervenidas por EP con respecto a una población de referencia. Determinadas características fisiopatológicas de la enfermedad podrían establecer diferencias en la CV postquirúrgica, tales como el grado de extensión de la enfermedad, pudiendo afectar a los compartimentos anterior, lateral o posterior. Asimismo, el tipo de cirugía realizada podría determinar diferencias en la CV de las pacientes.

Objetivos

El objetivo principal de este estudio será evaluar la CV de las pacientes que han sido intervenidas quirúrgicamente de EP en el Hospital Universitario La Paz durante los años 2010 a 2017 mediante un cuestionario validado (SF-12v2), considerándose remisión completa de la enfermedad y con un tiempo mínimo de seis meses tras la intervención quirúrgica.

En cuanto a los objetivos secundarios, se explorará la asociación existente entre la CV percibida por las pacientes y las variables que hacen referencia al grado de extensión de la enfermedad, así como las características de la intervención quirúrgica realizada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

El diseño del estudio es observacional, descriptivo de tipo transversal en el que se contará con un total de 160 pacientes que han sido intervenidas quirúrgicamente de EP durante los años 2010 a 2017 en el Hospital Universitario La Paz (HULP). Se ha realizado durante los meses de octubre de 2017 hasta mayo de 2018.

Población de estudio

Todas las pacientes incluidas son mayores de 18 y menores de 50 años, diagnosticadas de EP mediante técnicas de imagen (ecografía transvaginal y resonancia magnética) intervenidas quirúrgicamente de esta patología en el HULP y posterior confirmación histológica y de aquellas de las que se dispone de número de historia clínica, así como de número telefónico para que sea posible el contacto.

No se han incluido en el estudio aquellas pacientes con biopsia negativa para endometriosis y aquellas de las que no se disponía de número de historia clínica o nombre de la paciente para realizar la búsqueda de información necesaria. No ha sido calculado el tamaño muestral, únicamente se ha determinado el número de pacientes participantes según los años descritos.

Fuente y recogida de datos

La información recogida se obtuvo a través de las bases de datos informáticas y mediante el historial clínico archivado en el HULP. El cuestionario de CV SF-12v2 ha sido respondido vía telefónica desde los despachos del HULP, previa lectura de la Hoja de Información al paciente y aprobación del Consentimiento Informado.

Variables

Las variables cuantitativas utilizadas en nuestro estudio son las siguientes:

- Edad de las pacientes.
- Fecha en la que se realizó la cirugía.
- Tiempo transcurrido desde la intervención quirúrgica hasta la contestación al cuestionario de CV.
- Número de gestaciones, partos y abortos.
- Puntuación de cada uno de las dimensiones y Componentes Sumatorio del cuestionario de CV SF-12v2.

En cuanto a las variables cualitativas del estudio:

- La existencia o no de antecedentes médicos concomitantes (ansiedad crónica, síndrome ansioso-depresivo, depresión, trastorno depresivo mayor, trastorno adaptativo, trastorno adaptativo mixto, fibromialgia, síndrome miofascial, dolor pélvico crónico, esterilidad, síndrome de ovario poliquístico, enfermedades autoinmunes, miomatosis uterina, enfermedad de Crohn o VIH).
- La existencia o no de reintervenciones. No se han incluido dentro de este apartado las laparoscopias diagnósticas o para toma de biopsias.
- El abordaje quirúrgico mediante laparoscopia o laparotomía.
- Si se ha llevado a cabo histerectomía, anexectomía, quistectomía, salpinguectomía, resección de nódulos, ileostomía, cistectomía, ureterolisis o reimplantación ureteral.
- La existencia de complicaciones intraoperatorias y postoperatorias, clasificadas en infecciones (abscesos y peritonitis), fístulas rectovaginales, lesiones ureterales, atonía vesical, hemorragias (hematoma de la pared y rectorragia), dehiscencia de la anastomosis (apertura de sigma, dehiscencia cúpula vaginal, fuga anastomótica y perforación uterina) y fiebre (intraoperatoria y postoperatoria).

Con relación al grado de extensión de la enfermedad, se ha clasificado la EP según la afectación de los compartimentos.

- Anterior (vejiga, uretra y plica vesicouterina).
- Posterior (fondo de saco de Douglas, ligamentos uterosacros, torus uterino o zona de unión a nivel retrocervical de los ligamentos uterosacros, tabique rectovaginal, recto, sigma y fosas pararectales).
- Lateral (uréteres, nervio ciático, parametrios, vasos iliacos y ligamentos redondos).

En el presente estudio se han valorado distintas opciones a la hora de elegir un instrumento capaz de medir las principales dimensiones de la CV de las mujeres afectadas, llegando a la conclusión de la necesidad de un cuestionario con un tiempo de cumplimentación reducido, utilizado en estudios similares y adecuado para su administración vía telefónica. Aunque el cuestionario específico para esta enfermedad, EHP-30 fuese una buena opción en primer lugar, no se han obtenido valores de referencia para nuestra población y existen pocos estudios publicados en el que utilicen este instrumento, y los que lo utilizan, ha sido de forma longitudinal en el tiempo con una contestación previa a la cirugía que servía de grupo control (Hera-Lazaro, 2016). Por tanto,

vistas las limitaciones de las partíamos en nuestro estudio, se ha elegido el cuestionario de CV SF-12v2, cuyo tiempo de cumplimentación es reducido.

En estudios similares, como el realizado por Dubernard et al. en el que se analizó la mejora de la CV en pacientes con EP afectando al compartimento posterior, se utilizaron cuestionarios de CV extensos como el SF-36 (Dubernard, 2008). En nuestro trabajo, el cuestionario SF-12v2 es la versión reducida del Cuestionario de Salud SF-36 (Alonso, 1995), en concreto la versión 2 desarrollada en 2002, siendo la adaptación realizada para España por Alonso y cols. (Alonso, 2002). Se ha introducido una única variación en relación con el tiempo, ya que consideraba las preguntas en un plazo de cuatro semanas, y nuestro cuestionario se realiza, en algunos casos, años después de la cirugía. El tiempo de cumplimentación de nuestro cuestionario incluido en el Anexo 1 es menor de 2 minutos (Vilagut, 2008). Mediante este instrumento vamos a poder proporcionar un perfil del estado de salud tanto de personas sanas como enfermas (Schmidt, 2012).

El cuestionario SF-12v2 es uno de los más utilizados para evaluar la CV ya que resume ocho dimensiones de la CV en las descritas a continuación, y a su vez se obtienen dos Componentes Sumatorios calculados a partir de estas dimensiones ocho dimensiones de salud, un sumatorio físico (SPC) y otro mental (SMC) (Monteagudo, 2011).

- La función física (PF), construida a partir de las preguntas de mínimos y moderados esfuerzos.
- La función social (SF), construida a partir de la última pregunta referente a las dificultades sociales.
- El rol físico (RP), en base a dos preguntas que incluyen el grado en que la salud física interfiere en el trabajo y otras actividades cotidianas.
- El rol emocional (RE), a partir de dos preguntas que relacionan el estado anímico con el trabajo y las actividades.
- La salud mental (MH), basado en dos preguntas sobre el grado de tristeza y desánimo.
- La vitalidad (VT), utilizando una pregunta sobre el grado de energía.
- El dolor corporal (BP), en base al grado de dolor físico actual.
- La salud general (GH), englobando una valoración personal de la salud.

Procedimiento

El cuestionario SF-12v2 combina dos tipos de formato de respuesta, dicotómica (sí/no) y tipo Likert de 3, 5 y 6 niveles posibles de respuesta. Todas las escalas se convierten en una puntuación de 0 a 100, donde la mayor

puntuación se interpreta como mejor estado de salud, esto hace posible representar un porcentaje de los valores obtenidos entre los antes citados (Ware, 1995).

$$\text{Escala transformada} = \left[\frac{\text{Puntuación actual} - \text{Puntuación mínima posible}}{\text{Rango de puntuación posible}} \right] \times 100$$

Figura 1. Transformación de la puntuación de las escalas (Ware, 1995).

Para hacer posible la interpretación de las escalas y sumatorios de los que consta el cuestionario, se ha de estandarizar y dar puntuación de acuerdo con los algoritmos seleccionados para cada uno de los ocho ítems de los que componen el cuestionario. (Ware, 1995).

La CV se ha medido mediante el instrumento SF-12v2 y las puntuaciones se calcularon basadas en normas establecidas siguiendo el método específico, que en nuestro caso son la media y la desviación estándar de la población de Cataluña para mujeres según edades, tal y como se muestra en el Anexo 2 (Schmidt, 2012). Las medias para mujeres de 35 a 44 años del SPC se encuentran en torno a 51,6 (8,1) y 49,3 (9,5) para el SMC (Schmidt, 2012).

La magnitud de las diferencias que obtenemos entre la puntuación de nuestro estudio y la comparada con el valor de referencia esperado nos va a aportar información acerca de la desviación, diferencias en torno a un 0.2 han sido consideradas como pequeñas, las de 0.5 como moderadas y las de 0.8 como grandes (De Graaff, 2013).

Análisis estadístico

En primer lugar, se ha llevado a cabo un análisis descriptivo de cada una de las variables incluidas en el estudio, empleando test estadísticos convencionales, a los que posteriormente se hará referencia, en función del tipo de variable. Para las variables cuantitativas se han expresado en términos de media y desviación estándar. Para las variables cualitativas se expresará en frecuencia y porcentaje.

Para explorar la relación entre la CV con las variables fisiopatológicas y quirúrgicas recogidas en el estudio, se llevó a cabo un ANOVA de un factor para las diferentes dimensiones de la CV y las variables principales histerectomía, doble anexectomía y resección preservando fertilidad. En cada uno de los ANOVAs se realizó la comprobación de los supuestos de normalidad y de igualdad de varianzas (Test de Levene). Además, para analizar la asociación entre las diferentes dimensiones de calidad de vida se llevó a cabo un análisis correlacional de Pearson entre las distintas dimensiones que la conforman.

Para todos los test nombrados anteriormente p inferior a 0.05 se ha considerado como estadísticamente

significativa. Todos los análisis se han realizado con el programa estadístico asistido por ordenador. El análisis estadístico se ha llevado a cabo mediante el programa informático SPSS versión 23.0.

No se comprobó estadísticamente las puntuaciones obtenidas en CV de nuestra muestra con las de la población de referencia por tratarse de muestras difícilmente comparables desde el punto de vista epidemiológico. No obstante, en la discusión del presente trabajo se referencian los valores hallados en contraposición con los de la población de referencia.

Aspectos éticos

Este Trabajo de Fin de Grado fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación del Hospital Universitario La Paz el 26 de enero de 2018, con código PI-3030, y todas las mujeres incluidas en el proyecto han aprobado el Consentimiento Informado para su participación en el estudio.

RESULTADOS

Pacientes

Se ha contado en un principio con un total de 160 pacientes intervenidas durante los años 2010 al 2017, de las cuales una de ellas ha rechazado el consentimiento para participar, no ha sido posible encontrar historial clínico o parte quirúrgico de tres de ellas, y de 44 no se ha obtenido contestación telefónica para el cuestionario SF-12v2 utilizado después de un mínimo de tres llamadas. Se ha obtenido una tasa de participación del 70%, estando compuesta la muestra del estudio por 112 pacientes.

La mayoría de las pacientes incluidas en el estudio se encuentran en edad fértil, con un rango de edades entre 20 y 48 años, siendo la edad media de $35,5 \pm 5,98$ años, y todas ellas presentaron clínica sugestiva de endometriosis (dolor pélvico crónico, dismenorrea, dispareunia, disquicia o disuria).

Del total de las 112 mujeres participantes, 16 mujeres fueron intervenidas quirúrgicamente durante el año 2010, 6 en el 2011, 6 en el 2012, 13 en el 2013, 16 en el 2014, 24 en el 2015, 16 en el 2016 y 15 en el 2017. Ha transcurrido una media de 3 años entre la intervención quirúrgica y la contestación del cuestionario. El 55,4% de las mujeres son nulíparas, y del 44,6% de las gestantes el 29,17% han presentado abortos. El 97,3% de las cirugías se llevó a cabo mediante laparoscopia, siendo únicamente un 2,7%

mediante laparotomía.

Los resultados descriptivos detallados de cada una de las variables recogidas se detallan en el Anexo 3. En cuanto a la técnica quirúrgica, a menos de la mitad de las pacientes se les practicó histerectomía (46,4%) y al 37,5% se les ha realizado doble anexectomía o castración quirúrgica, ya sea en la intervención actual o en anteriores si se le ha reintervenido. Otras variables estudiadas en nuestra muestra han sido la quistectomía ovárica y salpinguectomía. En cuanto a afectación urológica, la cistectomía parcial, la ureterolisis y la resección ureteral se han dado con menos frecuencia en la población estudiada. Los porcentajes se muestran en la Figura 2.

Se les reseccó nódulos a aproximadamente el 80% de las pacientes, de las cuales en un pequeño porcentaje afectaban al íleon y a la vagina, siendo el 57% restante correspondiente a otras localizaciones como fondo de saco de Douglas, ligamentos uterosacros, torus uterino, tabique rectovaginal, etc. Aquellas pacientes que presentaron resección intestinal (recto, sigma o recto-sigma), la técnica más empleada fue la resección segmentaria, seguida de skinning y discoide. El 25% de las resecciones intestinales segmentarias precisaron ileostomía. Los porcentajes se muestran en la Figura 3.

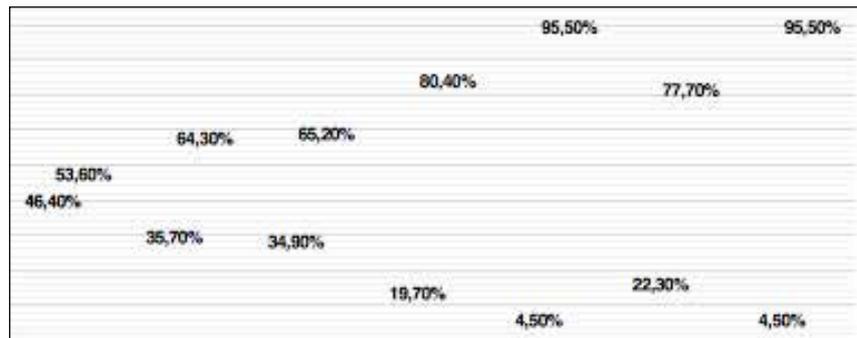


Figura 2: Porcentaje de las variables en la población estudiada (n=112). HT: Histerectomía. DA: Doble Anexectomía. QST: Quistectomía. SLP: Salpinguectomía. CT: Cistectomía Parcial. URL: Ureterolisis. RU: Reimplantación Ureteral.

Según la clasificación de las lesiones en los tres compartimentos de la pelvis femenina, el compartimento anterior pudo verse afectado en 10 (8,9%) mujeres, el lateral en 92 (82,1%) de ellas, siendo el compartimento posterior el que se encuentra con más frecuencia involucrado, en 107 (94,5%) mujeres. Los datos expresados en porcentajes según los compartimentos afectados se muestran en la Figura 4.

Conrelaciónalascomplicacionesintraypostoperatorias, de las 112 mujeres incluidas en el estudio, 82 de ellas

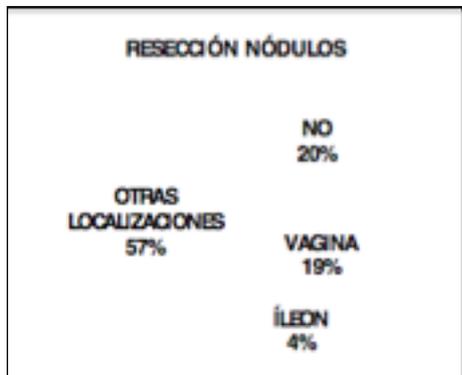


Figura 3: Izquierda: Porcentaje de localizaciones en las que se ha resecado nódulos de EP. Resecciones en otras localizaciones (57%) corresponden a vejiga, íretra, plica vesicouterina, fondo de saco de Douglas, ligamentos uterosacros, torus uterino, tabique resctovajinal, uréter, nervios ciáticos, parametrios, vasos iliacos o ligamentos redondos. Derecha: Porcentaje de los tipos de resecciones intestinales. Del 35,7% de las resecciones segmentarias, el 25% de las mujeres fueron portadoras de ileostomía.

29,2									
	45,2	42,2		41,2		23,4	31,2		
			31,3					38,3	10,7
79,7									7,9
	54,5	62,5		64,1	63,5	59,3			
			45,8				29,7	46,4	38,5

Figura 4: Media y desviación estándar de las ocho dimensiones de salud y Componentes Sumatorio Físico y Mental del cuestionario SF-12v2 obtenidos en el estudio. DE: Desviación estándar. PR: Physical Function. RP: Role Physical. RE: Role emotion. GH: General Health. BP: Bodily Pain. MH: Mental Health. VT: Vitality. SF: Social Functioning. SPC: Standardized Physical Component. SMC: Standardized Mental Component.

(73,2%) no presentaron complicaciones, y las 30 (26,8%) restantes, en 6 (5,4%) se dieron infecciones y en otras 6 (5,4%) lesiones ureterales; también se observaron hematomas de la pared y rectorragias en 5 (4,5%); atonía vesical y fistulas rectovaginales ambas en 4 (3,6%) pacientes; por último, dehiscencia de anastomosis en 3 (2,7%) mujeres y fiebre en 2 mujeres (1,8%).

Cuestionario SF-12v2

Las medias y desviaciones estándar de las ocho dimensiones de salud y los Componentes Sumatorios obtenidas a partir del cuestionario SF-12v2 se muestran en la Figura 4. Las puntuaciones medias generales de los ocho ítems del cuestionario de CV SF-12v2 y de los Componentes Sumatorio Físico y Mental variaron entre la puntuación mínima de 29,7 correspondiente a la SF y la máxima de 79,7 a la PF. Las Desviaciones Estándar (DE) fueron altas de forma generalizada. En cuanto a los dos componentes sumatorios, el SPC obtuvo una media de 46,39 (10,71) y el SMC una media de 38,54 (7,90).

Se han observado correlaciones entre las ocho dimensiones y los Componentes Sumatorios del cuestionario de CV SF-12v2. Existe una correlación fuerte positiva siendo el caso de las dimensiones PF-RP, PF-BP, RP-RE, RP-BP, y GH-BP. Por el contrario, existe correlación fuerte negativa entre el RP-SF, y entre el BP-SF. Existe a su vez correlación positiva entre el SPC con PF, RP, GH y BP; y correlación fuerte positiva entre el SMC con RE.

Resultados analíticos de las variables principales

Las puntuaciones medias correspondientes al análisis de las tres variables principales se encuentran representados en la Figura 5. En cuanto a la construcción de la población clasificada según las tres variables principales encontramos un primer grupo en el que se dividen según preserven o no útero (independientemente de la afectación ovárica), un segundo grupo que divide a nuestra población en mujeres que preservan o no ambos ovarios (independientemente si conservan o no el útero) y un tercer grupo en el que se ha considerado a la mujer que preserve fertilidad aquella que mantiene intactos tanto útero como ovarios (sin incluirse aquellas pacientes que no conserven alguno de estos órganos).

Se han observado mejores resultados físicos de las mujeres que preservan útero en comparación con mujeres histerectomizadas. A su vez, se ha obtenido resultados superiores a nivel físico en mujeres con preservación de ambos ovarios en comparación con aquellas con doble anexectomía.

En cuanto a los resultados de salud mental, fueron similares en mujeres con o sin útero, y en mujeres con o sin ambos ovarios (en torno a una puntuación media de 38). Las resecciones quirúrgicas con preservación de la fertilidad (útero y ovarios) se ha apreciado mejor puntuación tanto física como mental con respecto a las que no conservan alguno de estos órganos. Ninguno de los resultados ha demostrado significación estadística.

Se describen las puntuaciones para cada una de las dimensiones del cuestionario SF-12v2 y de los Componentes Sumatorios en el Anexo 4.

45,63	47,06	45,53	46,87	47,4	45,42
38,05	38,96	38,87	38,35	39,13	37,96

Figura 5: Resultados Componentes Sumatorios Físico y Mental en mujeres con histerectomía, doble anexectomía y resección de nódulos preservando fertilidad. No se han obtenido resultados estadísticamente significativos ($p > 0,05$).

Resultados analíticos de las variables secundarias

Se llevó a cabo una correlación lineal de Pearson con las variables cuantitativas de edad y años transcurridos desde la cirugía. Se contempló que la edad de las mujeres sigue una correlación lineal negativa con el componente físico y mental, a mayor edad peor es su CV física y mental percibida, sin ser una correlación significativa. Lo contrario ocurre con el tiempo tras la intervención quirúrgica, a medida que aumentan los años, la CV física y mental percibida por las pacientes es mayor, existiendo una correlación débilmente positiva.

Los resultados de las variables cualitativas (antecedentes concomitantes, reintervención, abordaje quirúrgico, resección intestinal, quistectomía y ureterolisis) se muestran detallados en la Tabla 2. En primer lugar, se ha analizado la asociación entre la CV de aquellas pacientes con antecedentes médicos concomitantes frente a las que no presentaban ninguno de ellos, obteniéndose mejores resultados tanto físicos como mentales en las mujeres con antecedentes. Además, se ha comparado la CV de las pacientes con reintervenciones previas por EP frente a las que no han tenido, valorando peor salud física las que presentaban reintervenciones, y mejor salud mental. Además, se han comparado los tres tipos de resección intestinal obteniendo mejores resultados físicos en resecciones segmentarias y discoides con una media en torno a 48, seguidas de resecciones tipo skinning con una media de 45,81. Las pacientes a las que se les realizó ureterolisis han obtenido resultados similares físicos

y mentales con respecto a las que no se les practicó ureterolisis. Los resultados descritos no alcanzan la significación estadística, a excepción de las pacientes con quistectomía bilateral en las que se han obtenido mejores resultados en términos GH con respecto a quistectomías unilaterales 55,26 (31,81) frente a 31,25 (32,31), siendo estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

Por último, se ha analizado la relación entre los compartimentos afectados y las dimensiones de CV cuyos resultados se exponen en el Anexo 5. Tanto el compartimento anterior como el posterior no muestran resultados significativos. Las mujeres con afectación de los compartimentos laterales perciben peor salud física y mental, sin que exista asociación significativa. Sin embargo, estas pacientes con afectación del compartimento lateral sí que han obtenido peores resultados estadísticamente significativos en la dimensión de Vitalidad (VT) siendo 56,09 (31,13) de media en comparación con las mujeres cuyo compartimento lateral no está dañado, cuya media es de 74 (27,60).

DISCUSIÓN

A lo largo de los años se ha intentado investigar acerca de la CV de las pacientes con EP avanzada y de qué manera influyen las intervenciones quirúrgicas en el desarrollo de todos los ámbitos de la CV, como puede ser las relaciones interpersonales, el trabajo, las relaciones sexuales, el cuidado personal o las actividades diarias, entre muchos otros.

En el presente estudio, se ha obtenido una tasa de participación del 70% considerándose elevada ya que la tasa de participación en otros estudios similares solo alcanza un 40%, como es el realizado por Wullschleger et al. (Wullschleger, 2015). La edad media de las pacientes diagnosticadas de endometriosis profunda resulta $35,46 \pm 5,98$ años, siendo muy similar en comparación con la literatura (Mabrouk, 2011).

Se ha querido comparar los resultados obtenidos de CV a partir de nuestro cuestionario de CV SF-12v2 con los valores de referencia basados en la población general de Cataluña en 2012 (Smichdt, 2012). Se han utilizado estas puntuaciones de referencia ya que no existen valores estandarizados para este cuestionario en mujeres con endometriosis y porque no se dispone de una comparación previa de las mismas pacientes antes de la cirugía. De tal forma que esta comparación ha sido en base a unas medias poblacionales de personas sanas con respecto a personas diagnosticadas e intervenidas de una enfermedad crónica. Esto va a facilitar la comprensión del grado de deterioro de estas pacientes, atribuido a la enfermedad en sí o a las secuelas de la cirugía.

Se ha observado que en seis de las ocho dimensiones de nuestro cuestionario SF-12v2 se han obtenido puntuaciones superiores a las de la población de referencia, con diferencias de gran magnitud ($> 0,8$), siendo únicamente la dimensión de GH y la de SF los inferiores a estos valores medios (Schmidt, 2012). En cuanto a los SPC y SMC, se han obtenido puntuaciones inferiores a la media de la población general. Cabe destacar el alto valor de las Desviaciones Estándar (DE) lo que explicaría no ser un índice representativo en estos casos. Las DE en la población de referencia se sitúan entre 8.1 y 9.9, datos similares a las DE que hemos obtenido nosotros en los componentes sumarios, y siendo esas dos últimas medias las más fiables. Los resultados se muestran a continuación en la Tabla 3.

Las mujeres a las que se les ha practicado cirugías radicales preservando fertilidad obtienen mejores resultados físicos y mentales que aquellas que no la preservan, sin obtener significación estadística entre los dos grupos. Sí se ha demostrado en estudios llevados a cabo por Hidaka et al. y Garry et al. que existe una mejoría de todas las dimensiones de salud utilizadas en los cuestionarios SF-36 y SF-12 respectivamente al practicarse resecciones radicales mediante laparoscopia preservando útero y anejos (Hidaka, 2012), excepto en el componente mental, que mejoró, pero no de forma significativa (Garry, 2000). Además, se ha relacionado con una menor tasa de recaídas, un aumento del período libre de enfermedad y ha demostrado reducir la dismenorrea en comparación con técnicas no invasivas (Hidaka, 2012).

Se debe prestar especial atención a la castración quirúrgica llevada a cabo mediante doble anexectomía ya que, como se ha observado en nuestro estudio, las pacientes cuyos ovarios no son preservados puntúan peor su salud física en relación con mujeres que los preservan, sin obtenerse resultados significativos. También se ha visto que en pacientes con quistectomía bilateral de nuestra población de estudio puntúan mejor salud física (50,44 de media) con respecto a las mujeres con doble anexectomía (45,53 de media), dato que apoya nuestra hipótesis de partida. Con relación a esto, una revisión bibliográfica realizada por Rizk et al. puso de manifiesto la alta tasa de recurrencia (62%) de la enfermedad y de sus síntomas en las mujeres cuyos ovarios son conservados y en histerectomías en las que no se eliminan por completo los implantes en el peritoneo (Rizk, 2014).

El dilema surge entre preservación o no de los ovarios, donde han tenerse en cuenta factores como son la edad, los deseos genésicos y la sintomatología que cause la enfermedad. La edad juega un papel importante en la decisión de llevar a cabo castraciones quirúrgicas ya que la supresión de los niveles hormonales en mujeres de 48

años (edad máxima de nuestra población de estudio), no causan el mismo impacto en cuanto a CV y complicaciones se refiere, que en mujeres de 20 años cuyos efectos secundarios van a ser similares a los de la provocación de una menopausia precoz, aumentando el riesgo de mortalidad por causas cardiovasculares, fracturas, cáncer colorrectal y empeorando su CV (Coccia, 2011).

Teniendo todos estos factores en cuenta, ya que el tratamiento estándar en endometriosis ovárica es la cirugía, se tiende a realizar quistectomías ováricas en mujeres jóvenes en las que la anexectomía bilateral y la consiguiente supresión hormonal precoz pueda causar grandes efectos secundarios, dejando la castración quirúrgica para pacientes de edad más avanzada. Hay que prestar especial atención a quistes ováricos de gran tamaño, bilaterales o recurrentes ya que pueden causar daños en la reserva ovárica y hasta en un 3% de las pacientes una menopausia precoz (Roman, 2018).

En cuanto a la histerectomía, se han obtenido mejores resultados, tanto físicos como mentales, en mujeres cuyo útero estaba preservado en comparación con aquellas a las que se les ha practicado histerectomía. Se ha de comentar que en la gran mayoría de los estudios llevados a cabo se centran en la fertilidad y deseos genésicos de la mujer en relación con la preservación ovárica y no tanto con la uterina. Existe una idea clara, la fertilidad (considerando útero y ovarios) en una mujer joven no es un precio a pagar a la hora de mejorar la clínica, ya que se produce una destrucción irreversible de los órganos reproductivos femeninos anulando completamente sus deseos genésicos (Roman, 2018).

La mayoría de los estudios realizados evalúan la CV en mujeres con afectación del compartimento posterior por EP, más concretamente aquella que afecta al recto y al sigma. Tanto en el trabajo de Seracchioli et al., como en el de Mabrouk et al. y el más reciente llevado a cabo por Riiskjaer et al. concluyen observando una mejora en todos los componentes de CV del cuestionario SF-36 y en términos de dolor, siendo la disquecia el parámetro con mejores resultados seguido de la dismenorrea y el dolor intermenstrual (Mabrouk, 2011; Riiskjaer, 2018; Seracchioli, 2007). Se recomienda, por tanto, la resección intestinal de cualquier tipo en EP que no responde a tratamientos médicos, sin establecer claras diferencias en cuanto al tipo de resección ya que no se han obtenido diferencias significativas en la literatura (Mabrouk, 2011; Riiskjaer, 2018). Nuestro estudio no ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto técnica de resección intestinal que cause un menor impacto en la CV de las pacientes tratadas, aunque la tendencia es a una mejoría en las resecciones intestinales segmentarias.

En otros estudios, como el realizado en la Universidad de Berna, investigaron acerca de las repercusiones a

nivel laboral llegando a alcanzar estos problemas una prevalencia de hasta un 61,6% en las mujeres antes de la cirugía, reduciéndose a un 27,5% después (Wullschleger, 2015).

Conviene también mencionar las principales limitaciones de nuestro trabajo. En primer lugar, la limitación potencial de este estudio ha sido la imposibilidad para haber llevado a cabo el cuestionario SF-12v2 para evaluar la CV previo a la intervención quirúrgica y así poder ser capaces de demostrar la relación causal entre nuestras variantes, para ello serían necesarios estudios longitudinales con seguimiento en el tiempo. Ha de comentarse a su vez, la imposibilidad de comparar las medias obtenidas en nuestro estudio con los resultados estándar en poblaciones de mujeres con endometriosis para el cuestionario SF-12v2. En segundo lugar, hay que destacar que la forma de administración del cuestionario, en este caso vía telefónica, puede sesgar los resultados. Esto fue estudiado en un trabajo realizado en Gerona en el que comparaba la administración mediante la encuesta autoaplicada y la telefónica, aunque finalmente no mostró diferencias significativas entre ambos métodos (Schmidt, 2012). Por último, el cuestionario de CV no se ha contestado en un mismo momento tras la cirugía de la paciente, sino que se ha llevado a cabo tras años o escasos meses por lo que podría sesgar la CV percibida por las pacientes.

En contraposición, se ha de remarcar que a pesar de no haber obtenido significación estadística, los resultados mostrados apuntan en la dirección correcta con respecto a lo publicado en la literatura. Con estudios prospectivos y tamaños muestrales mayores se podría llegar a demostrar resultados estadísticamente significativos.

CONCLUSIONES

La CV es un parámetro mensurable mediante cuestionarios validados en pacientes intervenidas quirúrgicamente de EP. Los datos del presente estudio sugieren que las puntuaciones para la CV física y mental de las pacientes intervenidas quirúrgicamente de EP son menores que los valores de referencia poblacionales en personas sanas sin diagnóstico de endometriosis.

No se han hallado diferencias en cuanto a CV al comparar la preservación de la fertilidad (útero y ovarios) en la cirugía, si bien los resultados hallados sugieren una mejor CV tras la cirugía conservadora que no alcanzó significación estadística. Igualmente, las pacientes con quistectomías bilaterales valoraron mejor su CV con respecto a la doble anexectomía sin alcanzar estas diferencias significación estadística. No se han obtenido resultados significativos entre las diferentes técnicas de resección intestinal. Las mujeres con afectación del componente lateral presentaron peores resultados en la

percepción de CV, concretamente en la dimensión de Vitalidad (VT), respecto a aquellas sin afectación de dicho componente.

Sería necesario atender a la CV de las pacientes con EP como un parámetro más en su seguimiento y elección del tratamiento adecuado en función de sus necesidades, su edad y el impacto que cause la menopausia precoz y la infertilidad en su bienestar personal. También serían indispensables nuevos métodos para la evaluación del bienestar adecuados a esta enfermedad que permitiesen llevar a cabo estudios con tamaños muestrales más amplios y establecer relaciones que permitan prever comportamientos en la CV de la mujer en función del grado de extensión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alonso, J., Prieto, L., Antó, J. M. (1995). La versión española del SF-36 Health Survey: un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Medicina Clínica*, 104(20), pp. 771-776.
2. Alonso, J. (2002) Cuestionario de salud SF-12v2 (España) – 4 semanas. Disponible en: www.bibliopro.org/buscar/533/cuestionario-de-salud-sf-12v2-espana-4-semanas [Consultado 27-2-2018]
3. Bazot, M. y Daraï, E. (2017). Diagnosis of deep endometriosis: clinical examination, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and other techniques. *Fertility and Sterility*, 108(6), pp. 886-894.
4. Brosens, I., Puttermans, P. y Benagiano, G. (2013). Endometriosis: a life cycle approach?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 209(4), pp.307-316.
5. Coccia, M. E., Rizzello, F., Mariani, G., Bulletti, C., Palagiano, A. y Scarselli, G. (2011). Ovarian surgery for bilateral endometriomas influences age at menopause. *Human Reproduction*, 26(11), pp. 3000-3007.
6. De Graaff, A. A., D'Hooghe, T. M., Dunselman, G. A. J., Dirksen, C. D., Hummelshoj, L., Simoens, S. et al. (2013). The significant effect of endometriosis on physical, mental and social wellbeing results from an international cross-sectional survey. *Human Reproduction*, 28(10), pp. 2677-2685.
7. De la Fuente, P. y Ordás, J. (2011) "Endometriosis". En: J. A. Usandizaga y P. de la Fuente, eds. *Obstetricia y Ginecología*, Vol. 2. 4ª ed. Madrid: Marbán, pp. 1012-1033.
8. Hera-Lazaro, C., Muñoz-González, J., Oliver, R., Vellido-Cotelo, R., Díez-Álvarez, A., Muñoz-Hernando, L., Álvarez-Conejo, C. y

- Jiménez-López, J. (2016). Radical Surgery for Endometriosis: Analysis of Quality of Life and Surgical Procedure. *Clinical Medicine Insights: Women's Health*, 9, pp. 7-11.
9. Donnez, O. y Roman, H. (2017). Choosing the right surgical technique for Deep endometriosis: shaving, disc excision, or bowel resection?. *Fertility and Sterility*, 108(6), pp. 931-942.
 10. Dubernard, G., Rouzier, R., David-Montefiore, E., Bazot, M. y Darai, E. (2008). Use of SF-36 questionnaire to predict quality-of-life improvement after laparoscopic colorectal resection for endometriosis. *Human Reproduction*, 23(4), pp. 846-851.
 11. Garry, R., Clayton, R. y Hawe, J. (2000). The effect of endometriosis and its radical laparoscopic excision on quality of life indicators. *BJOG*, 107(1), pp. 44-54.
 12. Halis, G., Mechsner, S. y D. Ebert, A. (2010). The Diagnosis and Treatment of Deep Infiltrating Endometriosis. *Deutsches Ärzteblatt International*, 107(25), pp. 446-456.
 13. Herdman, M., Badia, X. y Berra, S. (2001). El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. *Atención primaria*, 28(6), pp. 425-429.
 14. Hidaka, T., Nakashima, A., Hashimoto, Y. y Saito, S. (2012). Effects of laparoscopic radical surgery for deep endometriosis on endometriosis-related pelvic pain. *Minimally Invasive Therapy*, 21(5), pp. 355-361.
 15. Khong, S. V., Lam, A. y Luscombe, G. (2010). Is the 30-item Endometriosis Health Profile (EHP) suitable as a self-report health status instrument for clinical trials? *Fertility and Sterility*, 94(5), pp. 1928-1932.
 16. Mabrouk, M., Montanari, G., Guerrini, M., Villa, G., Solfrini, S., Vicenzi, C. et al. (2011). Does laparoscopic management of deep infiltrating endometriosis improve quality of life? A prospective study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 9(9), pp. 1-7.
 17. Melado, L., Hernández, A., Gómez-Patiño, J. A., Fernández-Cuadrado, J. y Ordás, J. (2007). Endometriosis infiltrativa profunda. *Progresos de Obstetricia y Ginecología*, 50(10), pp. 609-614.
 18. Monteagudo, O., Hernando, L. y Palomar, J. A. (2011). Normas poblacionales de referencia de la versión española del SF-12V2 para la región de Murcia. *Gaceta Sanitaria*, 25(1), pp. 50-61.
 19. Riiskjaer, M., Forman, A., Kesmodel, U. S., Andersen, L. M., Ljungmann, K. y Seyer-Hansen, M. (2018). Pelvic Pain and Quality of Life Before and After Laparoscopic Bowel Resection for Rectosigmoid Endometriosis: A Prospective, Observational Study. *Diseases of the Colon and Rectum*, 61(2): pp. 221-229.
 20. Rizk, B., Fischer, A. S., Lotfy, H. A., Turki, R., Zahed, H., A., Malik, R. et al. (2014). Recurrence of endometriosis after hysterectomy. *Facts Views Vis Obgyn*, 6(4), pp. 21-227.
 21. Roman, H. (2018). Endometriosis surgery and preservation of fertility, what surgeons should know. *Journal of Visceral Surgery*. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2018.03.002> [Consultado 23-5-2018]
 22. Schmidt, S., Vilagut, G., Garin, O., Cunillera, O., Tresserras, R., Brugulat, P. et al. (2012). Normas de referencia para el Cuestionario de Salud SF-12 versión 2 basadas en población general de Cataluña. *Medicina Clínica*, 139(14), pp. 613-625.
 23. Sepulcri, R. y Amaral, V. (2008). Depressive symptoms, anxiety, and quality of life in women with pelvic endometriosis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, 142(1), pp. 53-56.
 24. Seracchioli, R., Poggioli, G., Pierangeli, F., Manuzzi, L., Gualerzi, B., Savelli, L. et al. (2007). Surgical outcome and long-term follow up after laparoscopic rectosigmoid resection in women with deep infiltrating endometriosis. *An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 114(7), pp. 889-895.
 25. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2014). Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertility and Sterility*, 90(3), pp. 260-269.
 26. Vercellini, P., Carmignani, L., Rubino, T., Barbara, G., Abbiati, A. y Fedele, L. (2009). Surgery for Deep Endometriosis: A Pathogenesis-Oriented Approach. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, 68(2), pp. 88-103.
 27. Vilagut, G., Valderas, JM., Ferrer, M., Garin, O., López-García, E. y Alonso, J. (2008). Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF-12 en España: componentes físico y mental. *Medicina Clínica*, 130(19), pp.726-735.
 28. Ware, J., Kosinski, M. y Keller, S. (1995) "SF-12: How to Score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales". 2ª ed. Boston MA: Health Institute, New England Medical Center.
 29. Wullschleger, M. F., Imboden, S., Wanner, J. y Mueller, M. D. (2015). Minimally invasive surgery when treating endometriosis has a positive effect on health and on quality of work life of affected women. *Human Reproduction*, 20(3), pp. 553-557.

ANEXOS**ANEXO 1**

Cuestionario de Calidad de Vida SF-12v2 modificado basado en la versión española del Cuestionario de salud SF-12 adaptada por J. Alonso y cols. (Alonso, 2002)

1. En general, usted diría que **su salud es**:

Excelente	Muy buena	Buena	Regular	Mala
1	2	3	4	5

En cuanto a las **actividades** que usted podría hacer en un día normal, su salud actual, ¿le limita para hacer esas actividades o cosas? Marque con una X la casilla correspondiente.

	1 No, no me limita nada	2 Sí, me limita un poco	3 Sí, me limita mucho
2. Mínimos esfuerzos (vestirse, peinarse, levantarse de la cama, etc.)			
3. Esfuerzos moderados (caminar mas de una hora, subir escaleras, etc.)			

¿Ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o en sus actividades cotidianas **a causa de su salud física/dolor**?

	Sí	No
4. ¿Hace menos cosas de lo que le gustaría?		
5. ¿Ha tenido que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o actividades cotidianas?		

¿Ha tenido alguno de los siguientes problemas en su trabajo o actividades cotidianas **a causa de algún problema emocional** (estar triste, deprimido o nervioso)?

	Sí	No
6. ¿Hace menos cosas de lo que le gustaría por algún problema emocional?		
7. ¿No hizo su trabajo tan cuidadosamente como de costumbre por algún problema emocional?		

8. ¿Hasta qué punto **el dolor** le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
1	2	3	4	5

(Continuación ANEXO 1)

Las preguntas que siguen se refieren a cómo se ha sentido. En cada pregunta responda lo que se parezca más a **cómo se ha sentido usted** durante el tiempo después de la intervención quirúrgica. ¿Cuánto tiempo...

	1 Siempre	2 Casi siempre	3 Muchas veces	4 Algunas veces	5 Sólo alguna vez	6 Nunca
9. ... se sintió calmado y tranquilo?						
10. ... tuvo mucha energía?						
11. ... se sintió desanimado y triste?						

12. ¿Con qué frecuencia la salud física, los problemas emocionales o el dolor le han dificultado sus **actividades sociales** (visitar amigos o familia)?

Nada	Un poco	Regular	Bastante	Mucho
1	2	3	4	5

ANEXO 2

Normas poblacionales de las dimensiones y componentes sumarios del SF-12v2 para mujeres, estratificadas por grupos de edad. Cataluña 2006. (Schmidt, 2012, p. 623)

FF: Función Física. RF: Rol Físico. DC: Dolor Corporal. SG: Salud General. FS: Función Social. RE: Rol Emocional. SM: Salud Mental. VT: Vitalidad. CSF: Componente Salud Físico. CSM: Componente Salud Mental.

ANEXO 3. Análisis descriptivo de las variables utilizadas.

		Frecuencia	Porcentaje
Antecedentes concomitantes	No	83	74,1
	NE	1	0,9
	Si	28	25
Reintervención	No	53	47,3
	NE	1	0,9
	Si	58	51,8
Abordaje quirúrgico	Laparoscopia	109	97,3
	Laparotomía	3	2,7
Histerectomía	No	60	53,6
	Si	52	46,4
Resección preservando fertilidad	No	57	50,9
	Si	55	49,1
Anexectomía	Bilateral	34	30,4
	No	68	60,7
	Unilateral	10	8,9
Quiستectomía	Hilateral	19	17
	No	73	65,2
	Unilateral	20	17,9
Salpingoectomía	Hilateral	15	13,4
	No	90	80,6
	Unilateral	7	6,3

		Frecuencia	Porcentaje
Resección Nódulo	Ileon	5	4,5
	No	22	19,6
	Otras	64	57,1
	Vagina	21	18,8
Cistectomía parcial	No	107	95,5
	Si	5	4,5
Ureterolisis	No	87	77,7
	Si	25	22,3
Reimplantación ureteral	No	107	95,5
	Si	5	4,5
Compartimento anterior	No	102	91,1
	Si	10	8,9
Compartimento medio	No	40	35,7
	Si	72	64,3
Compartimento posterior	No	14	12,5
	Si	98	87,5
Compartimento lateral	No	20	17,9
	Si	92	82,1
Resección Intestinal	Discoide	12	10,7
	No	32	28,6
	Segmentaria	40	35,7
	Skinning	28	25

NE: Datos No Encontrados

ANEXO 4. Análisis de las tres variables principales (histerectomía, doble anexectomía y resección preservando fertilidad) en relación con las ocho dimensiones de salud y componentes sumario del cuestionario de Calidad de Vida SF-12v2.

Media (DE). DE: Desviación Estándar. PF: Physical Function. RP: Role Physical. RE: Role emotional. GH: General Health. BP: Bodily Pain. MH: Mental Health. VT: Vitality. SF: Social Functioning. SPC: Standardized Physical Component. SMC: Standardized Mental Component.

ANEXO 5. Análisis de los compartimentos afectados en relación con las ocho dimensiones de salud y Componentes Sumatorios Físico y Mental del cuestionario SF-12v2.

Media (DE). DE: Desviación Estándar. PR: Physical Function. RP: Role Physical. RE: Role emotional. GH: General Health. BP: Bodily Pain. MH: Mental Health. VT: Vitality. SF: Social Functioning. SPC: Standardized Physical Component. SMC: Standardized Mental Component.



Seguros para cubrir lo que más importa.

Presentamos Ama Vida, la nueva gama de seguros de vida creada por A.M.A., la mutua de los profesionales sanitarios, para asegurar la tranquilidad de las familias de nuestros sanitarios y garantizar una protección a medida acorde con las circunstancias de su profesión.

Un seguro de vida flexible y de amplia cobertura que garantiza la estabilidad económica y el patrimonio de su familia en el caso de que usted no pueda hacerlo.

Nuevos seguros de Vida

www.amavidaseguros.com
913 43 47 01/902 30 30 10

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

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



Ama Vida

Seguros de vida para
profesionales sanitarios

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



Palomacare® gel hidratante y reparador de la mucosa vaginal

6 unidades de 5 ml con cánula

Indicado para:

- **Sequedad vaginal**

Menopausia y perimenopausia

Episiotomía, parto y lactancia

Utilización de anticonceptivos hormonales

En caso de radioterapia y quimioterapia

- **Vaginitis y cervicitis inespecíficas.**

Posología: La aplicación recomendada es de una vez al día o una vez cada dos días, en función de las necesidades.

- No hormonal, sin perfume, sin parabenos, sin alcohol
- Acción lubricante, facilita las relaciones sexuales
- pH=5, ligeramente ácido adaptado a la zona genital interna
- Compatible con la utilización de preservativos



Palomacare® gel vulvar hidratante y reparador de la zona vulvo-perineal

Tubo de 30ml

Indicado para las situaciones que provocan sequedad vaginal y/o irritación en la zona vulvo-perineal

- **Cambios hormonales** en edad fértil (Post-menstruación)
- Protección frente a **agresiones externas** (uso de salvasilip, compresas, depilación íntima...)
- Peri y posmenopausia



Palomacare® espuma sensitiva vulvo-vaginal

Frasco de 150ml

- Acción **hidratante** y **emoliente**
- Fórmula de **alta tolerancia** a base de extractos botánicos (árbol del té...). Enriquecida con betaína y agentes emolientes
- Aplicación **muy agradable** en caso de mucosa sensible
- Contribuye en el **equilibrio de la microbiota vaginal**
- Protege, hidrata, suaviza y regenera la zona genital frente a diversas agresiones que provocan prurito, enrojecimiento, escozor o fenómenos de hipersensibilidad
- Recomendado en caso de **lavados frecuentes**

Artículo Original

Estudio sobre la influencia de la infertilidad subyacente, la estimulación ovárica e inseminación intrauterina en los resultados perinatales

Study on the influence of underlying infertility, ovarian stimulation and intrauterine insemination on perinatal outcomes

Álvarez Villarrubia, S; De la Cuesta Benjumea, R

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

RESUMEN

Objetivos: Analizar si existe asociación entre la estimulación ovárica (EO) con/sin inseminación intrauterina (IIU) y un mayor riesgo de resultados perinatales adversos en embarazos únicos en comparación con embarazos espontáneos en mujeres fértiles, así como estudiar la influencia de la subfertilidad sobre dichos resultados.

Materiales y métodos: Estudio observacional retrospectivo unicéntrico basado en 279 gestaciones únicas del Hospital Universitario Puerta de Hierro entre enero de 2014 y diciembre de 2015. Las pacientes fueron clasificadas en tres grupos: 55 pacientes estériles expuestas (EO e IIU o relaciones programadas), 25 estériles no expuestas y 198 mujeres fértiles como grupo control. Mediante el análisis de regresión logística multivariante se evaluó la existencia de asociaciones estadísticamente significativas ($p < 0.05$).

Resultados: Las pacientes expuestas tuvieron mayor riesgo de malformaciones congénitas con respecto a pacientes estériles no expuestas, RR 4,09 IC95 (0,55-30,57%), y a mujeres fértiles, RR 2,95 IC95 (1,29-6,75%),

con una diferencia del 12% ($p=0.051$) y 10% ($p=0.039$) respectivamente. Además, las pacientes estériles presentaron un riesgo superior de niños con bajo peso al nacer comparado con mujeres fértiles, RR 1,49 IC95 (0,68-3,25%), con una diferencia del 14% entre recién nacidos a término de pacientes estériles no expuestas y de pacientes expuestas ($p=0.060$).

Conclusión: La EO con/sin IIU se asocia con un riesgo significativo de malformaciones congénitas en pacientes expuestas ($p=0.039$) y la infertilidad subyacente con un mayor riesgo de bajo peso en recién nacidos a término de pacientes estériles no expuestas. Ni la exposición ni la subfertilidad aumentaron el riesgo de cesárea, complicaciones obstétricas o prematuridad.

Palabras clave: Inseminación intrauterina, estimulación ovárica, esterilidad, resultados perinatales adversos, complicaciones obstétricas

ABSTRACT

Objectives: To analyze whether the use of ovarian stimulation (OS) with or without intrauterine insemination (IUI) is associated with an increased risk of adverse perinatal outcomes in singletons by comparison with spontaneous pregnancies in fertile women, as well as studying the influence of subfertility on these results.

Methods: Retrospective unicentric observational study based on 279 singleton pregnancies from Hospital Universitario Puerta de Hierro between January 2014 and December 2015. Patients were classified into three groups: 55 infertile exposed women (OS and IUI or programmed intercourse), 25 unexposed infertile women and 198

CORRESPONDENCIA:

Sonia Álvarez Villarrubia
C/ Hermanos Falcó s/n,
Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

fertil women as a control group. Multivariate logistic regression analysis was done to evaluate the existence of statistically association ($p < 0.05$).

Results: Exposed infertile patients had had a higher risk of congenital malformations with respect to unexposed infertile women, RR 4,09 IC95 (0,55-30,57%), and fertile women, RR 2,95 IC95 (1,29-6,75%), with a difference of 12% ($p=0.051$) and 10% ($p=0.039$) respectively. In addition, infertile patients presented a higher risk of children with low birth weight compared to fertile women, RR 1,49 IC95 (0,68-3,25%), with a difference of 14% among full-term newborn of unexposed infertile and exposed patients ($p=0.060$).

Conclusion: The OS with or without IUI is associated with a significant risk of congenital malformations in exposed patients ($p=0.039$) and the underlying infertility is associated with an increased risk of low birth weight in full-term babies of unexposed infertile women. Neither exposure nor subfertility increased the risk of, cesarean, obstetric complications or prematurity.

Keywords: Intrauterine insemination, ovarian stimulation, infertility, adverse pregnancy outcomes, obstetric complications

INTRODUCCIÓN

En los últimos años ha aumentado la prevalencia del empleo de técnicas de reproducción asistida (TRA), que incluyen la fecundación in vitro (FIV) con o sin inyección intracitoplasmática de espermatozoide (ICSI) o con ovocitos de donante, la transferencia de embriones y la inseminación artificial intrauterina (IIU) con o sin estimulación ovárica (EO), en pacientes con deseo gestacional que presentan problemas de fertilidad (Allen et al., 2006).

Actualmente, nacen entre 1-4% niños mediante TRA en los países desarrollados (Ricciarelli y Fernández-Shaw, 2017). Según el último informe disponible de la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) y el Instituto Nacional de Estadística (INE), el porcentaje de recién nacidos gracias a las TRA supuso aproximadamente el 7,06% de los nacimientos en España en 2015 (INE 2015; SEF 2015).

A pesar de que la mayoría de los embarazos logrados con TRA presentan resultados satisfactorios ha existido una preocupación creciente sobre el impacto y las posibles complicaciones obstétricas y perinatales derivadas del tratamiento de la fertilidad mediante dichas técnicas. Generalmente las gestaciones múltiples, como consecuencia de la superovulación o las TRA, presentan

un mayor riesgo de complicaciones durante el embarazo en comparación con los embarazos únicos (Yilmaz et al., 2018). Sin embargo, en la literatura existen numerosos estudios que reflejan un incremento de resultados perinatales y obstétricos adversos, tales como bajo peso al nacer, parto prematuro, malformaciones congénitas, mortalidad perinatal, parto por cesárea, placenta previa, abruptio o preeclampsia, también en gestaciones únicas mediante el empleo de técnicas invasivas, como es la FIV con o sin ICSI, en comparación con concepciones espontáneas (Paulson, 2017).

Por otro lado, la IIU, con o sin estimulación ovárica, es una técnica muy empleada debido a su sencillez, menor coste y ser menos invasiva con respecto a las otras técnicas (Yilmaz et al., 2018). De acuerdo con la información proporcionada por la SEF y el INE, las gestaciones mediante IIU representaron el 1,08% de los nacimientos en España en 2015 (INE 2015; SEF 2015). No obstante, no hay suficiente conocimiento disponible sobre los efectos que produce en el embarazo y además existe controversia sobre los riesgos maternos y perinatales que representa.

Según los pocos estudios disponibles hasta el momento, hay una mayor incidencia de resultados perinatales adversos específicos tales como riesgo de bajo peso al nacer (Gaudoin et al., 2003; Turkgeldi et al., 2016), malformaciones congénitas (Farhi y Fisch, 2007) y parto pretérmino en concepciones obtenidas con IIU y estimulación ovárica en comparación con gestaciones espontáneas en población fértil (Malchau et al., 2014; Messerlian et al., 2015; Yilmaz et al., 2018).

Por otro lado, se está produciendo un aumento de la prevalencia de mujeres subfértiles o con infertilidad subyacente, definida como la incapacidad para concebir tras un año de relaciones sexuales mantenidas sin métodos anticonceptivos (Stanford et al., 2015), que consiguen quedarse embarazadas de forma espontánea sin recibir tratamiento para la esterilidad. A raíz de esto, se ha observado en varios estudios que las mujeres estériles no tratadas presentan un mayor riesgo de complicaciones obstétricas y perinatales con respecto a pacientes sin datos de esterilidad (Allen et al., 2006; Turkgeldi et al., 2016; Paulson, 2017; Yilmaz et al., 2018).

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

De acuerdo con la literatura disponible, parece existir una relación entre la EO con/sin IIU y un mayor riesgo de resultados perinatales adversos en embarazos únicos (bajo peso, prematuridad, cesárea y malformaciones mayores) en comparación con embarazos espontáneos en población fértil. Además, varios estudios sugieren que la

infertilidad subyacente podría influir sobre los resultados obtenidos.

Por tanto, debido al escaso conocimiento y la controversia existente en estudios previos, resulta interesante analizar la posible asociación entre la EO con/sin IUI y la subfertilidad con resultados perinatales adversos, así como valorar la posible existencia de factores intrínsecos (tóxicos, IMC, patología gestacional, etc.) que puedan influir en dichos resultados y compararlos posteriormente con los resultados obtenidos en gestaciones espontáneas en mujeres fértiles y con infertilidad subyacente.

MATERIALES Y MÉTODOS

Fuentes de datos

Tras la aprobación por el comité de bioética del hospital universitario Puerta de Hierro de Majadahonda y el subcomité de la Universidad Autónoma de Madrid se procedió a realizar el estudio. Se llevó a cabo una revisión de las historias clínicas y base de datos de las pacientes seleccionadas en dicho hospital para obtener la cohorte completa y realizar un estudio observacional retrospectivo unicéntrico de naturaleza descriptiva. El consentimiento individual de las pacientes no fue requerido por los comités de ética para la elaboración del trabajo.

Selección de pacientes

Se seleccionaron un total de 363 gestaciones únicas entre enero de 2014 y diciembre de 2015, de los cuales se incluyeron finalmente 278 embarazos, ver Figura 1. Los criterios de inclusión fueron gestaciones únicas en pacientes infértiles tratadas mediante EO e IUI en el servicio de esterilidad de este centro o EO y relaciones programadas que lograron quedarse embarazadas y mujeres con infertilidad subyacente sin tratar que concibieron de forma espontánea. Como grupo control se incluyeron mujeres fértiles con gestaciones únicas, previamente seleccionadas de forma aleatoria dentro de los partos registrados entre 2014 y 2015 en dicho centro. Los datos obtenidos se clasificaron en tres grupos de estudio mutuamente excluyentes y se creó una nueva base de datos para registrar los resultados de los diferentes embarazos. De este modo, el primer grupo estaba formado por 55 pacientes infértiles que recibían EO e IUI o relaciones programadas; el segundo lo constituían 25 mujeres con infertilidad subyacente y embarazo espontáneo; y finalmente el tercero estaba representado por 198 pacientes del grupo control.

Criterios de exclusión

Se excluyeron del estudio las gestaciones gemelares o múltiples (22), los embarazos ectópicos (2), los abortos menores de 22 semanas (17), las pacientes tratadas con

otras TRA o en otro centro (9) y gestaciones con evolución desconocida (6) o falta de información adecuada (29).

Definición de variables

El trabajo incluyó una serie de parámetros maternos considerados inicialmente como factores de confusión: edad materna, índice de masa corporal (IMC), paridad, morbilidad pregestacional y gestacional (diabetes mellitus e hipertensión arterial, principalmente), hábitos tóxicos (tabaco, alcohol), consumo de fármacos durante el embarazo, años de esterilidad y su causa. Las variables analizadas en los resultados fueron la presencia y tipo de malformaciones congénitas mayores clasificadas según la Organización Mundial de la Salud (World Health Organisation, 2016), tipo de parto, peso al nacer, edad gestacional, complicaciones obstétricas (preeclampsia, placenta previa, desprendimiento de placenta y crecimiento intrauterino retardado –CIR-) y mortalidad perinatal.

Análisis estadístico

Las variables recogidas se analizaron como categóricas a excepción de la edad materna y el IMC consideradas ordinales. Para facilitar la interpretación de los resultados se categorizaron de nuevo dichas variables ordinales, permitiendo así analizarlas como categóricas. La estadística descriptiva se realizó mediante la prueba de chi-cuadrado y ANOVA para describir la cohorte estudiada.

Mediante la regresión logística multivariante se intentó determinar la categoría de la variable dependiente a la que pertenecían las pacientes en función de las distintas variables independientes. Los resultados incluyen el ajuste de los datos en función de los factores de confusión detectados a priori en la literatura y los datos disponibles. Se consideraron variables dependientes los resultados adversos perinatales (malformaciones mayores, bajo peso al nacer), el tipo de parto y la preeclampsia. Las variables independientes de las que disponemos son años de esterilidad, IMC, morbilidad pregestacional y gestacional (hipertensión arterial y diabetes mellitus), tóxicos durante el embarazo (tabaquismo), exposición al tratamiento de EO seguida de IUI o relaciones programadas e infertilidad subyacente. Se consideró análisis significativo si $p \leq 0,05$.

El análisis estadístico se realizó utilizando el software estadístico IBM PASW Statistics 17.0.

RESULTADOS

Se analizaron los resultados obtenidos de 278 pacientes que fueron previamente clasificadas en tres grupos: 55 pacientes estériles expuestas (19,8%), 25 pacientes estériles no expuestas (9%) y 198 mujeres fértiles (71,2%). Las características maternas y los resultados perinatales correspondientes a cada grupo se resumieron en la Tabla

1.

La mediana de edad de las pacientes estériles expuestas, no expuestas y del grupo control fue 34, 35 y 33 respectivamente; predominando el rango de 26 y 34 años en las pacientes estériles expuestas y mujeres fértiles. Por el contrario, el rango fue mayor en las mujeres subfértiles que no recibían tratamiento con edades comprendidas entre 35 y 39 años.

Respecto al IMC, fue menor de 30 en la mayoría de las pacientes estudiadas, motivo por el cual se analizaron de nuevo los resultados en función de la mediana obtenida del IMC (IMC 22) y se observó una distribución más homogénea. Por otro lado, en torno al 80- 85% de las pacientes estériles eran primíparas, presentando casi el doble de frecuencia respecto al grupo control que contaba con un 46.5% de mujeres primíparas.

La principal causa de esterilidad fue desconocida con un porcentaje de 47,3% en pacientes expuestas y 56% en las no expuestas, seguida de factores ovulatorios con un 20% y 16% respectivamente. Otras causas menos frecuentes fueron los factores tuboperitoneales y masculinos. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas (p=0.821).

La tasa de malformaciones resultó ser significativamente mayor en las pacientes estériles expuestas con un 16,4% mientras que el porcentaje fue de 5,6% en pacientes fértiles y de 4% en mujeres estériles que concibieron espontáneamente (p=0.021). Las pacientes estériles expuestas presentaron un riesgo de malformaciones superior en comparación con el grupo control y las pacientes estériles no expuestas, con un RR de 2,95 IC95 (1,29- 6,75%) y RR de 4,09 IC95 (0,55-30,57%) respectivamente. Además al agrupar a las pacientes en función de la presencia de esterilidad, se observó un riesgo de malformaciones de 2,25 IC95 (0,99-5,09%) en las pacientes estériles con respecto a las pacientes no estériles.

En la Figura 2 se resumen las principales malformaciones observadas en los distintos grupos, siendo más frecuentes las malformaciones del sistema nervioso y musculoesquelético en pacientes estériles y expuestas, mientras que en la el grupo de estériles no expuestas eran más frecuentes las malformaciones del sistema circulatorio.

En el grupo control las malformaciones más frecuentes fueron del sistema músculoesquelético y aparato urinario.

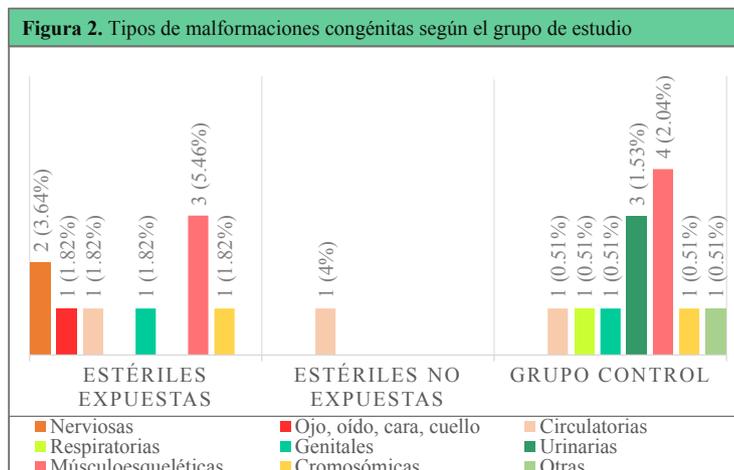
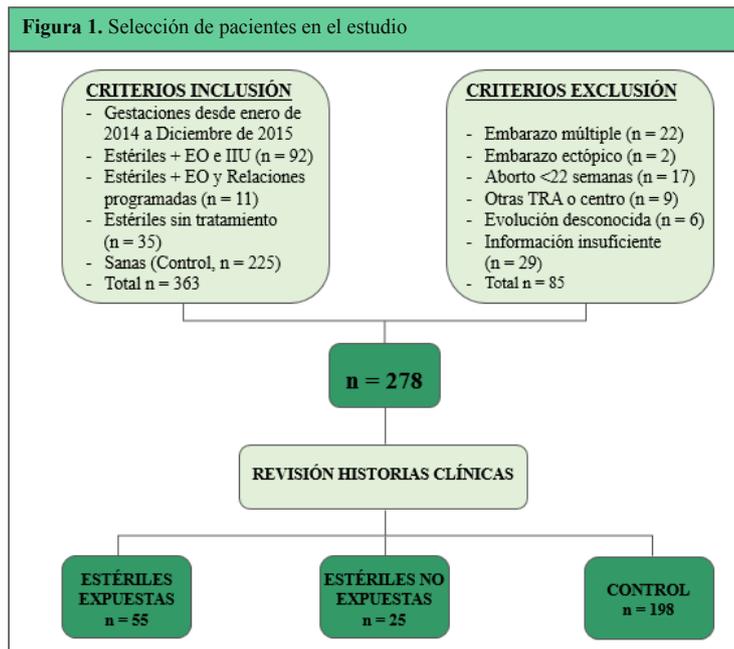
En relación con el peso al nacer fue similar en los tres grupos, coincidiendo con un valor mayor o igual a

Tabla 1. Características maternas y perinatales de la población estudiada

Variables de estudio	Estériles expuestas	Estériles no expuestas	Control	P
Nº pacientes	55	25	198	
Edad (n, %)				
Mediana	34	35	33	0.040
≤25	-	1 (4,0%)	13 (6,6%)	
26-34	31 (56,4%)	7 (28,0%)	111 (56,1%)	
35-39	23 (41,8%)	14 (56,0%)	59 (29,8%)	
≥40	1 (1,8%)	3 (12,0%)	15 (7,6%)	
IMC (n, %)				
<30	52 (94,5%)	22 (88,0%)	184 (92,9%)	0.572
≥30	3 (5,5%)	3 (12,0%)	14 (7,1%)	
Primíparas (n, %)	47 (85,5%)	20 (80,0%)	92 (46,5%)	0.000
Causas esterilidad (n, %)				
Desconocida	26 (47,3%)	14 (56,0%)	-	0.821
Factor ovulatorio	11 (20,0%)	4 (16,0%)	-	
Factor tuboperitoneal	7 (12,7%)	2 (8,0%)	-	
Factor masculino	7 (12,7%)	2 (8,0%)	-	
Otras	4 (7,3%)	3 (12,0%)	-	
Malformaciones (n, %)	9 (16,4%)	1 (4,0%)	11 (5,6%)	0.021
Tipo de parto (n, %)				
Eutócico	34 (61,8%)	11 (44,0%)	130 (65,7%)	0.333
Cesárea	12 (21,8%)	8 (32,0%)	37 (18,7%)	
Instrumental	9 (16,4%)	6 (24,0%)	31 (15,7%)	
Peso al nacer (n, %)				
≥2500g	51 (92,7%)	20 (80,0%)	183 (92,4%)	0.040
1500-2500g	3 (5,5%)	5 (20,0%)	9 (4,5%)	
≤1500g	1 (1,8%)	-	6 (3,1%)	
Edad gestacional (n, %)				
>37 semanas	52 (94,5%)	24 (96,0%)	183 (92,4%)	0.918
32 – 36+6 sem.	2 (3,6%)	1 (4,0%)	10 (5,1%)	
<32 semanas	1 (1,8%)	-	5 (2,5%)	
EG >37 y peso 1500-1499 (n, %)	1 (1,8%)	4 (16,0%)	6 (3,0%)	0.005
Complicaciones obstétricas (n, %)				
No	52 (94,5%)	24 (96,0%)	189 (95,5%)	0.591
Preeclampsia	1 (1,8%)	1 (4,0%)	2 (1,0%)	
CIR	2 (3,6%)	-	3 (1,5%)	
Otras	-	-	4 (2,0%)	

2500 gramos. Aunque cabe destacar que las pacientes con infertilidad subyacente no expuestas presentaron un porcentaje de niños con bajo peso al nacer (peso<2500g) del 20% en comparación con el 5,5% en pacientes estériles expuestas, RR de 2,75 IC95 (0,81-9,38%), y con el 4,5% en mujeres fértiles RR de 2,64 IC95 (1,05- 6,64%). Para profundizar más sobre los resultados obtenidos en recién nacidos con bajo peso, se creó una nueva variable que permitió estudiar únicamente aquellos niños que tuvieron una edad gestacional mayor o igual a 37 semanas (a término) y menos de 2500g al nacer. Estos resultados mostraron que las mujeres estériles no expuestas tenían una tasa mayor de recién nacidos a término con bajo peso en el momento del nacimiento (16%) comparado con el 1,8% en pacientes expuestas y 3% en el grupo control (p=0.005).

No se encontraron diferencias significativas en torno a



la edad gestacional ($p=0.918$), puesto que lo más frecuente en los tres grupos de estudio fueron los recién nacidos con una edad gestacional mayor o igual a 37 semanas.

Los resultados sobre el tipo de parto fueron similares en los tres grupos de estudio siendo lo más frecuente los partos eutócicos, aunque se observó una mayor tasa de cesáreas o partos instrumentales en las pacientes estériles en comparación con el grupo control. Esto se tradujo en un mayor riesgo de cesárea, RR de 1,34 IC95 (0,83-2,16%), en las pacientes estériles comparado con las mujeres sin datos de esterilidad.

Por último, la frecuencia de complicaciones obstétricas en mujeres estériles resultó ser relativamente baja. El riesgo de CIR era de 2,40 IC95 (0,41-14,01%) en las pacientes expuestas en comparación con la población de

control. En cuanto a la preeclampsia se observó un RR de 2,48 IC95 (0,35-17,27%) en pacientes estériles con respecto al grupo de mujeres fértiles y un RR de 2,20 IC95 (0,14-33,77) entre pacientes estériles no expuestas y pacientes estériles expuestas.

Con estos resultados, se llevó a cabo un análisis multivariante mediante el cual se establecieron los factores asociados con el tratamiento de infertilidad y los resultados perinatales adversos. En la Tabla 2 se resumen los principales hallazgos obtenidos en la regresión logística.

Al analizar el riesgo de malformaciones se estudiaron distintas variables resultando sólo significativo el factor de estimulación ($p=0.006$). El porcentaje de malformaciones en pacientes estériles y expuestas fue de 16% con un IC95 (7-26%), de 4% IC95 (0-12%) en estériles no expuestas y de 6% IC95 (2-9%) en el grupo control. El grupo de pacientes estériles expuestas presentó una tasa significativamente mayor de malformaciones comparado con el resto de pacientes, con una diferencia del 12% con respecto al grupo de mujeres estériles no expuestas ($p=0.051$) y del 10% respecto al grupo control ($p=0.039$). No se hallaron diferencias significativas entre el grupo control y las pacientes estériles no expuestas ($p=0.714$).

En cuanto a las variables asociadas con bajo peso al nacer sólo resultaron significativas la exposición ($p=0.045$), esterilidad ($p=0.002$), viriasis ($p=0.037$) y edad gestacional mayor o igual a 37 semanas ($p=0.000$). Los embarazos en mujeres no expuestas presentaron una diferencia significativa del 41% ($p=0.020$) respecto a las mujeres expuestas. Además, las pacientes estériles contaban con un 49% más de riesgo que las mujeres no estériles ($p=0.000$).

Los niños prematuros, con menos de 37 semanas de gestación tenían mayor riesgo de bajo peso al nacer comparado con los recién nacidos a término con un efecto significativo del 79% ($p=0.000$). En cuanto a las pacientes que presentaron viriasis durante el embarazo se observó una diferencia significativa del 54% ($p=0.016$) respecto a las pacientes que no presentaron infecciones aunque no tuvieron relevancia clínica.

Para valorar los resultados de bajo peso al nacer en recién nacidos a término se realizó un diseño cruzado que incluyó la duración del embarazo y los grupos de estudio. En cuanto a los embarazos con una edad gestacional igual o superior a 37 semanas, las pacientes estériles expuestas contaron con un 2% de recién nacidos con bajo peso al

Tabla 2. Resultados de los análisis de regresión logística para los resultados perinatales adversos

Variables significativas	n (%)	95% IC	Dif.	Sig. (p)
Malformaciones congénitas				
<i>Estimulación</i>				
- Estériles expuestas	9 (16%)	7-26%		
- Estériles no expuestas	1 (4%)	0-12%	12% ^a	0.051 ^a
- Fértiles no expuestas	10 (6%)	2-9%	10% ^a	0.039 ^a
Bajo peso al nacer				
<i>Exposición</i>				
- Estériles expuestas	4 (26%)	0-60%	41%	0.020 ^b
- No expuestas	20 (67%)	38-96%		
<i>Esterilidad</i>				
- Si	9 (71%)	39-100%		
- No	15 (22%)	0-47%	49%	0.000
<i>Edad gestacional</i>				
- <37 semanas	13 (88%)	71-100%	79%	0.000
- >37 semanas	11 (9%)	0-19%		
<i>Viriasis</i>				
- Si	2 (74%)	29-100%		
- No	22 (20%)	8-32%	54%	0.016
Edad gestacional >37 semanas y bajo peso al nacer				
<i>Estimulación</i>				
- Estériles expuestas	1 (2%)	0-5%	14% ^c	0.060 ^c
- Estériles no expuestas	4 (16%)	2-30%		
- Fértiles no expuestas	6 (3%)	1-5%	13% ^c	0.081 ^c
Parto no eutócico				
<i>Paridad</i>				
- Primípara	76 (56%)	46-67%	28%	0.000
- Multipara	27 (28%)	18-37%		
<i>Tóxicos</i>				
- Si	17 (52%)	34-69%	21%	0.033
- No	86 (31%)	25-38%		
Complicaciones obstétricas				
<i>Peso al nacer</i>				
- Bajo peso	7 (37%)	14-60%	33%	0.000
- Normopeso	6 (4%)	0-8%		
<i>Malformaciones congénitas</i>				
- Si	4 (24%)	1-48%	17%	0.156
- No	9 (7%)	2-12%		

^a Valores obtenidos al comparar los resultados con el grupo de estériles expuestas

^b La exposición no influye en el riesgo de recién nacidos con bajo peso al nacer

^c Valores obtenidos al comparar los resultados con el grupo de estériles no expuestas

nacer mientras que el grupo control presentó un 3%. Sin embargo, las pacientes estériles no expuestas tuvieron un porcentaje superior, 16% IC95 (2-30%), con un efecto significativo del 13% respecto al grupo control (p=0.081) y del 14% en comparación con mujeres estériles expuestas (p=0.060). No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de mujeres estériles expuestas y la población fértil (p=0.577).

En lo referente a los resultados según el tipo de parto, se estudiaron distintas variables resultando sólo significativas la paridad (p=0.000) y los tóxicos (p=0.029).

No obstante, no se observó una asociación significativa ni con la exposición ni con la esterilidad. Las mujeres primíparas tenían una mayor probabilidad de presentar un parto no eutócico 56% IC95 (45-67%) frente al 28%

IC95 (18-37%) en mujeres multíparas, con un efecto significativo del 28%. Por otro lado, las mujeres sin hábitos tóxicos tuvieron una tasa del 31% de partos no eutócicos IC95 (25-38%) frente al 52% IC95 (34-69%) en las mujeres que sí tenían hábitos tóxicos, con una diferencia significativa del 21% (p=0.033).

Las principales complicaciones estudiadas debido a su mayor frecuencia fueron la preeclampsia y el CIR. Se estudiaron distintos factores resultando sólo significativas las variables de bajo peso al nacer (p=0.000) y la presencia de malformaciones mayores (p=0.079), sin embargo, no hubo asociación significativa ni con la exposición ni con la esterilidad (p=0.851). El porcentaje de complicaciones cuando los niños tienen bajo peso al nacer es del 37% IC95 (14-60%) frente al 4% IC95 (0-8%) en niños con normopeso, con una diferencia significativa del 33% (p=0.000). Además, el hecho de presentar malformaciones congénitas aumenta el riesgo de complicaciones un 17% aunque la diferencia o efecto del factor no son significativos (p=0.156).

DISCUSIÓN

De acuerdo con la literatura disponible, las pacientes sometidas a EO con/sin IIU parecían tener un mayor riesgo de presentar resultados perinatales adversos tales como malformaciones, bajo peso al nacer, parto no eutócico, complicaciones obstétricas o parto prematuro, por lo que se decidió estudiar los efectos de dicho tratamiento. Además, según un metaanálisis realizado por Pinborg et al., las parejas con varios años de esterilidad o que tardan más de 12 meses en concebir espontáneamente tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones perinatales (Pinborg et al., 2013). Por tanto, las pacientes con infertilidad subyacente parecen tener una mayor frecuencia de resultados pobres en su descendencia por lo que resultó interesante analizar su influencia.

Uno de los principales hallazgos del estudio fue la asociación estadísticamente significativa (p=0.039) entre el tratamiento de estimulación ovárica con/sin IIU y una mayor tasa de malformaciones congénitas en pacientes estériles comparado con las mujeres fértiles, representado por un RR de 2,95 IC95 (1,29-6,75%).

Estos resultados son consistentes con otros estudios, como el metaanálisis realizado por Hansen et al., según el cual el riesgo de malformaciones en el grupo de pacientes estériles expuestas era de 1,36 IC95 (1,29-1,56) o el estudio de cohortes retrospectivo de Sagot et al., que refería el doble de probabilidad de presentar algún defecto congénito en mujeres estériles expuestas respecto a la población fértil (Sagot et al., 2012; Hansen

et al., 2013).

A pesar de ello, no todos los estudios demostraban una mayor frecuencia entre malformaciones y la EO con/sin IUI. Según Ricciarelli y Fernández-Shaw, el riesgo de malformaciones en pacientes expuestas se incrementaba un 30-40% pero sin llegar a ser significativo. Datos similares se obtuvieron en el estudio de Yan et al., con una tasa de 1,1-1,3% en mujeres expuestas frente al 1,4% de la población general (Yan et al., 2011; Ricciarelli y Fernández-Shaw, 2017).

Por otro lado, un estudio danés realizado por Zhu et al., reflejaba que el riesgo de malformaciones se incrementaba 1,2-2 veces en pacientes estériles, con o sin tratamiento, comparado con la población general (Zhu et al., 2006). Según estos hallazgos la infertilidad subyacente podría ser la causa del riesgo aumentado de malformaciones en lugar del propio tratamiento (Farhi y Fisch, 2007; Davies et al., 2012; Turkgeldi et al., 2016). Sin embargo, en nuestro estudio al comparar entre sí ambos grupos de pacientes estériles (con/sin exposición) se observó que las pacientes expuestas tenían un mayor riesgo de defectos congénitos con una diferencia casi significativa del 12% ($p=0.051$) respecto a las no expuestas y no se hallaron diferencias significativas entre las pacientes estériles no expuestas y el grupo control ($p=0.714$). Estos resultados apoyarían la teoría según la cual el incremento del riesgo de malformaciones se debe al tratamiento y no a la propia infertilidad subyacente como referían los otros autores.

Según los datos de nuestro trabajo las principales malformaciones que mostraron los recién nacidos de mujeres estériles fueron aquellas que afectaban al sistema nervioso, circulatorio y músculoesquelético, al igual que se observaba en otros trabajos (Zhu et al., 2006; Sagot et al., 2012; Chaabane et al., 2016). También fueron frecuentes, en los hijos de pacientes estériles expuestas, los defectos genitourinarios (Zhu et al., 2006; Gutarra-Vilchez et al., 2014).

En relación con el bajo peso al nacer, según los estudios de Allen et al., y Gaudoin et al., los recién nacidos de madres estériles tratadas mediante EO e IUI presentaban más riesgo de tener bajo peso al nacer en comparación con las gestaciones espontáneas, RR de 1-3 y OR de 4,85 IC95 (2,25-10,48%) respectivamente (Gaudoin et al., 2003; Allen et al., 2006). Además, Gaudoin et al., en su estudio de cohortes retrospectivo en mujeres primíparas, comparó también los resultados de pacientes estériles tratadas con semen de donante y la población general sin llegar a observarse diferencias significativas entre ambos (RR 1,73 IC95 (0,26-11,69%), (Gaudoin et al., 2003). Por tanto, y de acuerdo con otros autores (Pinborg et al., 2013; Malchau et al., 2014), se podría afirmar que el bajo peso

al nacer en los recién nacidos de mujeres estériles se debe al propio tratamiento.

Sin embargo, en nuestro estudio se observó que las mujeres no expuestas presentaban un 41% más de riesgo comparado con las expuestas ($p=0.020$), aunque con un riesgo menor de 1,23 IC95 (0,44-3,46%). Estos resultados concordaban con los observados en un estudio multicéntrico llevado a cabo por Shevell et al, donde se compararon los resultados en pacientes no expuestas, pacientes expuestas a EO con/sin IUI y pacientes que usaron FIV, no se encontró una mayor incidencia de bajo peso en los hijos de madres que recibieron EO (Shevell et al., 2005). Además, según los datos obtenidos en nuestro análisis las pacientes estériles tenían un 49% más de riesgo que las no estériles, RR de 1,49 IC95 (0,68-3,25). Esto hace pensar que el tratamiento no sería la principal causa de bajo peso al nacer y que la infertilidad subyacente podría influir en los resultados.

En una investigación llevada a cabo por Stanford et al., donde se incluyeron 21.803 mujeres, se observó que las pacientes expuestas tenían más probabilidad de tener hijos con bajo peso al nacer en comparación con mujeres sanas, OR 2,91 IC95 (1,99-4,260), probabilidad que también se incrementaba en pacientes estériles no expuestas pero sin alcanzar la significación estadística (Stanford et al., 2015). También en el estudio longitudinal de Declercq et al., formado por 334.628 nacimientos, se observó un mayor riesgo de bajo peso al nacer en pacientes estériles expuestas, OR 1,51 IC95 (1,37-1,67%), frente al 1,20 IC95 (1,06-1,36%) en las no expuestas aunque ambos grupos presentaban un riesgo superior comparado con la población fértil (Declercq et al., 2015). Estos datos sugieren que la esterilidad influye en la tasa de bajo peso al nacer y que las TRA aumentarían más aún el riesgo existente.

Para profundizar más sobre la influencia de la subfertilidad, se analizaron los resultados de bajo peso al nacer en recién nacidos a término, observándose una diferencia con tendencia significativa del 14% ($p=0.060$) entre las pacientes estériles no expuestas y las expuestas, con un RR de 8,80 IC95 (1,04-74,78%) y del 13% ($p=0.081$) entre pacientes estériles no expuestas y las mujeres fértiles, RR de 5,28 IC95 (1,60-17,44%). Estos datos reflejan que las pacientes estériles no expuestas tienen mayor riesgo que la población general, hallazgos que coinciden con los obtenidos por otros autores (Stanford et al., 2015; Ricciarelli y Fernández-Shaw, 2017). Sin embargo, según un estudio de cohortes Danés realizado por Zhu et al., los recién nacidos únicos de mujeres estériles tratadas con EO e IUI presentaban más riesgo de bajo peso al nacer comparado con las pacientes

estériles que concebían de forma espontánea (Zhu et al., 2007). Por tanto, la influencia de la subfertilidad sobre los resultados de bajo peso al nacer resulta controvertida todavía.

Por último, resaltar también que los recién nacidos con bajo peso al nacer tenían un mayor riesgo de complicaciones en comparación con los niños que tienen un peso normal, concretamente se observó un 33% más de probabilidades. De acuerdo con el informe de Gaudoin et al., el riesgo de bajo peso al nacer se asociaba con la preeclampsia, parto prematuro, edad materna avanzada y hábitos tóxicos (Gaudoin et al., 2003); no obstante no se encontraron asociaciones significativas en nuestro estudio.

Con respecto al tipo de parto y las complicaciones obstétricas, a pesar de que las pacientes estériles expuestas contaban con un RR de cesárea de 1,17 IC95 (0,65-2,08%), un RR de CIR de 2,40 IC95 (0,41-14,01%) y un RR de preeclampsia de 1,80 IC95 (0,17-19,48%) en comparación con el grupo control, no se encontraron asociaciones significativas con la EO con/sin IUI ni con la infertilidad subyacente tras realizar el análisis multivariante; hallazgos similares a los obtenidos por otros autores (Ludwig, 2005; Yilmaz et al., 2016). Estos resultados concordaban con varios estudios según los cuáles las pacientes expuestas presentaban dos veces más riesgo de cesárea y preeclampsia (Allen et al., 2006) o tenían una mayor incidencia de trastornos hipertensivos (Gaudoin et al., 2003; Malchau et al., 2016) o cesárea (Pinborg et al., 2016) con respecto a mujeres con gestaciones espontáneas.

Además, se apreció un aumento significativo del 21% IC95 (2-39%) de riesgo de parto no eutócico en las pacientes con hábitos tóxicos durante el embarazo ($p=0.033$) independientemente del grupo al que pertenecieran las pacientes.

Finalmente, cabe destacar que no se encontraron asociaciones estadísticamente significativas entre la edad gestacional y la EO con/sin IUI o la condición de esterilidad de las pacientes, a pesar de que varios estudios sugieren una posible asociación (Gaudoin et al., 2003; Ludwig, 2005; Stanford et al., 2005; Allen et al., 2006; Zhu et al., 2007; Malchau et al., 2014; Yilmaz et al., 2016). Un ejemplo de ello es el estudio de cohortes llevado a cabo por Messerlian et al, que contaba con 18.147 embarazos de los cuales 1.435 correspondían al grupo de esterilidad, donde se observó que los embarazos espontáneos en pacientes estériles que no recibían tratamiento tenían un riesgo moderado, en comparación con gestaciones espontáneas en población fértil, de presentar un parto muy prematuro, siendo mayor aún en mujeres primíparas; estos resultados

sugieren que la infertilidad primaria es un factor de riesgo importante para la prematuridad (Messerlian et al., 2015).

Es posible que las diferencias observadas entre los distintos autores sean consecuencia de un tamaño muestral inadecuado puesto que los resultados perinatales adversos tienen una prevalencia relativamente baja en la población.

CONCLUSIÓN

En base a los hallazgos obtenidos en nuestro estudio se puede concluir que el tratamiento de EO con/sin IUI en pacientes estériles se asocia con un incremento significativo del riesgo de malformaciones congénitas ($p=0.039$) en comparación con la población fértil. Respecto al riesgo de bajo peso al nacer, los recién nacidos de mujeres estériles que conciben espontáneamente presentan un riesgo mayor que podría ser atribuido a la propia infertilidad subyacente. No hay una asociación significativa entre la exposición y el riesgo de bajo peso al nacer. Tampoco se ha observado relación entre la EO con/sin IUI o la subfertilidad y el riesgo de cesárea, complicaciones obstétricas o prematuridad.

En general, el riesgo absoluto de resultados perinatales adversos es bajo en la población y también en las gestaciones logradas mediante TRA. Sin embargo, es importante que las parejas, con dificultad en la concepción, reciban un consejo detallado e información sobre las distintas opciones terapéuticas y su posible influencia en ciertos resultados perinatales adversos. Además, es fundamental resaltar la influencia de la propia infertilidad subyacente de la pareja sobre dichos resultados. Por último, es importante aconsejar la adopción de hábitos de vida saludables previos a la gestación y durante la misma.

BIBLIOGRAFÍA

1. Allen, V.M., Wilson, R.D., Cheung, A. (2006). Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. *J Obstet Gynaecol*, 173, pp.220-233.
2. Chaabane, S., Sheehy, O., Monnier, P., Bissonnette, F., Trasler, J.M., Fraser, W. (2016) Ovarian stimulators, intrauterine insemination, and assisted reproductive technologies use and the risk of major congenital malformations - the ATRISK study. *Dev Reprod Toxicol*, 107, pp.136-47.
3. Davies, M., Moore, V., Wilson, K., Van Essen, P., Priest, K., Scott, H., Haan, E. and Chan, A. (2012). Reproductive Technologies and the Risk of Birth Defects. *The New England Journal of Medicine*, 366(19), pp.1807-1811.
4. Declercq, E., Luke, B., Belanoff, C., Cabral, H., Diop, H., Gopal, D., Hoang, L., Kotelchuck, M., Stern, J.E., Hornstein, M.D. (2015). Perinatal outcomes associated with assisted reproductive

- technology: the Massachusetts Outcomes Study of Assisted Reproductive Technologies (MOSART). *Fertil Steril*, 103, pp.888–895.
5. Farhi, J., Fisch, B. (2007). Risk of major congenital malformations associated within fertility and its treatment by extent of iatrogenic intervention. *Pediatric Endocrinology Reviews*, 4(4), pp.352-357.
 6. Gaudoin, M., Dobbie, R., Finlayson, A. (2003). Ovulation induction/intrauterine insemination in infertile couples is associated with low-birth-weight infants. *Am J Obstet Gynecol*, 188, pp.611-617.
 7. Gutarra-Vilchez, R. pp. , Santamarina-Rubio, E.
 8. Salvador, J. (2014). Birth defects in medically assisted reproduction pregnancies in the city of Barcelona
 9. Hansen, M., Kurinczuk, J., Milne, E., de Klerk, N. and Bower, C. (2013). Assisted reproductive technology and birth defects: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update*, 0(0), pp.1-24.
 10. Instituto Nacional de Estadística (2015). *Movimiento Natural de la Población (Nacimientos, Defunciones y Matrimonios). Indicadores Demográficos Básicos. Año 2015*. p.1.
 11. Malchau, S.S., Loft, A., Henningsen, A.K., Nyboe Andersen, A., Pinborg, A. (2014). Perinatal outcomes in 6338 singletons born after intrauterine insemination in Denmark, 2007 to 2012: the influence of ovarian stimulation. *Fertil Steril*, 102, pp.1110–1116.
 12. Messerlian, C., Platt, R.W., Tan, S.L. (2015). Low-technology assisted reproduction and the risk of preterm birth in a hospital-based cohort. *Fertil Steril*, 103(1), pp.81-8e2.
 13. Paulson, R. (2017). Pregnancy outcome after assisted reproductive technology. Disponible en: www.uptodate.com
 14. Pinborg, A., Wennerholm, U.B., Romundstad, L.B., Loft, A., Aittomaki, K., Söderström- Anttila, V., Nygren, K.G., Hazekamp, J., Bergh, C. (2013). Why do singletons conceived after assisted reproductive technology (ART) have adverse perinatal outcome? Systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 19, pp.87-104..
 15. *Prenat Diagn*, 34, 327-334.
 16. Ludwig, M. (2005). Is there an increased risk of malformations after assisted reproductive technologies? *Reproductive Biomedicine Online*, 10, pp.83-9.
 17. Ricciarelli, E. and Fernández-Shaw, S. (2017). Aspectos perinatales de los TRA. *Guías de práctica clínica SEF-SEGO*, p.4.
 18. Sagot, P., Bechoua, S., Ferdynus, C., Facy, A., Flamm, X., Gouyon, J. and Jimenez, C. (2012). Similarly increased congenital anomaly rates after intrauterine insemination and IVF technologies: a retrospective cohort study. *Human reproduction*, 27(3), p.905.
 19. Shevell, T., Malone, F.D., Vidaver, J., Porter, T.F., Luthy, D.A., Comstock, C.H., Hankins, G.D., Eddleman, K., Dolan, S., Dugoff, L. (2005). Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*, 106, pp.1039-1045.
 20. Sociedad Española de Fertilidad (2015). *Registro Nacional de Actividad 2015 SEF*.
 21. Turkgeldi, E., Yagmur, H., Seyhan, A. (2016). Short and long term outcomes of children conceived with assisted reproductive technology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 207, pp.129-136.
 22. World Health Organisation (2016). *International statistical classification of diseases and related health problems. ICD-10*, 1(5), p.707.
 23. Yan, J., Huang, G., Sun, Y., Zhao, X., Chen, S., Zou, S., Hao, C., Quan, S., Chen, Z.J. (2011). Birth defects after assisted reproductive technologies in China: analysis of 15,405 offspring in seven centers (2004 to 2008). *Fertil Steril*, 95, pp.458-460.
 24. Zhu, J., Basso, O., Obel, C., Bille, C. and Olsen, J. (2006). Infertility, infertility treatment, and congenital malformations: Danish national birth cohort. *BMJ*, p.2.
 25. Zhu, J.L., Obel, C., Bech, B.H., Olsen, J., Basso, O. (2007). Infertility, infertility treatment and fetal growth restriction. *Obstet Gynecol*, 110, pp.1326-1334.

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D todos



✓ 4-5 veces más efectivo
que colecalciferol¹

🕒 Más rápido y 3-6
veces más potente²

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

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

Una posología
de 1 cápsula al
mes supone un
67%
de ahorro^{3*}

📦 10 cápsulas blandas



FINANCIADO POR EL SNS

Calcifediol



Fácil
deglución

Sin
lactosa

Apto para
celíacos

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

editorial
SELENE

Artículo Original

Diagnóstico de cardiopatías en la ecografía del primer trimestre de la gestación

Diagnosis of heart disease in the ultrasound of the first trimester of pregnancy

Blesa Esteban, I; Martínez-Payo, C

Departamento de Ginecología y Obstetricia Universidad Autónoma de Madrid

RESUMEN

Objetivos: conocer el impacto de la ecografía del primer trimestre en la detección de defectos cardíacos congénitos (CHD) cuando se realiza con una intención morfológica completa en pacientes de alto y bajo riesgo.

Secundario: estudiar la rentabilidad diagnóstica del uso de marcadores ecográficos y epidemiológicos durante la ecografía del primer trimestre.

Identificar el valor de la realización de ecografías anteriores a la morfológica de la semana 20 a las pacientes consideradas de riesgo para CHD tras la ecografía del primer trimestre.

Métodos: estudio observacional descriptivo y retrospectivo de las pacientes atendidas en el Servicio de Obstetricia y Ginecología, Unidad de Diagnóstico Prenatal, del HUPH, durante los años 2015-2016, a las que se ha diagnosticado una cardiopatía congénita durante el embarazo o en el período neonatal.

Resultados: la ecografía del primer trimestre presenta una sensibilidad de 54.2% (35.1% – 72.1%), especificidad de 96.6% (82.8% – 99.4%) para el diagnóstico de cardiopatías congénitas mayores, cuando se realiza con intención morfológica completa a la población general. Cuando se añade una ecografía intermedia la sensibilidad de la prueba aumenta a 66.7% (46.7% – 82.0%) y especificidad de 96.6% (82.8% – 99.4%). La extensión de la intención de visualizar completamente el corazón y los grandes vasos fetales a la gestación general, mejoró la detección en casi el 40% de las pacientes que no presentaban ningún antecedente familiar o personal y ningún marcador ecográfico de riesgo para CHD.

Conclusiones: la ecografía del primer trimestre resulta extremadamente útil para el diagnóstico precoz de CHD. Durante el primer trimestre, es posible visualizar el corazón y los grandes vasos fetales, de la forma que Yagel describió para el segundo trimestre, y su extensión a la población general mejora la detección.

Palabras clave: defectos cardíacos congénitos, ecografía fetal, ecocardiografía fetal, marcadores ecográficos menores prenatales.

ABSTRACT

Background: determine the impact of the first trimester ultrasound in the detection of congenital heart defects (CHD) when performed with a complete morphological intention in both high and low risk patients.

CORRESPONDENCIA:

Irene Blesa Esteban

Departamento de Ginecología y
Obstetricia Universidad Autónoma de Madrid

Secondary: study the diagnostic yield of the application of sonographic and epidemiological markers during the first trimester scan.

Identify the real value of performing ultrasound tests before the one with morphological intention in the 20th week of gestation in patients considered as high risk for CHD after the first trimester ultrasound.

Methods: a retrospective, descriptive, observational study of patients treated by the Department of Obstetrics and Gynaecology, Prebirth Diagnosis Unit, of Hospital Universitario Puerta de Hierro, for the years 2015-2016, with a diagnosis of congenital heart defect during pregnancy or in the neonatal period.

Results: first trimester ultrasound demonstrates a sensitivity and specificity of 54.2% (35.1% – 72.1%), and 96.6% (82.8% – 99.4%), respectively, for the diagnosis of severe congenital heart defects, when performed with a complete morphological intention in both high and low risk patients. When an additional ultrasound is conducted, sensitivity of the ultrasound increases to 66.7% (46.7% – 82.0%).

The extension of the intention of a complete heart and great vessels visualization of the fetus not only in high risk patients, but also in general population, improved the detection. 40% of patients with neither personal or familiar background nor ultrasound risk markers for CHD were diagnosed of CHD this way.

Conclusions: first trimester ultrasound results extremely helpful for an early diagnosis of CHD. During the first trimester, it is possible to visualize heart and great vessels of the fetus in the same way as Yagel described for the second trimester, and its extension to general population improves the detection.

Keywords: congenital heart defects, fetal ultrasound, fetal ecocardiography, prenatal minor sonographic markers.

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de las enfermedades congénitas es de 4-9/1000 en recién nacidos (RN) y, dentro de ellas, los defectos cardíacos y de grandes vasos representan las anomalías más comunes, siendo el 33% del total (Khalil and Nicolaidis, 2013) y ocasionando el 4.2% de las muertes neonatales (van der Linde et al., 2011).

Debido a su importancia pronóstica y alta prevalencia, la detección ecográfica de CHD en etapas más precoces de la gestación resulta de gran relevancia. Se considera que los defectos cardíacos congénitos (CHD) son los más difíciles de detectar en la ecografía prenatal (Crane et al., 1994), y solo el 15% de los CHD ocurren en pacientes

con factores de riesgo (Huhta, 2016).

Tradicionalmente, el objetivo de la ecografía del primer trimestre (11+0 – 13+6 semanas de gestación) era confirmar la viabilidad fetal, establecer la edad gestacional precisa con la medida de la longitud cráneo-caudal (LCC), así como identificar gestaciones múltiples y los fetos con alto riesgo de alteración cromosómica (Karim et al., 2017). La ecografía del segundo trimestre (19+0 – 22+0) procuraba la detección de anomalías en la anatomía fetal. Este cribado de alteraciones morfológicas fetales se inicia ahora en el primer trimestre; respaldado en mejoras tecnológicas de los equipos diagnósticos, en el exhaustivo entrenamiento de los ecografistas y en los protocolos de detección estandarizados (Braithwaite et al., 1996).

Durante el primer trimestre, el cribado de CHD se basa en marcadores también empleados en la detección de aneuploidías en las que, por otra parte, la presencia de CHD es elevada (Persico et al., 2011): translucencia nucal (TN), morfología de la onda del flujo a través del ductus venoso (DVF) y regurgitación tricuspídea (RT) (Karadzov-Orlic et al., 2015). Sumados a ellos, los antecedentes que aumentan la probabilidad de CHD como: antecedentes familiares o personales de cardiopatía congénita, historia de diabetes mellitus o exposición a teratógenos (Karim et al., 2017) o, los resultados de alto riesgo en el test de cribado combinado (TCC). Esto, conforma un conjunto de pacientes que requieren especial atención en la valoración cardíaca fetal. Por otra parte, las sociedades científicas sostienen que los grupos de bajo riesgo no precisarían mayor exploración que la visualización de las 4 cámaras cardíacas, situs visceral y eje cardíaco durante el primer trimestre (Carvalho et al., 2013).

Actualmente, en la mayoría de los casos es posible realizar una exploración ecográfica completa del corazón y grandes vasos fetales durante la ecografía del primer trimestre de forma similar a cómo se realiza durante el segundo trimestre; aunque existen factores que afectan a la tasa de detección como son: las limitaciones técnicas, los recursos limitados, la posibilidad de anomalías desarrolladas posteriormente (tumores cardíacos o miocardiopatías) o la resolución intraútero (Huhta, 2016).

El objetivo de nuestro trabajo ha sido: conocer el impacto de la ecografía del primer trimestre en la detección de CHD, cuando se realiza con una intención morfológica completa en pacientes de alto y bajo riesgo. La rentabilidad diagnóstica del uso de marcadores ecográficos y epidemiológicos durante la ecografía del primer trimestre para definir el grupo de riesgo de CHD y, conocer el valor de la realización de ecografías anteriores a la morfológica de la semana 20 a las pacientes

consideradas de riesgo para CHD tras la ecografía del primer trimestre.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio observacional descriptivo y retrospectivo, de las pacientes atendidas en el Servicio de Obstetricia y Ginecología, Unidad de Diagnóstico Prenatal, del Hospital Universitario Puerta de Hierro (HUPH), durante los años 2015-2016, a las que se ha diagnosticado una cardiopatía congénita durante el embarazo o en el periodo neonatal. Se obtuvo la información mediante la revisión de las historias clínicas maternas y neonatales recogidas en el programa informático SELENE.

Se obtuvo aleatoriamente un grupo control, compuesto por gestantes atendidas en nuestro centro durante el mismo periodo de tiempo, con controles ecográficos y evolución gestacional normal.

Las ecografías fueron realizadas por obstetras especializados en diagnóstico prenatal, empleando un ecógrafo Voluson Expert (GE Medical Systems, Zipf, Austria).

Siguiendo las indicaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, en gestaciones de bajo riesgo, se realizaron como mínimo, 3 ecografías a lo largo de la gestación (semanas gestacionales 11+1-13+6, 19+0-22+0, >28+0 respectivamente). En la segunda, se valoró fundamentalmente la morfología fetal y, en la tercera, el crecimiento fetal.

En nuestra Unidad, la ecografía del primer trimestre tiene como misión: además de confirmar la viabilidad fetal, establecer la edad gestacional precisa con la medida de la longitud cráneo-caudal (LCC), identificar gestaciones múltiples y su corionicidad, la valoración de la placenta, el cordón umbilical y los genitales internos maternos.

Para el diagnóstico de aneuploidías, se evalúa la TN, morfología de la onda a del DVF, la existencia de RT y la presencia/ausencia del hueso nasal en el contexto del TCC, y, siguiendo los criterios de la Fetal Medicine Foundation (Nicolaidis and Falcón, 2004) se realiza, así mismo, una valoración morfológica fetal lo más completa posible.

Se incluyen en la evaluación cardiovascular los 5 cortes de Yagel más el corte de las arterias subclavias a toda la población: situs abdominal, posición del corazón en el tórax, visualización de plano transverso de 4 cámaras cardíacas, válvulas auriculo-ventriculares, tractos de salida con el cruce de la aorta con la arteria pulmonar demostrado por Doppler-color (signo X), plano de 3 vasos-tráquea y grandes vasos con flujo anterógrado.

Ante resultados sospechosos de alto riesgo de

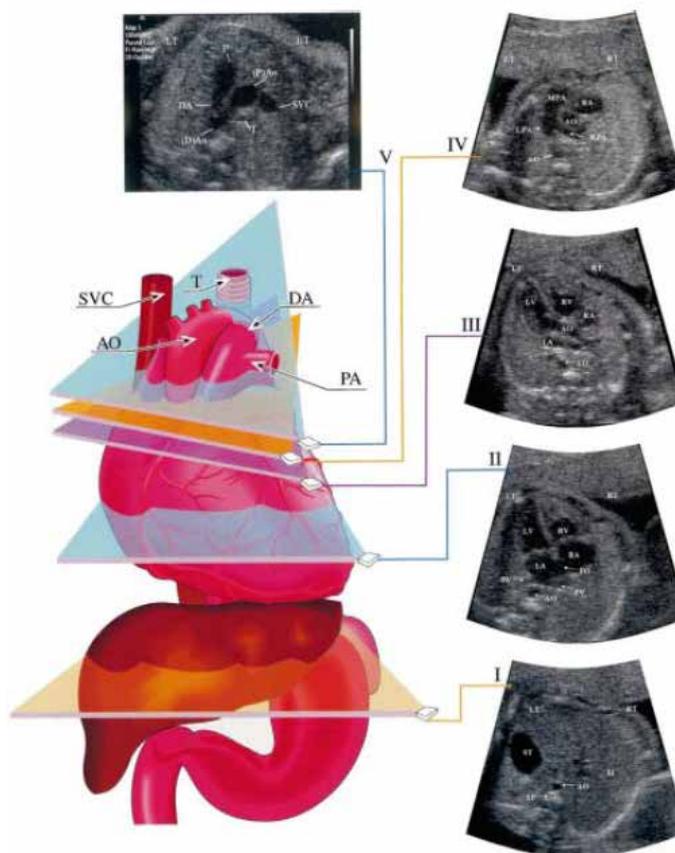


Figura 1. Planos de Yagel: 5 planos de corte: I: abdominal, II: 4 cámaras, III: TS ventrículo izquierdo, IV: TS ventrículo derecho, V: tres vasos elongado.

cromosomopatía (riesgo combinado para T21 o T18 $\geq 1/250$), TN $>3.5\text{mm}$ o del p99 o, imagen ecográfica compatible con una alteración morfológica mayor, se propone a los padres la realización de prueba invasiva. Tras un diagnóstico cierto de patología genética o malformación ecográfica fetal importante considerada inequívoca con normalidad del estudio genético, se ofrece la posibilidad de interrupción legal del embarazo (ILE). En caso de preferir los padres continuar con la gestación, los controles posteriores se realizan a criterio del ecografista.

Anterior a la semana 16 de gestación, la sospecha baja de cardiopatía aislada no es indicación de prueba invasiva, demorándose hasta que la imagen ecográfica es considerada inequívoca de alteración cardiovascular importante aunque no haya diagnóstico firme del tipo de cardiopatía. Posteriormente, se solicita la cooperación de cardiología pediátrica en la confirmación del diagnóstico. Ante la presencia de algún marcador menor positivo, TN elevada, imágenes ecográficas sospechosas pero no concluyentes de CHD, TCC de alto riesgo con resultado genético normal o, visualización no satisfactoria de los 5 cortes de Yagel, se realiza otra ecografía pasadas 3 semanas (ecografía intermedia).

La ecografía del primer trimestre se realiza preferentemente vía transvaginal. Las ecografías posteriores se realizan preferentemente por vía transabdominal. En todos los casos se emplea el Doppler-color, Power-Doppler bidireccional y Doppler pulsado si es necesario, siempre siguiendo el criterio ALARA (As Low As Reasonably Achievable).

Población a estudio:

En ambos grupos (casos y controles), se recogieron: edad materna, parámetros ecográficos (TN, MoM TN, DVF y RT) y bioquímicos (MoM β -hCG, MoM PAPP-A y riesgo T21 y T18) tras TCC del primer trimestre.

En el grupo de casos, se especificaron además: raza, IMC, hábitos tóxicos, enfermedades, medicación, antecedentes de cromosomopatía o de malformación cardíaca, tipo de gestación (natural o por técnicas de reproducción asistida (TRA) y qué tipo) y número de fetos.

Ante la escasez de necropsias realizadas, se consideraron como verdaderos positivos (V+) para CHD: en el caso de no obtención de RN vivo, las CHD diagnosticadas ecográficamente, con alteración en el estudio genético y, cuando hubo una visualización ecográfica inequívoca de cardiopatía. Si hubo RN vivo, los casos valorados por cardiología pediátrica con confirmación diagnóstica.

En cambio, aquellos solamente visibles en una ecografía y no confirmados en posteriores o por expertos en cardiología fetal, fueron tomados como falsos positivos (F+).

Se excluyeron:

-De los casos: pacientes con CHD diagnosticada durante la gestación pero sin ecografía del primer trimestre en nuestro centro.

-De los controles: pacientes con cualquier anomalía ecográfica importante o curso gestacional anormal.

Clasificación de los defectos cardíacos:

No se consideraron defectos "per se" la presencia de arteria subclavia aberrante (ARSA), RT o vena cava superior izquierda persistente (VCSI), por ser variantes de la normalidad más que verdaderos defectos; tampoco tumores cardíacos porque muy raramente se manifiestan ecográficamente durante el primer trimestre.

Se clasificaron las anomalías según la lesión cardíaca dominante (Karadzov-Orlic et al., 2015):

- Mayores: pueden resultar letales, precisar cirugía en los primeros momentos de vida o cateterización cardíaca a lo largo del primer año de vida (Persico et al., 2011).
- o Corazón derecho: estenosis/atresia pulmonar, atresia

tricuspídea o anomalía de Ebstein.

- o Corazón izquierdo: corazón izquierdo hipoplásico, coartación de aorta o estenosis aórtica.

- o Conotruncales: transposición de grandes arterias, tetralogía de Fallot, doble salida de ventrículo derecho, interrupción arco aórtico, truncus arterioso común.

- o Auriculo-ventriculares: defectos septales auriculo-ventriculares.

- o Otros: doble entrada ventrículo izquierdo (ventrículo único), doble salida ventrículo derecho, displasia tricuspídea, isomerismo auricular izquierdo,

- defectos septal auriculoventricular complejo.

- Menores: defecto septal ventricular, defecto septal auricular, insuficiencia

- tricuspídea, arco aórtico derecho, desviación del eje cardíaco sin alteración estructural acompañante. Cuando se asociaron a otras mayores, se tuvo en cuenta la mayor para la clasificación.

Según la edad gestacional a la que se observó CHD por primera vez, se dividieron en 2 grupos:

- Grupo 1 (antes de la semana 19 de gestación) o Subgrupo 1a (semana 11+0–13+6)

- o Subgrupo 1b (semana 14+0–18+6)

- Grupo 2 (después de la semana 19).

Consejo y evaluación genética:

Se obtuvo el diagnóstico genético mediante prueba invasiva cuando ésta estaba indicada y tras firmar los padres un consentimiento informado. En caso de no aceptarla, se ofreció la realización de un test no invasivo, como alternativa no ideal, informando de las limitaciones de la misma.

Si no se obtuvo el cariotipo de manera prenatal pero sí en período postnatal, también se recogió, asumiendo como normales aquellos RN en los que el pediatra no consideraba preciso mayor estudio genético.

Hasta la semana 14, se realizaron biopsias coriales y, desde la semana 16, amniocentesis.

En el estudio genético se emplearon distintas técnicas: quantitative fluorescent-PCR (QF-PCR) para excluir trisomías de los cromosomas 21 (T21), 13 (T13), 18 (T18) y sexuales, array-CGH (Comparative Genomic Hybridization), cariotipo, MLPA (Multiplex Ligation Probe Amplification) regiones subteloméricas y MLPA TGR. Se realizaron de forma escalonada, de modo que solo ante normalidad de QF-PCR en fetos con sospecha de cardiopatía, se realizaban mayores determinaciones genéticas.

Consideraciones éticas:

Al ser un estudio retrospectivo, sin intervención

diferente a la práctica clínica

habitual, el Comité de Ensayos Clínicos del hospital aprobó el protocolo excusando la necesidad del consentimiento informado.

Análisis estadístico:

Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias y porcentajes. Su comparación con el grupo control se realizó mediante el test de Chi-cuadrado cuando existía suficiente casuística y con el exacto de Fisher con muestras inferiores a 5 casos en alguna de sus casillas.

De las variables cuantitativas, se determinó su distribución respecto a la normal. Cuando la cumplieron, se utilizó el test de la t de Student para muestras independientes o ANOVA de existir más de dos grupos.

Cuando no seguía patrón de normalidad, se utilizó el test no paramétrico apropiado (U Mann Whitney o Kruskal Wallis).

Se empleó la aplicación informática Excel (Microsoft®) para la selección de casos y creación de la tabla de datos y SPSS v20 para el estudio estadístico.

Se asumió significación para $p < 0.05$.

El grupo control se determinó mediante programa informático que aleatorizó a las 4926 gestantes a las que se realizó TCC durante el periodo de estudio, eligiendo a las 252 primeras pacientes que habían tenido un curso gestacional normal, con valoración del RN por neonatólogos de nuestro centro al alta como normales.

RESULTADOS

Población a estudio:

4926 embarazadas fueron sometidas a TCC y ecografía del primer trimestre durante el periodo de estudio. En este tiempo, 58 pacientes tuvieron ecografías patológicas con implicación cardiaca en algún momento de la gestación; 7 fueron excluidas por carecer de ecografía del primer trimestre y, 10 fueron F+ (descripción adjunta en Anexo 1). La muestra final fue un grupo de casos de 41 pacientes con patología cardiaca y 252 pacientes control, con un total de 293 embarazadas.

Por otro lado, hubo 2 casos de diagnóstico postnatal que no se observaron durante las ecografías prenatales: 1 RN con defecto septal ventricular y 1 RN con coartación de aorta diagnosticada a los 15 días de vida: falsos negativos (F-).

Los antecedentes personales del grupo de casos, así como su forma de concepción queda adjunta en Anexo 1. Cabe destacar que 6 pacientes podían ser consideradas de alto riesgo de cardiopatía por sus antecedentes de cromosomopatía previa o familiares de primer grado

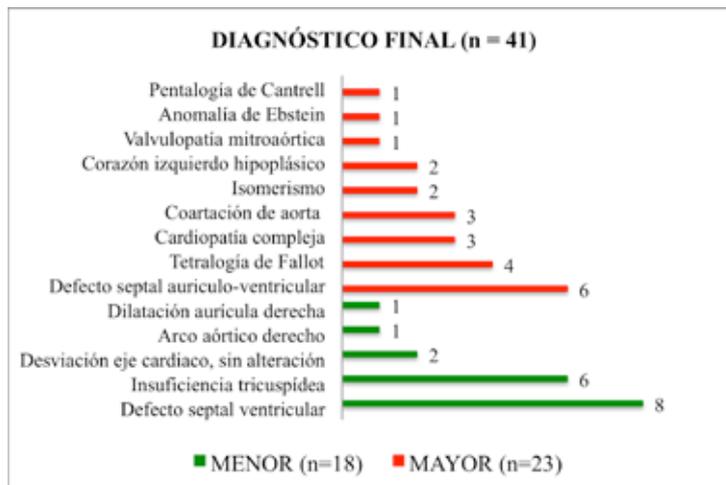


Figura 2. Diagnóstico final.

afectados por cardiopatía congénita.

La edad media muestral fue de 33.75 ± 5.01 años; sin diferencia significativa ($p=0.238$) entre casos y controles (34.61 ± 6.11 años vs 33.61 ± 4.81 años).

Diagnóstico final

Los tipos de cardiopatía congénita diagnosticada quedan recogidos en la Figura 2:

De los 41 defectos cardiacos, el menor más común fue el defecto septal ventricular con 8 casos (19.51%); y el mayor más común fue el defecto septal auriculo-ventricular con 6 casos (14.63%).

13

La Tabla 1 recoge el resumen de las cardiopatías congénitas diagnosticadas y su asociación a otras malformaciones y resultado genético.

De los 41 casos: 14 tuvieron alguna anomalía genética, y, de éstas, 12 fueron diagnosticadas prenatalmente, rechazando los padres la realización de prueba genética prenatal en 2 casos.

En nuestro análisis, 10 pacientes presentaban riesgo T21 o T18 $>1/250$ y 7 padecieron cromosomopatía (70.0%).

Se realizaron 14 biopsias coriales, 7 amniocentesis, 4 determinaciones de DNA fetal (DNaf) y 2 estudios genéticos postnatales. En total, 27 estudios genéticos: 14 patológicos (51.85%), 11 con cardiopatía mayor y 3 con menor; y 13 normales (48.15%), 8 correspondieron a cardiopatía mayor. No alcanzó la significación estadística ($p=0.420$).

En los 8 casos totales de cardiopatía menor, se había solicitado prueba invasiva ante TCC con resultado de alto riesgo, presencia de alteraciones como arteria umbilical única (AUU), intestino hiperecogénico con insuficiencia tricuspídea significativa o valores analíticos de PAPP-A

La Tabla 1 recoge el resumen de las cardiopatías congénitas diagnosticadas y su asociación a otras malformaciones y resultado genético.

DIAGNÓSTICO CARDIOPATÍA	MALFORMACIONES ASOCIADAS	ANOMALÍA GENÉTICA	N
Defecto septal AV			6
	Polimalformado	T18	3
	Hidrops	Normal	1
	Agenesia DV	Normal	1
	No	No	1
Cardiopatía compleja			3
	Hidrops	T21	1
	Polimalformado	T18	1
	Polimalformado	T13	1
Tetralogía de Fallot			4
	Polimalformado	T18	1
	Polimalformado	T13	1
	Secuencia Potter (agenesia renal)	Normal	1
	No	No	1
Isomerismo			2
	Situs ambigüo	Anomalia genética**	1
	Espina bífida	Normal	1
Corazón izquierdo hipoplásico	No	No	2
Pentalogía de Cantrell	Tórax, abdomen	Normal	1
Anomalia de Ebstein	Hidrops	T21	1
Valvulopatía mitroaórtica	No	No	1
Coartación de aorta			3
	No	Anomalia genética*	1
	No	No	2
Defecto septal ventricular			8
	Polimalformado	T18	1
		T21	1
	No	No	6
Desviación eje cardiaco			2
	Polimalformado	T18	1
	No	No	1
Insuficiencia tricuspídea	No	No	6
Dilatación aurícula derecha	No	No	1
Arco aórtico derecho	No	No	1

Tabla 1. Asociación cardiopatías a otras malformaciones o anomalías genéticas.

*1 copia única en una región del cromosoma 13, mutación de novo (variante de significado incierto en heterocigosis, en homocigosis corresponde al síndrome de Seckel 6)

**pérdida de material genético en región Xq 26.3 con 0 copias, lo normal es 1 copia en varones

o β -hCG alterados. 4 optaron por estudio de DNAf y en 1 se obtuvo el cariotipo en periodo postnatal.

De las 14 anomalías genéticas, 12 (85.71%) asociaron otras malformaciones. De los 27 fetos euploides, 5 (18.52%) asociaron otras malformaciones, 1 de ellos en el contexto de isomerismo y 1 en Pentalogía de Cantrell.

14 pacientes quedaron sin estudio genético, 4 por rechazarlo y 9 por no precisarlo, ya que la sospecha de cardiopatía era de carácter menor y aislada. En 1 caso, se trató de un diagnóstico tardío de coartación de aorta.

El resultado de las pruebas genéticas realizadas se expresa en la Tabla 1, siendo la alteración cromosómica más frecuentemente encontrada T18 (50.0%), seguida por

T21 (21.43%).

Ecografías prenatales

La Figura 3 expresa la ecografía en la que se sospechó ecográficamente el CHD y el tipo de CHD por primera vez. Nótese, que prácticamente el 70% de las mayores fueron sospechadas antes de la semana 19, rescatando la ecografía intermedia 3 casos no sospechados anteriormente y quedando 7 casos sin diagnosticar que se corresponden con: 3 coartaciones de aorta, 2 tetralogías de Fallot, 1 corazón izquierdo hipoplásico y 1 valvulopatía mitroaórtica; salvo el caso de corazón izquierdo hipoplásico, son patologías difícilmente visibles en la primera mitad del embarazo debido a su carácter evolutivo. En cambio, en las cardiopatías menores, estos números se invierten.

Durante la ecografía del primer trimestre, el examen completo del corazón fetal fue posible en el 95.12% de los casos y, en 2 pacientes que acudieron en la semana 11 no se pudo completar su examen. La tasa de detección varió según la semana en la que se realizó: 3 sospechas en la semana 11, frente a 6 y 7 en las semanas 12 y 13 respectivamente. De las 7 CHD mayores no sospechadas hasta la semana 19 en adelante, todas tuvieron la ecografía del primer trimestre realizada entre la semana 11 y principios de la semana 12. Por su parte, la ecografía intermedia se realizó en 22 pacientes.

La patología mayor que se sospechó de forma más tardía fue la coartación de aorta.

De los 19 diagnósticos realizados a partir de las 19 semanas, 11 no habían tenido ningún marcador ecográfico de riesgo ni tenían antecedentes de interés, por lo que no se les había realizado

ecografía intermedia, en 8 pacientes sí se realizó ecografía intermedia por distintos motivos relacionados con la intención de diagnosticar cardiopatías precozmente.

De los 41 casos patológicos, Cardiología Pediátrica valoró 26, con una coincidencia en el diagnóstico de Diagnóstico Prenatal y Cardiología Pediátrica en 17 casos (65.38%). De los 9 casos discordantes, 8 fueron por una posible resolución intraútero de la cardiopatía: 4 casos de insuficiencia tricuspídea, 3 de defecto septal ventricular y 1 de dilatación de aurícula derecha sin causa y, 1 paciente fue derivada a cardiología pediátrica por otra causa

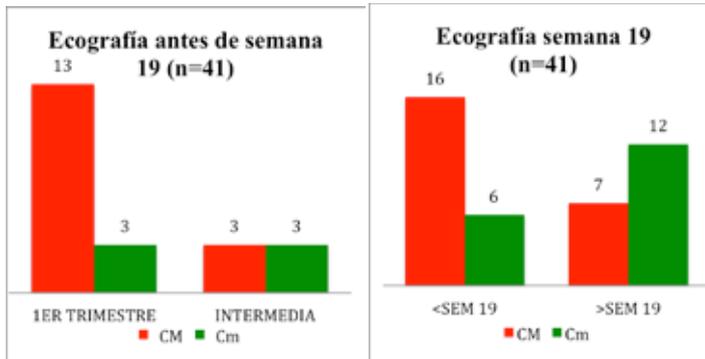


Figura 3. Ecografía prenatal y cronología de la sospecha diagnóstica. CM: cardiopatía mayor. Cm: cardiopatía menor

distinta y se diagnosticó un defecto septal ventricular (F- diagnóstico prenatal).

Rentabilidad diagnóstica de la ecografía antes de la semana 19

La ecografía del primer trimestre demostró para el diagnóstico de cardiopatía mayor: sensibilidad de 54.2% (35.1% – 72.1%), especificidad de 96.6% (82.8% – 99.4%), valor predictivo positivo (VP+) 92.9% (68.5% – 98.7%), y valor predictivo negativo (VP-) 71.8% (56.2% – 83.5%). La OR fue 33.09 (IC 95% 3.85 – 284.15).

La prevalencia de los defectos detectados durante el primer trimestre fue de 45.3%.

Antes de la semana 19, la ecografía demostró para el mismo diagnóstico: sensibilidad de 66.7% (46.7% – 82.0%), especificidad de 96.6% (82.8% – 99.4%), VP+ 94.1% (73.0% – 99.0%), y VP- 77.8% (61.9% – 88.3%). La OR fue 56.00 (IC 95% 6.41 – 489.36). La prevalencia de los defectos detectados antes de la semana 19 fue de 45.3%.

Al excluir la coartación de aorta, por ser una patología difícil de diagnosticar de forma prenatal, la ecografía antes de la semana 19 aumenta su sensibilidad a 80.0% (58.4% – 91.9%), especificidad 96.6% (82.8% – 99.4%), VP+ 94.1% (73.0% – 99.0%), VP- 87.5% (71.9% – 95.0%) y OR 112.00 (11.50 – 1090.41).

En cambio, cuando se aplica al diagnóstico de cardiopatía menor, demuestra sensibilidad de 42.9% (21.4% – 67.4%), especificidad 53.6% (35.8% – 70.5%), VP+ 31.6% (15.4% – 54.0%), y VP- 65.2% (44.9% – 81.2%). La OR fue 0.87 (IC 95% 0.24 – 3.15) y la prevalencia fue de 33.3%.

Marcadores de riesgo:

Al comparar TN, MoM TN, , DVF y RT entre casos y

controles se encontraron

diferencias estadísticamente significativas; en cambio, no se demostró en MoM β-hCG y MoM PAPP-A.

Para comprobar la significación estadística, se excluyeron las alteraciones cromosómicas, manteniéndose todos ellos significativos, excepto RT.

Estos resultados quedan reflejados en la Tabla 2 y Figura 4.

La Figura 4 refleja las diferencias entre las variables estadísticamente significativas de casos y controles: TN (p<0.001 fetos totales, p=0.008 fetos

	TOTAL		CASOS		CONTROLES		p
	N	Mediana (Q1-Q3)	N	Mediana (Q1-Q3)	N	Mediana (Q1-Q3)	
TN	287	1.57 (1.31-1.83)	39	1.90 (1.48-4.00)	248	1.53 (1.29-1.78)	<0.001
MoM TN	283	0.95 (0.79-1.09)	35	1.07 (0.88-1.44)	248	0.93 (0.78-1.07)	0.001

	N	Normal		Patológico		N	Normal		Patológico		p
		N	Normal	N	Patológico		N	Normal	N	Patológico	
DVF	287	274	13	37	27	10	250	247	3	<0.001	
RT	276	265	11	33	27	6	243	238	5	<0.001	

Fetos totales

	TOTAL		CASOS		CONTROLES		p
	N	Mediana (Q1-Q3)	N	Mediana (Q1-Q3)	N	Mediana (Q1-Q3)	
TN	275	1.54 (1.30-1.81)	27	1.58 (1.47-2.17)	248	1.53 (1.28-1.78)	0.008
MoM TN	274	0.94 (0.78-1.08)	26	1.03 (0.87-1.26)	248	0.93(0.78-1.07)	0.024

	N	Normal		Patológico		N	Normal		Patológico		p
		N	Normal	N	Patológico		N	Normal	N	Patológico	
DVF	274	268	6	24	21	3	250	247	3	0.010	
RT	264	257	7	21	19	2	243	238	5	0.099	

Fetos genéticamente normales

Tabla 2. Marcadores de riesgo para CHD en casos y controles

genéticamente normales) y MoMTN (p=0.001 fetos totales, p=0.024 fetos genéticamente normales).

La Tabla 3 refleja los resultados de los marcadores de riesgo de CHD en el grupo de casos, según el cariotipo de los fetos y el tipo de cardiopatía (mayor o menor) que presentaron.

Se demostró diferencia significativa entre los cariotipos, normal y patológico, tanto en TN y DVF, no así en RT.

Por su parte, la cardiopatía mayor asociada al cariotipo no demostró diferencia significativa; en cambio, la menor, sí demostró diferencia significativa en TN y DVF:

Durante la ecografía del primer trimestre, 11 pacientes no presentaron ningún marcador de riesgo ni antecedentes para CHD. En 4 casos de este grupo, se diagnosticó cardiopatía antes de la semana 19, 1 mayor (corazón izquierdo hipoplásico), exclusivamente por la aplicación a toda la población de los 5 cortes de Yagel más la visión de las subclavias antes de la semana 19.

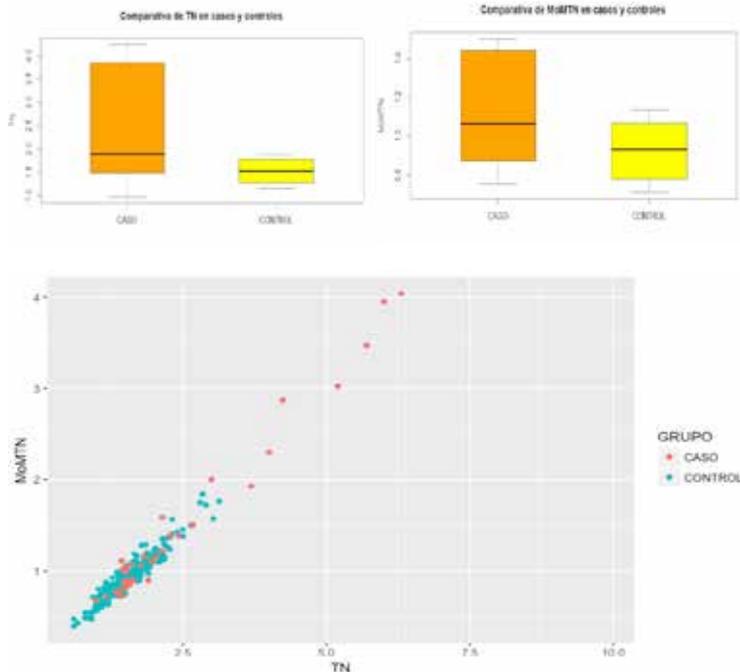


Figura 4. Cajas y bigotes y nube de puntos de concordancia de variables estadísticamente significativas ($r=0.9779037$).

	N		N	Mediana (Q1-Q3)	p	N C M	Mediana CM (Q1-Q3)	p	N Cm	Mediana Cm (Q1-Q3)	p
TN	39	CarN	27	1.60 (1.48-2.27)	0.011	13	1.90 (1.46-2.72)	0.235	14	1.55 (1.47-2.03)	0.021
		CarPat	12	4.57 (1.86-6.15)		9	4.90 (1.61-6.95)		3	4.00 (2.14-n.c)	
			N Marcador Patológico			N CM Patológico +			N Cm Patológico +		
DVF	37	CarN	24	3	0.017	10	3	0.650	14	0	0.022
		CarPat	13	7		10	5		3	2	
RT	33	CarN	21	2	0.159	8	1	0.294	13	1	1.000
		CarPat	12	4		9	4		3	0	

Tabla 3. Marcadores de alto riesgo en fetos con CHD. CM: cardiopatía mayor. Cm: cardiopatía menor. CarN: cariotipo normal. CarPat: cariotipo patológico. DVF: flujo de ductus venoso. RT: regurgitación tricuspídea.

En cambio, 30 pacientes presentaban alto riesgo, bien por uno o más marcadores de riesgo ecográfico alterados o bien por antecedentes familiares.

De 11 pacientes que presentaron $TN > 3.5\text{mm}$, 8 tenían cariotipo patológico (72.73%) y 3 cariotipo normal, 2 con cardiopatía mayor y 1 menor.

El desenlace final se adjunta en la Figura 5:

17 pacientes decidieron ILE, 16 por cardiopatía mayor: 10 asociadas a alteraciones genéticas, 4 por otras malformaciones (hidrops, secuencia Potter con agenesia renal, espina bífida) y 2 por cardiopatía mayor aislada; y, 1 fue por cardiopatía menor asociada a T18.

El 76.47% de las pacientes decidieron interrumpir antes de la semana 19 y el 23.53% pasadas estas semanas. Las interrupciones más tardías correspondieron a 3 cardiopatías mayores, 1 de ellas asociada a T13 y, 1

menor asociada a T18.

Solo se realizó 1 necropsia que confirmó los hallazgos ecográficos, tetralogía de Fallot en secuencia Potter con agenesia renal.

Sólo hubo 1 RN muerto postnatal que padecía T18 y defecto septal ventricular.

Se produjeron 10 casos de F+ en las ecografías realizadas, explicados en el Anexo 1.

DISCUSIÓN

El impacto de la ecografía del primer trimestre reside en el tiempo de detección de las anomalías congénitas y las decisiones parentales (Kenhuis et al., 2018). Un diagnóstico más precoz supone una mejor gestión del embarazo y una mayor seguridad en caso de tener que interrumpirlo.

El seguimiento de protocolos de visualización de la ecografía prenatal tiene una gran importancia diagnóstica y pronóstica para aumentar su detección, así como acelerar la derivación a otros expertos (Persico et al., 2011). Por otra parte, la normalidad de la prueba tranquiliza de forma anticipada a los padres sin tener que esperar hasta el segundo trimestre (Khalil and Nicolaides, 2013).

Cuando personal entrenado utiliza los equipos idóneos con tiempo suficiente, es posible la visualización del corazón fetal de forma similar a como se realiza en el segundo trimestre.

Aún así, existen una serie de factores que pueden influir en el rendimiento del diagnóstico ecográfico:

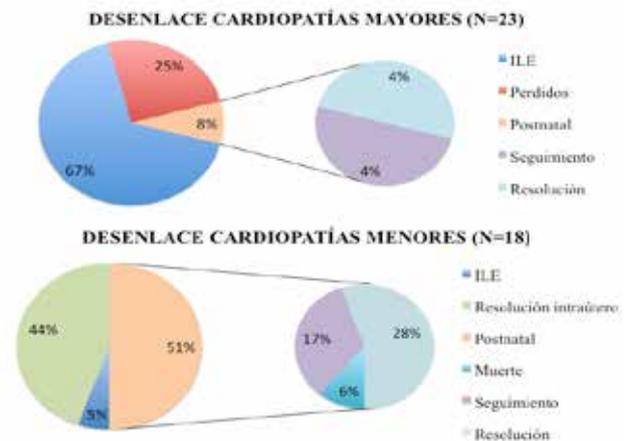


Figura 5. Desenlace

- no modificables: combinación de la vía transabdominal + vía transvaginal, edad gestacional muy precoz, anatomía fetal muy pequeña, claridad limitada en función del tamaño de las estructuras (Smrcek et al., 2006), fisiopatología evolutiva de las anomalías fetales, ausencia de anomalías posteriormente presentes (Syngelaki et al., 2011), movimiento fetal, IMC materno, y cicatrices uterinas (Wang et al., 2013);
- modificables: edad gestacional a la que se realiza la ecografía, modo ecográfico, escasa resolución de la imagen, tiempo dedicado al cribado, empleo de protocolo anatómico estandarizado, experiencia del ecografista, sistema de gestión que permita visitas periódicas, conocimiento de la embriología fetal con los hitos del primer trimestre y conocimiento de marcadores fácilmente reconocibles para el diagnóstico de anomalías como la espina bífida o las hendiduras faciales (Karim et al., 2017).

Pero no siempre el diagnóstico precoz es beneficioso, ya que se pueden producir cambios en el desarrollo de la morfología cardíaca, dificultando la observación de estructuras deseadas, o bien diagnosticar patología que se resuelve intraútero, causando una ansiedad innecesaria (Huhta, 2016; Khalil and Nicolaides, 2013; Persico et al., 2011), como hemos visto en nuestra casuística.

Todo lo anterior conlleva una tasa de falsos positivos de la ecografía obstétrica en la valoración cardíaca no despreciable, incluso sospechando cardiopatías mayores no confirmadas posteriormente. Se consideran inferiores en el primer trimestre que en el segundo pero, una actuación no cuidadosa puede condicionar el diagnóstico de un F+, y, con él, una ILE. Por ello, es de vital importancia la confirmación del diagnóstico ecográfico y la prudencia del profesional (Huhta, 2016).

Es importante diferenciar los F+ de las patologías que tienden a resolverse durante la vida intrauterina (Iliescu et al., 2013). Las pacientes del estudio que decidieron ILE antes de la semana 16, lo hicieron apoyándose en la presencia de una alteración cromosómica incontestable, demorando aquellas con estudio genético normal, hasta que la imagen ecográfica era indudable y solicitando la participación de un cardiólogo pediátrico cuando la gestación había superado la semana 16.

En el primer trimestre, el examen completo del corazón fetal es más complicado cuanto más precoz se realiza. Las tasas de éxito están en el 43%, 56% y 62% – 92% en semanas 11, 12 y 13 respectivamente (Vimpelli et al., 2006). En nuestro estudio, fue posible en el 95.12%

de los casos excepto en 2 pacientes que acudieron en la semana 11.

Estudios le asignan una sensibilidad y especificidad de 66.7% y 99.5% respectivamente, con VP+ y VP- de 85.7% y 99.5% para la detección de cardiopatías mayores (Rossi and Prefumo, 2013). La sensibilidad varía en función del operador, el centro en el que se realiza, el contenido de la evaluación (4 cámaras vs 4 cámaras + tractos de salida + 3 vasos), el riesgo pre-prueba de la madre y la calidad del seguimiento (Huhta, 2016).

En nuestro estudio, la ecografía del primer trimestre demostró una sensibilidad de 54.2% (35.1% – 72.1%), especificidad de 96.6% (82.8% – 99.4%), para el diagnóstico de cardiopatías congénitas mayores cuando se realiza con intención morfológica completa a la población general. Cuando se añade una ecografía intermedia la sensibilidad de la prueba aumenta a 66.7% (46.7% – 82.0%) y especificidad de 96.6% (82.8% – 99.4%), hasta ser similar a la de estudios con mayor detección. Al excluir la coartación de aorta, por ser una patología difícil de diagnosticar de forma prenatal, la ecografía antes de la semana 19 aumenta su sensibilidad a 80.0% (58.4% – 91.9%), especificidad 96.6% (82.8% – 99.4%), VP+ 94.1% (73.0% – 99.0%), VP- 87.5% (71.9% – 95.0%).

Estudios aseguran que hasta el 50% de anomalías fetales mayores totales se pueden detectar en esta prueba; aumenta en pacientes de alto riesgo por la predisposición de los ecografistas a buscar más patología (Rossi and Prefumo, 2013). De convertirse en práctica habitual, la ecografía del segundo trimestre podría pasar a ser la reevaluación de órganos que continúan desarrollándose (corazón y cerebro), adaptando las expectativas de cada prueba en función de la anomalía susceptible a detectar según la edad gestacional (Kenkhuus et al., 2018 ; Karim et al., 2017).

Por otro lado, una revisión de series de casos reciente demostró que la tasa de detección para defectos cardíacos era de 17% para defectos cardíacos, siendo muy variable según de qué anomalía se tratase: 51% para corazón izquierdo hipoplásico frente a 16% en coartación de aorta o 18% en la tetralogía de Fallot o TGA (Volpe et al., 2011).

Las anomalías mayores que se sospecharon durante el primer trimestre en nuestro centro fueron: 38.46% defecto septal auriculo-ventricular, 23.08% cardiopatía compleja, 7.69% para Fallot, pentalogía de Cantrell e isomerismo.

Antes de la semana 19 es posible diagnosticar muchas cardiopatías mayores, de hecho el 70% de éstas fueron diagnosticadas antes de la semana 19 en

nuestra casuística, y la ecografía intermedia tiene un valor indudable, pues rescató 3 casos no diagnosticados en la primera ecografía. El poder de la ecografía del primer trimestre en el diagnóstico de las cardiopatías menores disminuye considerablemente así como la importancia clínica de las mismas cuando son aisladas. Si forman parte de otros cuadros más complejos, como la T18 o T21, se manifestaría ecográficamente con imágenes más severas o TCC positivo que, muy posiblemente, harían que no escaparan al diagnóstico.

Existe una asociación entre cardiopatía y alteración genética, aunque los resultados sobre la importancia de las anomalías genéticas en CHD son controvertidos: algunos, asumen que son responsables de <15% de CHD (Giorgione et al., 2018), y, otros, le atribuyen hasta el 48% (Huhta, 2016).

En nuestro estudio, 14 de 41 fetos tenían alteración genética (34.15%), y de ellos, 11 presentaban CHD mayor (78.57%).

Habitualmente, se emplea QF-PCR para excluir las aneuploidías más frecuentes: T13, T18, T21 y monosomía cromosoma X. Si es normal, se realizan otras pruebas como array-CGH o análisis citogenético (Jicinska et al., 2017).

En algunos países, se ha aceptado el análisis del DNAf libre en sangre materna como primer escalón en el cribado de trisomías del cariotipo fetal y se cree que acabará sustituyendo el TCC actual (Kenkhuys et al., 2018).

Las mujeres jóvenes, más susceptibles de anomalías estructurales que cromosómicas, se beneficiarían más de ecografía que de estudio genético. Así, se ahorrarían gastos adicionales en caso de pérdida fetal, reduciría el número de test insatisfactorios por obtener muestra insuficiente y el hallazgo de TN aumentado sugeriría realizar evaluación genética (Grande et al., 2015); por último, se prevenirían los falsos negativos de DNAf en T21, T18, T13 y síndrome de Turner (Karim et al., 2017). Para ello, se necesita aprobación política de la coste-efectividad de la ecografía adicional (Harper et al., 2016).

Si para la detección de T21, el DNAf ha superado al TCC, éste último ha permitido el desarrollo de los 3 marcadores anteriores, de los que se ha beneficiado la detección de cardiopatías. La identificación de marcadores de riesgo para CHD (TN, DVF anómalo, RT) en el primer trimestre, permite cribar los fetos que precisarán una evaluación más pormenorizada.

La TN se ha convertido en un marcador fundamental para la detección de CHD y, existe controversia en cuanto a la medida a partir de la cual se considera indicado un estudio más exhaustivo del corazón fetal, estando la mayor parte de los autores de acuerdo en que ante una TN >p99

para la edad gestacional o >3,5mm independientemente de ésta, requiere una valoración cuidadosa del corazón fetal (Nicolaidis et al., 1992). Sin embargo, su normalidad no excluye que el feto pueda padecer una CHD importante.

El 1% de los embarazos presenta TN aumentada pero, la prevalencia de cardiopatía varía en función de la medida: mientras que de 3.5 – 4.4 mm existe 3%, de prevalencia de CHD, aumenta a 20% cuando >5.5mm (Khalil and Nicolaidis, 2013). De igual manera, el riesgo de cromosomopatía aumenta a medida que lo hace la TN, por tanto, TN aumentado es indicación suficiente para realizar una prueba invasiva (Souka et al., 1998) seguido de ecografía detallada con ecocardiografía durante las semanas 14 – 16 (Atzei et al., 2005). En nuestra experiencia, cuando se presenta este hallazgo, existe un 10% de probabilidad de padecer una CHD mayor (Nieto-Jiménez et al., 2012).

En nuestro estudio, el 26.83% de pacientes tenía TN aumentada, y, la mayoría (75.0%) tenían cardiopatía mayor y alteración genética. Por lo tanto, la TN aumentada unido a CHD mayor define un grupo de alto riesgo para alteración cromosómica. Sin embargo, en el grupo control no se encontró ninguna TN >3.5mm.

La literatura lo asocia principalmente a defectos de corazón izquierdo (Volpe et al., 2011) pero en nuestro estudio, el defecto septal auriculo-ventricular y cardiopatía compleja fueron los más prevalentes (36.36% y 27.27%), sin mostrar una distribución clara en cuanto al tipo de CHD, de acuerdo con otros estudios (Atzei et al., 2005)

La incidencia de CHD con TN aumentado en un estudio fue de 35.3%: 64.7% detectadas en primer trimestre frente 15.4% en segundo trimestre o postnatal (Syngelaki et al., 2011).

En nuestro estudio, de 11 embarazadas con TN aumentado, se sospechó cardiopatía en el 81.81% durante el primer trimestre frente 18.18% en ecografía intermedia o de segundo trimestre, constituyendo éste el grupo de diagnóstico más precoz.

El DVF anómalo se ha relacionado con patología de corazón derecho (Berg et al., 2006). En nuestro estudio, el DVF anómalo aparecía en 10 de 41 fetos con CHD, 7 con cromosomopatía y 3 euploides, los 3 con CHD mayor. En 4 fetos no se pudo valorar DVF. Sin embargo, en el grupo control, solo el 1.2% tuvieron ductus patológico.

Estos datos son comparables al estudio de (Khalil and Nicolaidis, 2013) en el que el DVF anómalo aparecía en 10 de 140 fetos euploides con CHD (6 eran mayores). En su estudio, la media de DVF anómalo en fetos euploides con CHD mayor era de 40%. En nuestro estudio, el DVF anómalo aparecía en 3 de 27 fetos euploides con CHD mayor: 11.11%. Como en otros estudios, apareció

correlacionado principalmente con tetralogía de Fallot y defecto septal AV (Karadzov-Orlic et al., 2015).

La RT es un hallazgo relativamente frecuente en la ecografía del primer trimestre. Su prevalencia es 1% en fetos normales, mientras que está presente en el 33% en fetos con CHD (Khalil and Nicolaidis, 2013). En nuestras pacientes se halló en 6 de 41 (14.63%), 5 con CHD mayor y cromosomopatía (83.33%). En cambio, en el grupo control, se encontró solo en 5 de 243 (2.06%).

Es típica en defectos septales auriculo-ventriculares, anomalía de Ebstein y atresia pulmonar con septo ventricular intacto (Khalil and Nicolaidis, 2013), similar a lo encontrado en nuestro análisis, donde se relacionó con cardiopatía compleja, anomalía de Ebstein, defecto septal auriculo-ventricular y tetralogía de Fallot.

La combinación de los 3 marcadores aumenta la capacidad de diagnóstico mejorando la sensibilidad (TN >p95, RT y DVF anómalo) 35.3%, 32.9% y 28.2% en CHD y 4.8%, 1.3%, y 2.1% en fetos normales; cualquiera de ellos en 57.6% de CHD y 8% de normales (Pereira et al., 2011).

RT, DVF reverso o ambos, engloban el 48% de las CHD; con TN >p99, 52% y, si se realizasen más ecocardiografías, podría emplearse TN >p95, implicando al 58% de CHD (Pereira et al., 2011).

Por tanto, en el diagnóstico de las CHD los 3 marcadores anteriores son de utilidad, sobretodo en el contexto de cromosomopatía y cardiopatía mayor, quedando aún casos de cardiopatía mayor que no presentan ninguno de ellos.

El objetivo principal de nuestro trabajo era evaluar el impacto que tiene la intención de visualizar completamente el corazón fetal lo antes posible aplicado en la población general y, no solo a la población de riesgo, en la detección de cardiopatías, es decir, buscábamos conocer cuántas pacientes sin ningún factor de riesgo previo o posterior a la ecografía del primer trimestre se habían diagnosticado precozmente.

Pues bien, 4 pacientes no presentaron ningún factor de riesgo ecográfico ni epidemiológico y, sin embargo, se diagnosticaron antes de la semana 19 por este motivo. Este hecho apoya la extensión de este tipo de exploración a toda la población.

Por otra parte, queda clara la importancia de pertenecer al grupo de riesgo por antecedentes o por el hallazgo de algún marcador alterado en la ecografía de la semana 12 utilizados para el diagnóstico de cromosomopatías.

Desde nuestro punto de vista, éste es un valor añadido de la ecografía del primer trimestre que posiblemente hará que no se sustituya el TCC o, al menos, el cribado ecográfico, ya que en nuestro estudio los marcadores

bioquímicos, al contrario de los ecográficos, no sirven para la definición de grupo de riesgo. Estos últimos, excluidas incluso las cromosomopatías, han sido útiles para el diagnóstico de cardiopatía, así como lo han sido los antecedentes familiares o personales: en nuestro estudio, 4 pacientes con antecedentes de cromosomopatía y 2 con antecedentes de malformación cardíaca, volvieron a tener alteración cardíaca en la nueva gestación.

Queda demostrado que no hay significación estadística en la diferencia de edad entre el grupo control y el grupo con cardiopatías congénitas. La literatura recoge que la edad materna es un factor independiente para CHD que no son parte de síndromes genéticos (Giorgione et al., 2018), por lo que no se debe incluir como factor de riesgo CHD.

El principal defecto de nuestro trabajo es el déficit de necropsias. Es posible que algunos de los diagnósticos ecográficos más precoces, seguidos de interrupción por cromosomopatía no sean exactos y, algunos de ellos se describieron como cardiopatía compleja por la imposibilidad de definir la anomalía observada.

El mejor método de cribado, aunque subyace un conflicto ético, debería incluir simple ciego de los ecografistas, prevención de los sesgos de los hospitales terciarios, análisis postmortem de todos los casos, consejo estandarizado neonatal y ecocardiografía neonatal (Karim et al., 2017).

CONCLUSIÓN

Por tanto, concluimos con que la ecografía del primer trimestre resulta extremadamente útil para el diagnóstico precoz de CHD, por los hallazgos que conducen al diagnóstico o por inducir la realización de una ecografía previa a la de la semana 19.

Se demuestra que, durante el primer trimestre, es posible visualizar el corazón y los grandes vasos fetales según describió Yagel para el segundo trimestre, y si bien se aplica este tipo de exploración para el grupo de riesgo definido por antecedentes personales y marcadores de la ecografía del primer trimestre, su extensión a la población general, mejora la detección.

No obstante, los esfuerzos principales deben ir encaminados al diagnóstico precoz en población de riesgo, ya que este grupo engloba el mayor número y las cardiopatías más graves.

BIBLIOGRAFÍA

1. Atzei, A., Gajewska, K., Huggon, I. C., Allan, L. & Nicolaidis, K. H. (2005). Relationship between nuchal translucency thickness and prevalence of major cardiac defects in fetuses with normal karyotype. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 26, 154-7.

2. Berg, C., Kremer, C., Geipel, A., Kohl, T., Germer, U. & Gembruch, U. (2006). Ductus venosus blood flow alterations in fetuses with obstructive lesions of the right heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 28, 137-42.
3. Braithwaite, J. M., Armstrong, M. A. & Economides, D. L. (1996). Assessment of fetal anatomy at 12 to 13 weeks of gestation by transabdominal and transvaginal sonography. *Br J Obstet Gynaecol*, 103, 82-5.
4. Carvalho, J. S., Allan, L. D., Chaoui, R., Copel, J. A., DeVore, G. R., Hecher, K., Lee, W., Munoz, H., Paladini, D., Tutschek, B., Yagel, S. & Gynecology, I. S. o. U. i. O. a. (2013). ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41, 348-59.
5. Crane, J. P., LeFevre, M. L., Winborn, R. C., Evans, J. K., Ewigman, B. G., Bain, R. P., Frigoletto, F. D. & McNellis, D. (1994). A randomized trial of prenatal ultrasonographic screening: impact on the detection, management, and outcome of anomalous fetuses. The RADIUS Study Group. *Am J Obstet Gynecol*, 171, 392-9.
6. Grande, M., Jansen, F. A., Blumenfeld, Y. J., Fisher, A., Odibo, A. O., Haak, M. C. & Borrell, A. (2015). Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 46, 650-8.
7. Harper, L. M., Wood, S. L., Jenkins, S. M., Owen, J. & Biggio, J. R. (2016). The Performance of First-Trimester Anatomy Scan: A Decision Analysis. *Am J Perinatol*, 33, 957-65.
8. Huhta, J. C. (2016). First-trimester screening for congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol*, 31, 72-7.
9. Jicinska, H., Vlasin, P., Jicinsky, M., Grochova, I., Tomek, V., Volaufova, J., Skovranek, J. & Marek, J. (2017). Does First-Trimester Screening Modify the Natural History of Congenital Heart Disease? Analysis of Outcome of Regional Cardiac Screening at 2 Different Time Periods. *Circulation*, 135, 1045-1055.
10. Karadzov-Orlic, N., Egic, A., Filimonovic, D., Damjanovic-Pazin, B., Milovanovic, Z., Lukic, R., Mandic, V., Joksic, I., Vukomanovic, V., Kosutic, J., Djuricic, S. & Mikovic, Z. (2015). Screening performances of abnormal first-trimester ductus venosus blood flow and increased nuchal translucency thickness in detection of major heart defects. *Prenat Diagn*, 35, 1308-15.
11. Karim, J. N., Roberts, N. W., Salomon, L. J. & Papageorgiou, A. T. (2017). Systematic review of first-trimester ultrasound screening for detection of fetal structural anomalies and factors that affect screening performance. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 50, 429-441.
12. Kenkhuis, M. J. A., Bakker, M., Bardi, F., Fontanella, F., Bakker, M. K., Fleurke-Rozema, J. H. & Bilardo, C. M. (2018). Effectiveness of 12-13-week scan for early diagnosis of fetal congenital anomalies in the cell-free DNA era. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 51, 463-469.
13. Khalil, A. & Nicolaides, K. H. (2013). Fetal heart defects: potential and pitfalls of first-trimester detection. *Semin Fetal Neonatal Med*, 18, 251-60.
14. Nicolaides, K. H., Azar, G., Byrne, D., Mansur, C. & Marks, K. (1992). Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*, 304, 867-9.
15. Nicolaides, K. H. a. & Falcón, O. 2004. La ecografía de las 11-13+6 semanas. London: Fetal Medicine Foundation, pp.47-60. Disponible en: <https://courses.fetalmedicine.com/files/11-13w/FMF-spanish.pdf>. Último acceso: 14 Mayo 2018.
16. Nieto-Jiménez, Y., Ruiz de Azua-Ballesteros, M., Martínez-Payo, C., Millan-Santos, I., García-Benasach, F., Vargas-Marqueta, J. a. & Iglesias-Goy, E. 2012. Screening for fetal aneuploidies and fetal cardiac abnormalities by nuchal translucency thickness in unselected population. 22nd World Congress On Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. Copenhagen, Denmark.
17. Pereira, S., Ganapathy, R., Syngelaki, A., Maiz, N. & Nicolaides, K. H. (2011). Contribution of fetal tricuspid regurgitation in first-trimester screening for major cardiac defects. *Obstet Gynecol*, 117, 1384-91.
18. Persico, N., Moratalla, J., Lombardi, C. M., Zidere, V., Allan, L. & Nicolaides, K. H. (2011). Fetal echocardiography at 11-13 weeks by transabdominal high-frequency ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37, 296-301.
19. Rossi, A. C. & Prefumo, F. (2013). Accuracy of ultrasonography at 11-14 weeks of gestation for detection of fetal structural anomalies: a systematic review. *Obstet Gynecol*, 122, 1160-7.
20. Souka, A. P., Snijders, R. J., Novakov, A., Soares, W. & Nicolaides, K. H. (1998). Defects and syndromes in chromosomally normal fetuses with increased nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 11, 391-400.

21. Syngelaki, A., Chelemen, T., Dagklis, T., Allan, L. & Nicolaides, K. H. (2011). Challenges in the diagnosis of fetal non-chromosomal abnormalities at 11-13 weeks. *Prenat Diagn*, 31, 90-102.
22. van der Linde, D., Konings, E. E., Slager, M. A., Witsenburg, M., Helbing, W. A., Takkenberg, J. J. & Roos-Hesselink, J. W. (2011). Birth prevalence of congenital heart disease worldwide: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*, 58, 2241-7.
23. Vimpelli, T., Huhtala, H. & Acharya, G. (2006). Fetal echocardiography during routine first-trimester screening: a feasibility study in an unselected population. *Prenat Diagn*, 26, 475-82.
24. Volpe, P., Ubaldo, P., Volpe, N., Campobasso, G., De Robertis, V., Tempesta, A., Volpe, G. & Rembouskos, G. (2011). Fetal cardiac evaluation at 11-14 weeks by experienced obstetricians in a low-risk population. *Prenat Diagn*, 31, 1054-61.
25. Wang, L., Wu, Q. Q., Chen, Y., Ma, Y. Q., Yao, L. & Li, M. (2013). Ultrasound screening of fetal structural abnormalities by standard ultrasound views during the first trimester. *Chin Med J (Engl)*, 126, 986-7.

ANEXO I

En este informe se recoge información del grupo de pacientes estudiado.

Antecedentes personales

	N	% de la muestra	% acumulado
Raza			
Caucásica	34	82.92	84.31
Iberoamericanas	4	9.75	92.67
Árabes	3	7.32	100
IMC			
Normal	21	51.22	51.22
Sobrepeso	6	14.63	65.85
Obesa	2	4.88	70.73
Malnutridas	1	2.43	73.17
Desconocido	11	26.83	100
Hábitos tóxicos			
Fuma	3	7.32	7.32
Sin Hábitos tóxicos	38	92.68	100
Enfermedades previas			
Trastornos hormonales	9	21.95	21.95
Dislipemia	2	4.88	26.83
Enfermedad mental	1	2.44	29.27
Enfermedad vascular	1	2.44	31.71
Sin enfermedad conocida	28	68.29	100
Antecedentes**			
Cromosomopatía	4	9.76	9.76
Malformación cardiaca	2	4.88	14.64
Gestaciones			
Única	41	100	100
Tipo de gestación			
Naturales	37	90.24	90.24
Técnicas reproducción asistida	4		
FIV (OVODON)	3	7.32	97.56
FIV	1	2.44	100

Tabla 1. Antecedentes personales grupo de casos patológico.

**Antecedentes de cromosomopatía: 2 pacientes con hijo previo con T21 vivos, 1 con T21 muerto al año y medio de vida y 1 paciente con antecedente de cromosomopatía repitió alteración genética en el embarazo actual: feto con T18 con antecedentes de síndrome de Currarino de herencia paterna: malformación sacra, teratoma sacrococcígeo y malformación anorrectal.

**Antecedentes de malformación cardiaca: 1 con hijo previo con defecto septal ventricular con cierre espontáneo a los 2 años de vida y 1 con aneurisma de ventrículo izquierdo con disfunción cardiaca severa.

Forma de concepción

El análisis de la **forma de concepción** observó que 37 gestaciones fueron naturales y 4 por TRA, ninguna de ellas tenía diagnóstico preimplantacional; proporcionalmente los defectos menores fueron más frecuentes en gestaciones por TRA (75.0% frente a 40.54%) y, por el contrario, los defectos mayores fueron más prevalentes en las naturales (59.46% frente a 25.0%), sin alcanzar la significación estadística.

En las gestaciones sin alteración cromosómica (n=27), se encontraron 11.11% defectos sólo menores en gestaciones por TRA, frente al 88.88% en las naturales: 12 mayores y 12 menores.

La literatura adjudica un riesgo aumentado de CHD a gestaciones mediante TRA, aunque su prevalencia puede estar mermada por las ILE (Germanakis and Sifakis, 2006).

En nuestra muestra, la presencia de anomalías fue similar en los dos tipos de gestación, si bien las mayores predominaron en la gestación natural (59.46% frente a 25.0%). No obstante creemos que el pequeño número de casos, no permite la extracción de conclusiones fiables.

No hay consenso sobre la necesidad de ecocardiografía prenatal en los casos de gestaciones por TRA, pero la American Society of Echocardiography y la American Heart Association sí lo consideran así (Carvalho et al., 2013).

Ecografía del primer trimestre

Además de los marcadores de riesgo ecográficos, durante el primer trimestre se valoró el número de vasos de cordón en 41 fetos con cardiopatía, encontrando **arteria umbilical única (AUU)** en 6 (14.63%). Esta anomalía se encontró en 3 de 23 (13.04%) de las mayores y en 3 de 18 (16.67%) de las menores. Al excluir alteración cromosómica (n=27), se encontró AUU en el 11.11% de los fetos euploides.

Sólo 2 de las 41 pacientes presentaron **ARSA**, las 2 con cardiopatía mayor y cariotipo patológico.

Descripción de falsos positivos (f+)

Se tomaron como falsos positivos, sospechas de cardiopatía que solo fueron visibles en una ecografía y no pudieron ser confirmados en posteriores o por expertos en cardiología fetal.

5 fueron F+ de ecografías anteriores a la semana 20 y 5 posteriores.

-Antes de la semana 20: 3 defecto septal ventricular, 1 arco aórtico derecho y 1 defecto septal auriculo-ventricular.

- 2 F+ durante el primer trimestre
- 3 F+ en la ecografía intermedia

-Después de la semana 20: 2 defecto septal ventricular, 1 sospecha de coartación de aorta, 1 desviación del eje cardíaco y 1 engrosamiento de la pared miocárdica.

Por tanto, de los 10 F+, 2 (20.0%) fueron de sospechas de cardiopatías mayores.

De los antecedentes maternos (n=10), la gestación de 2 de las pacientes había sido por TRA (20.0%) y 2 embarazos eran gemelares (20.0%).

Una TN >3.5mm sólo se encontró en uno de ellos, sin resultado de cromosomopatía tras prueba invasiva y para el que se sospechó defecto septal auriculo-ventricular. Además,

fue el único de los falsos positivos con DVF anómalo, aunque sin regurgitación tricuspídea.

Sólo hubo 1 F+ con regurgitación tricuspídea (10.0%).

De los 10 F+, 6 presentaban alto riesgo de cardiopatía (60.0%), 3 por alto riesgo de T21, 1 por antecedentes familiares de dos hijos previos con valvulopatía aórtica y 2 por marcadores de riesgo de cardiopatías (TN aumentado, DVF anómalo o RT).

5 de las 10 (50.0%) se sometieron a pruebas invasivas, todas ellas normales: 1 por marcadores de riesgo (TN aumentada y DVF anómalo), 2 por alto riesgo de cromosomopatía en el test de cribado combinado, 1 por antecedentes de malformación cardiaca y por malformación adenomatoidea quística y 1 por hidrops fetal con hidrotórax izquierdo.

De los 10 F+, 2 pacientes decidieron ILE por motivos externos a la patología cardiaca (20.0%): 1 por malformación adenomatoidea quística y 1 por hidrops fetal con hidrotórax izquierdo. Los otros 8, fueron RN normales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carvalho, J. S., Allan, L. D., Chaoui, R., Copel, J. A., DeVore, G. R., Hecher, K., Lee, W., Munoz, H., Paladini, D., Tutschek, B., Yagel, S. & Gynecology., I. S. o. U. i. O. a. (2013). ISUOG Practice Guidelines (updated): sonographic screening examination of the fetal heart. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41, 348-59.
- Germanakis, I. & Sifakis, S. (2006). The impact of fetal echocardiography on the prevalence of liveborn congenital heart disease. *Pediatr Cardiol*, 27, 465-72.

25 y 26 de octubre de 2019

Granada

8^a Reunión científica



ginep
ginecólogos
privados

ORGANIZADA POR:



Centro Médico
Instituto Palacios
Salud de la Mujer

8ª Reunión Científica GINEP

Avance de Contenidos

Síndrome genitourinario de la menopausia: actualidad y nuevos avances

El desafío de los **SERMs**

Tratamiento hormonal de la menopausia **17 años después del WHI**

Lactobacillus vaginales: una realidad en la que no profundizamos

Microbioma y ginecología y obstetricia

Dolor en la mujer: una asignatura pendiente en nuestra especialidad

Ospemifeno: más allá de la atrofia vulvo-vaginal

Factores que afectan a la **sexualidad en la mujer**

Luces y sombras del **manejo de HPV** en España

La anticoncepción del presente. ¿Cuál es y por qué?

Los 10 avances más importantes de nuestra especialidad en la última década

Inmunidad e inmunoterapia en ginecología

Avances en el **cuidado de la mujer embarazada**

El **síndrome de ovarios poliquísticos**: siempre de actualidad

¿Debemos hablar de **ginecología cosmética** o de **ginecología regenerativa**?

Controversias sobre **el derecho de la mujer a que le practiquen una cesárea**

Marketing digital en la consulta privada

¿Debemos pasar **consulta por Skype**?

**SECRETARÍA
TÉCNICA:**



Pº Sta. María de la Cabeza, 66 • 28045 Madrid
ginep@meetandforum.com • Tel: 91 517 87 88

SEDE: Palacio de Congresos de Granada



www.facebook.com/comunidadginep



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

MÁS INFORMACIÓN EN:

www.ginep.es

Caso Clínico

Paget de vulva enmascarado por liquen escleroso

Paget's disease of the vulva masquerading for lichen sclerosus

López-Olmos J (1), Navarro P (2)

(1). Unidad de GINECOLOGIA , Centro de Especialidades de Monteolivete, VALENCIA (España).

(2). Servicio de ANATOMIA PATOLOGICA del Hospital Arnau de Vilanova, VALENCIA (España).

RESUMEN

Presentamos un caso de Paget de vulva en una mujer de 52 años, tratada con clobetasol por liquen escleroso, durante año y medio, que, sin mejoría clínica, al practicar biopsia se llega al diagnóstico. Mostramos la iconografía completa.

Palabras clave: Líquen saleroso, Clobetasol, Paget de vulva

ABSTRACT

We present a case of vulvar Paget's disease in a woman of 52 years old, treated with clobetasol for lichen sclerosus during one year and a half, without improvement. The biopsy carry-on the diagnostic. We present the complete iconography.

Keywords: Lichen sclerosus, Clobetasol, Paget's disease of the vulva.

INTRODUCCION

La enfermedad de Paget de vulva es una lesión infrecuente con potencial maligno (1). Es una lesión eczematosa descamativa, de márgenes difusos; placas

rojas con superficie rugosa, erosivas; o una lesión bien definida con bordes aterciopelados y rojizos e islas blancas de hiperqueratosis en el epitelio genital queratinizado (2).

El diagnóstico primario es por biopsia. En la Anatomía Patológica, hay una epidermis con células claras grandes, redondeadas, atípicas, con núcleo grande, oval, con nucléolo prominente; y citoplasma pálido, granular, anfófilico o basofílico (3). Están solas o en aglomeraciones entre las células basales o parabasales de la epidermis. Las mitosis no son frecuentes. Puede haber invasión dérmica, en la submucosa puede haber un adenocarcinoma subyacente. Hay un infiltrado crónico inflamatorio.

La enfermedad es primaria en la epidermis, o secundaria a partir de células que migran de un adenocarcinoma (2). Se considera carcinoma in situ. Se clasifica en dos tipos (4):

- primario, en la epidermis, P1:
 - 1a, intraepitelial
 - 1b, con enfermedad invasiva
 - 1c, intraepitelial, con carcinoma subyacente secundario, no cutáneo:
- P2, adenocarcinoma rectal o anal
- P3, neoplasia de vejiga

En < 10 % tienen adenocarcinoma subyacente de vulva, y en 20 % con carcinoma de recto-colon, endocervix o endometrio, ovario, tracto urinario o mama (1).

En IHQ, inmunohistoquímica, las células de Paget son positivas a citoqueratina 7, PAS, y ACE (3). Y son

CORRESPONDENCIA:

Jorge Lopez-Olmos

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

negativas a proteína S 100, HMB-45 y MELAN A. Con citoqueratina 20 positiva, sospecha de adenocarcinoma.

La enfermedad se da más en mujeres, mayores de 50 años, con prurito en vulva y perianal. Hay erosiones e hiperpigmentación. En apariencia simula otras enfermedades : eczema, líquen simple crónico, dermatitis de contacto, psoriasis (2).

La enfermedad primaria es un proceso superficial lentamente progresivo e indoloro. El tratamiento es la cirugía, una excisión con 2 cm de margen. La enfermedad secundaria , con invasión o adenocarcinoma, ya requiere vulvectomía parcial o total, y hacer linfadenectomía inguinal unilateral (3). Es cirugía complicada, que requiere plástica y reconstructiva . Como hay recurrencias en 50%, hoy se buscan otros tratamientos: médicos, como imiquimod o 5 fluoracilo tópicos; radioterapia, terapia fotodinámica o laser de CO2. pero el seguimiento prolongado es necesario.

En este trabajo , presentamos un caso de Paget de vulva, enmascarado por un líquen escleroso, que se diagnostica con la biopsia, al no mejorar la sintomatología de la paciente con el tratamiento.



Figura 1. MACROSCOPICA
Vulva de la paciente con lesiones de líquen escleroso, quistes sebáceos en ambos labios mayores y comedones

CASO CLINICO

Mujer de 52 años, G1C1, una gestación terminada en cesárea, con menopausia a los 47 años. Antecedentes: ovariectomía izquierda por teratoma. En tratamiento con Alprazolam por ansiedad. Consultó por picor vulvar y sequedad vaginal. A la exploración, presentaba líquen escleroso (LE) con erosiones, múltiples quistes sebáceos en labios mayores y comedones (figuras 1 y 2).



Figura 2. MACROSCOPICA
.A mayor aumento. Líquen escleroso, con erosiones

La citología cervicovaginal fue negativa . En la ecografía transvaginal, presentaba un útero atrófico, con línea endometrial de 3,1 mm, y los ovarios no visualizables. Se dio tratamiento con crema de clobetasol para el LE y promestrieno para la sequedad vaginal.



Figura 3. MACROSCOPICA
.La misma vulva 2 años después

A los 6 meses, la exploración era igual. Habían mejorado sus molestias, y se mantuvo igual pauta.

Al año, tenía erosiones y clínicamente dijo que no

mejoraba del picor; 6 meses después, no tenía erosiones, pero el picor se mantenía a pesar del clobetasol.

A la vista de la no mejoría clínica y con las lesiones actuales (figura 3), se decidió practicar biopsia de vulva, unos días después, con anestesia local.

El informe de Anatomía Patológica: se observa mucosa de labio menor con enfermedad de Paget vulvar, con presencia de microinvasión de submucosa (< 1 mm). La lesión se extiende a la totalidad de la biopsia afectando los márgenes de la misma.

En la mucosa vulvar hay la presencia de una proliferación que ocupa todo el espesor de la epidermis (figura 4) , constituida por células de citoplasma amplio, pálido, (figura 5), que se disponen predominantemente en forma de nidos. Existe focal microinvasión de la submucosa y denso infiltrado linfocitario subyacente,

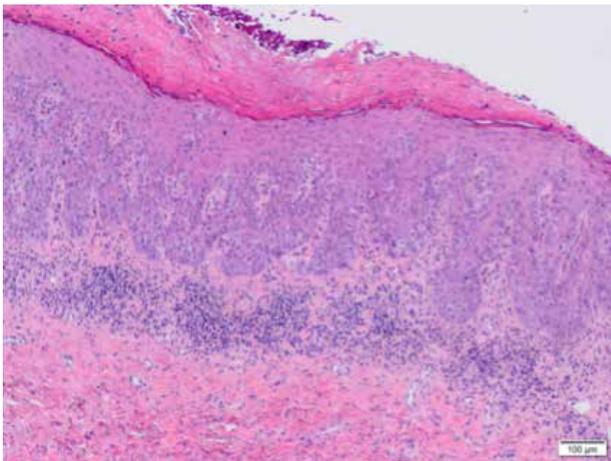


Figura 4. MACROSCOPICA
Epidermis acantósica con hiperparaqueratosis e infiltrado inflamatorio linfohistiocitario

Inmunohistoquímicamente, estas células son negativas para los marcadores de melanoma (Melan-A y HMB-45) y son positivas para citoqueratinas AE1- AE3 , CK7 y CEA (figura 6).

Se remitió a la paciente al hospital para tratamiento quirúrgico.

DISCUSION

En nuestro caso, la vulva presentaba múltiples quistes sebáceos en ambos labios mayores, y comedones. Y un líquen escleroso con erosiones. Tratamos con clobetasol, y hubo mejoría parcial del prurito en año y medio de seguimiento. Al practicar la biopsia se informó de

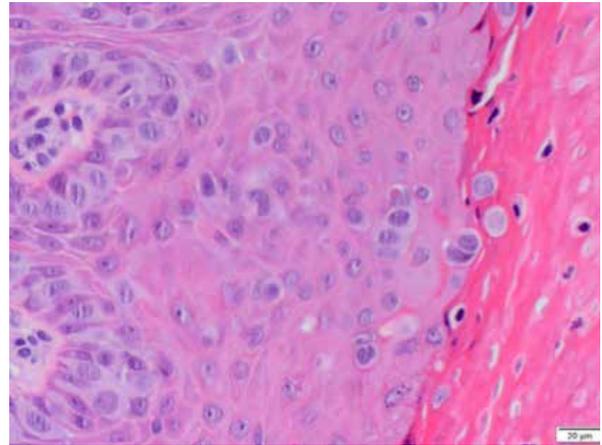


Figura 5. MACROSCOPICA
.Células intraepidérmicas atípicas, aisladas, con citoplasma claro.
.Células de Paget

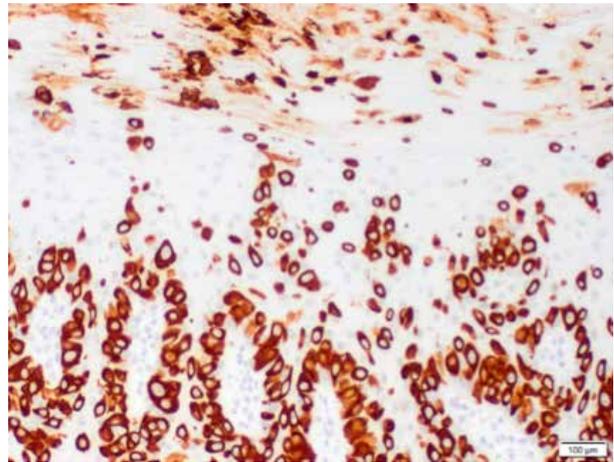


figura 6: MICROSCOPICA (CK conjugada, 100x
Positividad de las células a la citoqueratina conjugada, lo que descarta un origen melanocítico de las mismas

Paget de vulva, enmascarado por el líquen. No hemos encontrado referencias similares a este caso.

Queremos destacar un hecho importante, y es el retraso en el diagnóstico con esta enfermedad.

En una serie de 56 casos de Paget de vulva (5), de 1980-2008, la media de edad fue 69 años (rango 42-89), con seguimiento medio de 5,6 años. Las lesiones se dieron más en labios mayores, y en 46% eran lesiones bilaterales. Había prurito y sensación de quemazón. Hubo recurrencias en 32%. La acantosis epidérmica fue un factor de riesgo significativo. La invasión del estroma, en 18%, no fue un factor pronóstico significativo.

En una serie china, en 2000-2011, de 6 casos y considerando 79 casos de la literatura, en total 85 casos (6), la media de edad fue 64,4 años (rango 33-82). El rango de tiempo hasta el diagnóstico fue de 1 mes a 25 años, lo que significa que hay retraso en el diagnóstico. Eran intraepiteliales 61,5% e invasivos 20 %. Hubo recurrencias en 43,5%, con una media de 12,7 meses. No hubo relación de la recurrencia con la afectación de los márgenes, con los ganglios o el tipo de patología (había 7 casos con un cáncer secundario). El Paget de vulva tiene alto riesgo de recurrencias, y necesita largo tiempo de seguimiento.

En una serie de 89 casos de Paget de vulva (7), retrospectiva, de 44 años (1966-2010), la media de edad fue 67 años (rango 32-89). La media de síntomas hasta el diagnóstico fue 10 meses (rango 1-204 meses). La mayoría tuvo múltiples recurrencias, 58,4% . En 18%, con 4 ó más . Un caso con 10 recurrencias. No hubo asociación entre márgenes afectos y recurrencia. En 7,9 % tienen un cáncer de vulva invasor, con > 1 mm de invasión. Ninguna murió de la enfermedad o de cáncer de vulva. Hoy se buscan tratamientos alternativos.

Un tratamiento alternativo podría ser el imiquimod. En un estudio de 63 casos (8), fue un tratamiento efectivo para recurrencias múltiples o en casos que se rechaza la cirugía. La media del tratamiento fue 4 meses. Hubo remisión completa en 46 casos (73%), y 5,7% de recurrencias (2/35) a 12 meses de tratamiento. La respuesta no depende de la edad, del tipo de enfermedad (primaria o recurrente) ni de la frecuencia de tratamiento. Pero tiene efectos secundarios : irritación en 40%; erosiones en 40%; dolor en 20% y ulceración en 10%.

Con el Paget de vulva es difícil determinar el margen apropiado de resección. La línea de resección habría que basarla en un mapa de biopsia (9), no en los hallazgos clínicos, y sería un mejor método para tratar el Paget. Si el borde está bien definido sería a 1 cm de margen. Pero si no está bien definido sería a 3cm de margen. Aún así, si se hace un examen histológico postoperatorio, se ven células de Paget residuales en 47 % (8 de 17 casos). Pero la tasa de recurrencia fue 5,9 % (1 de 17 casos).

Las células de Paget son multicéntricas, con tendencia a la recurrencia, y con rara invasión; son características como en las células atípicas por virus. Investigando en 3 casos de Paget de vulva (10), el antígeno de virus

del herpes tipo 2 (VHS-2) y el ADN de VPH, virus del papiloma humano, éste fue negativo. En un caso hubo antígeno positivo ICSP 34/35 de VHS-2, lo que indica infección previa por VHS en el área de la lesión. Pero las células de Paget son VPH negativas.

En conclusión, cuando un proceso dermogenital no está claro o con su supuesto tratamiento no mejora, debe practicarse una biopsia, porque muchas veces nos llevaremos una sorpresa, como en nuestro caso.

BIBLIOGRAFIA

1. MAC LEAN, A y REID, W. Enfermedad de Paget de la vulva, en *Ginecología de SHAW*, A.W ; LUESLEY, D y MONGA, A. Tomo 2. Amolca, Caracas, 4ª ed, 2015 ; 40 : 605.
2. LYNCH, P.J y EDWARDS, L. *Genital Dermatology Atlas and Manual*. Wolters Kluwer, Philadelphia, 3ª ed, 2018 ; 6 : 102-104.
3. WILKINSON, E.J. Enfermedad de Paget cutánea primaria, en *Patología del tracto genital femenino de Blaustein*, de KURMAN, R.J ; ELLENSON, L.H y RONNETT, B.M. Amolca, Caracas, 7ª ed, 2014 ; 2: 82-86.
4. MENDIVIL, A.A ; ABAID, L ; EPSTEIN, H.D; RETTENMAIER, M.A ; BROW, J. V (III) ; MICHA, J.P ; WABE, M. A y GOLDSTEIN, B.H. Paget's disease of the vulva: a clinico-pathologic institutional review. *Int J Clin Oncol*, 2012 ; 17 : 569-574.
5. SHACO-LEVY, R ; BEAN, S.M ; VOLLMER, R.T ; PAPALAS, J.A ; BENTLEY, R.C ; SELIM, Mª. A y ROBBOY, S.J. Paget disease of the vulva : a histologic study of 56 cases correlating pathologic features and disease course. *Int J Gynecol Pathol*, 2009 ; 29 : 69-78.
6. LIU, G ; YUAN, B ; WANG, Y y XUE, F. Clinicopathologic study of vulvar Paget's disease in China. *J Low Genit Tract Dis* ; 2014 ; 18 : 281-284.
7. ONAIWU, C.O ; PONTREMOLI SALCEDO, M; PESSINI, S.A ; MUNSELL, M. F ; EUSCHER, E.E ; REED, K.E y SCHMELER, K.M. Paget's disease of the vulva : a review of 89 cases. *Gynecol oncol Rep*, 2017 ; 19 : 46-49.
8. MACHIDA, H ; MOEINI, K ; ROMAN, L.D y MATSUO, K. Effects of imiquimod on vulvar Paget's disease : a systematic review. *Gynecol*

- Onol , 2015 , 139 : 165-171.
9. KATO, T; FUJIMOTO, N; FUJII, N y TANAKA, T. Mapping biopsy with punch biopsies to determine surgical margin in extramammary Paget's disease. *J Dermatol* , 2013 , 40 ; 968-972.
 10. BORNSTEIN, J ; KAUFMAN , R.H , ADAM , E; BUREK , J y ADLER- STORTHZ, K. Paget's disease of the vulva : search for herpes simplex virus antigens and human papillomavirus antigen and DNA. *Gynecol Oncol* , 1988 ; 31 : 384-388.

TRIBUNA HUMANÍSTICA

LA HABANA EN EL CORAZÓN

La Habana in the heart

A inicios del pasado mayo recibí un mensaje del profesor Manuel Diaz Rubio comunicándome el pertinente acontecimiento de la publicación de una novela de su autoría titulada “*El retorno de Pedro, Asturias. La Habana, el regreso y un testamento perdido*”. Lo leí con fruición, atrapado en el argumento, en el profundo conocimiento que demuestra de la capital cubana, y trasladado a lugares y escenarios que me son muy familiares y queridos. Cuba rezuma lo español por todos sus poros. No en vano tocamos tierra allí en 1492 y perduramos hasta su independencia en 1898. La Habana, como reza la habanera compuesta por Carlos Cano y letrada por Antonio Burgos, es Cádiz, con más negritos y Cádiz es la habana



Figura 1. Hotel Nacional



Figura 2. La caleta y hospital de Mora Cádiz

Mora. (figura 2) En el Nacional tuvo lugar en diciembre de 1946 la famosa conferencia, reunión de las 5 grandes familias de la mafia

con más salero. En La Tácita de plata estudié la carrera de medicina y de la Habana tengo gratísimos recuerdos de los días aprovechados, mitad monje mitad soldado, con obligaciones profesionales pero también recorriendo sus calles, visitando sus museos, paseando sus distritos más emblemáticos. Procuero alojarme en el hotel Nacional (figura 1) declarado memoria del mundo por la Unesco y famoso a más de por su belleza por su historia, ya que ha albergado a numerosas personalidades mundiales. Fran Sinatra y Ava Gardner iniciaron allí su luna de miel y comenzaron igualmente sus primeras disputas y Churchill

y Fleming entre otros muchos famosos fueron huéspedes de él. Está situado frente al Malecón, que tanto recuerda a la Caleta de Cádiz, lugar en el que curiosamente residí en mi época de estudiante, cerca del antiguo hospital de



Figura 3. Hotel Habana-libre

italoamericana organizada por Lucky Luciano. Es el más emblemático junto al hotel Hilton, (figura 3) hoy denominado la Habana libre, incongruencias de la vida, situado al lado de la mundialmente famosa heladería Copelia. El Habana Hilton, igual que los hoteles Capri y Riviera, insignias de la era del juego y lujo americano fue expropiado por el Gobierno liderado por Fidel Castro. En ese hotel, se dice existir una habitación llamada



Figura 4. Mercadillo libros



Figura 5. Catedral San Cristobal



Figura 6. Plaza de la revolución

La Castellana, en la que Fidel Castro instaló su oficina personal en los primeros años de gobierno revolucionario y fue allí donde supuestamente la CIA fomentó dos conatos de asesinato al líder cubano. A partir de entonces Fidel ya no tendría residencia oficial y cambiaría permanente de morada de forma que sólo sus íntimos sabían dónde dormiría.

PEDRO el protagonista de la novela de Díaz Rubio es un emigrante Asturiano que como otros muchos llega a Cuba en busca de hacer fortuna, refractarios a la prudencia. La primera oficina de su negocio la ubica en la Habana Antigua, desde 1982 patrimonio de la humanidad por la Unesco, cerca de la plaza de Armas, la más vetusta de las plazas coloniales, llamada así porque en ella se adiestraban los ejércitos y donde se encuentra el Palacio de los Capitanes Generales. Para los aficionados a los libros en la plaza se instala un mercadillo (figura 4) de segunda mano harto conocido, donde todavía pueden encontrarse libros coloniales. Limítrofe se haya la Catedral de San Cristóbal, (figura 5) bellísima edificación del barroco americano. Su construcción comenzó en 1749 por la Orden de los Jesuitas, y cuando estos fueron expulsados del territorio español en 1767, por el rey Carlos III, acusados del motín de Esquilache, las obras hubieron de detenerse. Se reanudaron con posterioridad y allí fueron trasladados en 1777 los museos, iconografías y colecciones de la vieja Iglesia parroquial mayor. Dos torres laterales con campanarios tres naves y ocho capillas laterales, conforman su interior que ha sido remodelado varias veces, la última precediendo a la histórica visita del Papa Juan Pablo II, en enero de 1998 que emocionó al mundo. “La tierra que usted acaba de besar se honra con su presencia” le dijo Fidel tras besar tierra cubana. “Que Cuba se abra al mundo con todas sus magníficas posibilidades, y que el mundo se abra a Cuba” aseveró el pontífice en la misa oficiada en la plaza de la revolución (figura 6). Buen negociador debía tener el Papa para que le permitieran hacerlo en sitio tan emblemático para los revolucionarios cubanos. Parece ser que en el altar del Evangelio de la Catedral reposaron algún tiempo los restos mortales de Cristóbal Colón, y digo parece ser porque con Colón lo exiguo que ha quedado claro es que tras la dominación española en América estos restos llegaron a la catedral de Sevilla

La tierra que usted acaba de besar se honra con su presencia” le dijo Fidel tras besar tierra cubana. “Que Cuba se abra al mundo con todas sus magníficas posibilidades, y que el mundo se abra a Cuba” aseveró el pontífice en la misa oficiada en la plaza de la revolución (figura 6). Buen negociador debía tener el Papa para que le permitieran hacerlo en sitio



Figura 7. Bodeguita del Medio

llegaron a la catedral de Sevilla



Figura 8. Habitación Hemingway en hotel Ambos Mundos



Figura 9. Hemingway en la Floridita

dónde actualmente tiene su panteón.

En la misma calle del empedrado está la famosa bodeguita del Medio (figura 7) llamada así por situarse en mitad de la misma en lugar de los extremos en los que habitualmente y de forma estratégica se situaban los tabancos en La Habana. Fue cerrada en 1959 y sus paredes pintadas de nuevo, por lo que se perdieron las firmas originales de las personas que allí las habían estampado entre ellas la de Ernest Hemingway que escribió “*My mojito in La Bodeguita, My daiquiri in El Floridita*“ Esta frase hizo famosas a las dos pero sobre todo a la última que se autodenomina “*La cuna del daiquiri*” Ernest a los inicios de su llegada a Cuba en 1932 se instaló en el Hotel Ambos Mundos habitación 511 (figura 8). Paraba muchos días en la barra de la Floridita donde han puesto una estatua suya (figura 9) que es hoy día un reclamo para los turistas y visita obligada.

Pedro, el protagonista, adquirió una parcela en el Vedado, al final del siglo XIX, entonces en desarrollo, barrio elegante muy bien diseñado con vistosas arboledas, donde se construyó una casa estilo colonial. Tras la revolución sus acaudalados habitantes hubieron de abandonar la Habana y el gobierno expropió las casas para destinarlas a sedes de organismos públicos o viviendas de destacados dirigentes del partido. También a los comunistas les gustan las casas buenas como hemos podido recientemente comprobar en nuestros lares. Muchos Asturianos emigraron a la Habana en el siglo XIX entre ellos los hermanos Solís fundadores de una tienda de telas El Encanto, (figura 10) que luego ampliarían a la venta de todo tipo de mercancías en sus distintos departamentos,



Figura 10. Almacenes El Encanto

con grandes escaparates y escaleras mecánicas. Avanzados a su época, fueron pioneros de los grandes almacenes actuales, de hecho Pepín Fernández, fundador de Galerías Preciados y Ramón Areces del Corte Inglés, iniciaron sus carreras allí.

No es de extrañar que la numerosa comunidad Asturiana decidiese erigir un edificio para sede de una sociedad con ese patronímico: El bello Centro Asturiano de la Habana (figura 11) finalizado en 1927, asentado en mármoles y que fue sede de numerosos actos sociales y también docentes porque en ella hubo escuelas para sus socios y descendientes. Tras la revolución todos los centros regionales fueron expropiados y tras algunas vicisitudes es, actualmente sede del Museo Nacional de Bellas Artes donde destaca como no podía ser de otra manera, lo español con obras de importantes pintores hispanos como Eugenio Lucas Velázquez, Zuloaga, Mariano Fortuny, Sorolla y Raimundo de Madrazo



Figura 11. Centro Asturiano Habana

No menos cardinal y anterior en construcción, es el Centro Gallego (figura 12) de estilo neobarroco que se formó utilizando el antiguo teatro Tacòn llamado así porque lo mandó construir el general gobernador



Figura 12. Centro gallego Habana



Figura 13. Tropicana



Figura 14. Sociedad Cubana O&G

del que tomó el nombre. En su época fue el tercero en capacidad del mundo tras la Scala de Milán y la Ópera de Viena con aforo para más de 1500 personas.

Tras la revolución fue también intervenido y actualmente se denomina Gran teatro de la Habana sede del ballet nacional de Cuba y su sala principal lleva el nombre de Federico García Lorca en honor del poeta español.

Visita igualmente obligada pero más informal, el famoso cabaret Tropicana (figura 13) donde Graham Greene en su novela “*Nuestro hombre en la Habana*“, narración ambientada en muchos de los lugares que hemos nombrado, sitúa el decimoséptimo cumpleaños de Milly la hija de Wormold, el protagonista. Las autoridades cubanas lo confiscaron después de la revolución y aunque reflejo de la corruptela y lujo americano, lo mantienen abierto por ser una fuente considerable de ingresos, eso sí dándole una supuesta visión cultural. En la actualidad está dirigido por Chucho Valdés, hijo del compositor Valdés y nieto del inolvidable pianista y músico Bebo Valdés fallecido en Suecia en 2013.

Preciso es confesar y no puedo dejar aquí de hacerlo y a la vez agradecerlo el que la Sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología me nombrara sin merecerlo, miembro de honor en el año 2006 siendo su presidenta la Dra Blanca Manzano en acto celebrado en el hospital materno infantil Ruiz Coro. (figura 14)

La novela de nuestro querido colega, es muy agradable de leer, y tiene un feliz e inesperado desenlace lo que la hace altamente recomendable para cualquier lector e imprescindible para los amantes de los que llevamos la Habana en el corazón.

JM Bajo Arenas
Catedrático Obstetricia y Ginecología
Universidad Autónoma de Madrid

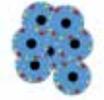
Primera autovacuna que induce inmunidad frente a candida

¿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.

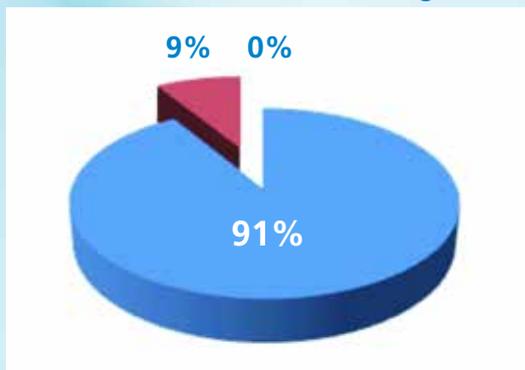


Los anticuerpos se fijan a las candidas, procesando su destrucción.

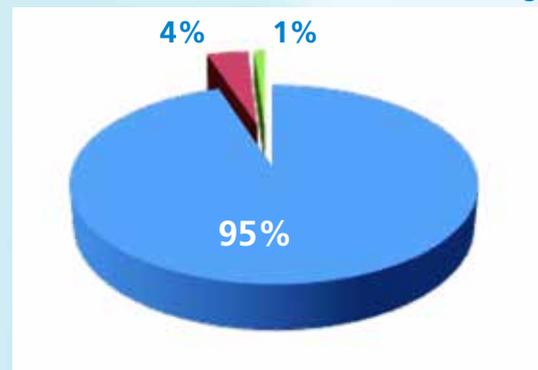


Eficacia en más del 90% de los pacientes (1,2,3,4)

Estudio observacional Hospital Universitario Ciudad Real. Servicio de Ginecología.



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

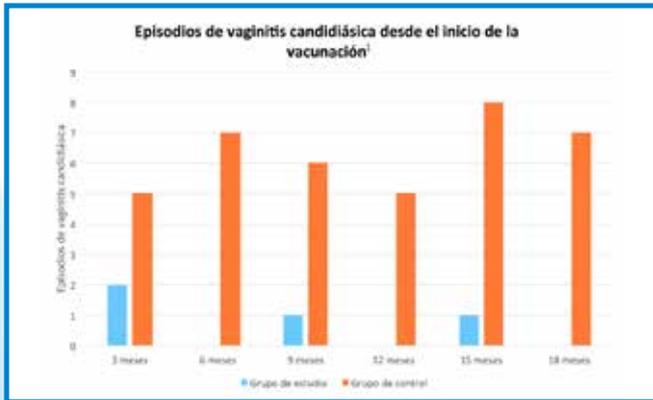


Exito

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

BiOWise
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

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

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

Díaz-Plaja, Fernando (1912–2012):

Un valioso espécimen de la Cultura nacional e internacional, y un Ciudadano del Mundo (dio más de una vez la vuelta a nuestro planeta, con el apoyo de ser un descarado políglota: hablaba y escribía en siete idiomas).

Nació en Barcelona (siempre se sintió catalán y español); vivió muchos años en Madrid, desde donde asumía ser madrileño y barcelonés; y finalizó su vida fuera de España, quizá porque la muerte le impidió hacer las maletas para regresar a tiempo, como me consta que hubiera sido su deseo.

Fue un caballero de “los de antes”, con pinta de elegante Lord Inglés y sencilla simpatía meridional. Esgrimista, Cazador de Montería y de Ojeo, pero siempre de Ley, y gastrónomo “a la francesa”. Fuera de estas pequeñeces, rendía culto a la amistad, a la que anteponeía al resto de valores.

Persona de gran cultura, que la expresaba a través de sus Libros y Escritos, no diría que fue un escritor prolífico, sino avasalladoramente fecundo, tanto en la calidad como en la cantidad de su Obra.

Su hermano mayor, Guillermo, Catedrático de la Universidad de Barcelona, fue el autor de la magnífica “Historia de la Literatura Española”. Pero Fernando, haciendo honor al apellido, no le fue a la zaga: Licenciado y Doctor en Filosofía y Letras por las Universidades de Valencia y Barcelona, ejerció como Profesor de Español en Milán, Bari y Heidelberg, para más tarde impartir Cursos de Literatura Española en las Universidades de Stanford, Pensylvania, Texas, Puerto Rico, Gratz (Austria) y Río de Janeiro.

Su producción literaria refleja las parcelas que dominaba: Escritor, Ensayista, Periodista, Biógrafo, e Historiador, a través de las cuales alumbró importantes frutos bibliográficos: la biografía de “Teresa Cabarrús” (escrita a los 25 años), la de “Guzmán el Malo”, o la de “Eugenia de Montijo” (1992), que me ayudó a escribir en 2010 la Patobiografía de este seductor personaje. La de “Catalina La Grande”, y la de “Fernando VII”. Sin olvidar las Traducciones de “Macbeth”, de el “Mono vestido” o de la “Visita de la vieja dama”.

De sus Obras de fondo histórico-divulgador, merecen citarse: “Cuando perdí la Guerra”; “Anecdotario de la España franquista” (donde defendió la paz y la concordia a través de la ironía suavizadora); “Las Españas de Goya” (en la que supo ensamblar lo histórico y lo literario en el s. XVIII); “Anecdotario de la Guerra Civil Española” (restando dolor a la penosa Contienda, con humor); “La Historia de España contada por los Poetas” (un bello texto histórico-poemático).

Apartándonos del tema histórico, debe consignarse “El arte de envejecer”, que en 1992 ganó el “XX Premio Anagrama de Ensayo”; un conjunto de normas de vida



Profesor Julio Cruz y Hermida

higiénica saludables, que debió aplicarse sobre sí mismo, ya que falleció a la longeva edad de 94 años, en condiciones harto aceptables. Ese mismo año publicó “El Servicio doméstico español” (un alegato en favor de las “Empleadas de Hogar”, en contra de las <esclavas domésticas>.

Dejo para el final del comentario a su Obra, su fijación al tema de los Pecados capitales, con su célebre Libro “El Español y los siete Pecados Capitales” (un best seller que permaneció durante cuatro años en la lista de libros más vendidos en España –alrededor de un millón de ejemplares-). No sólo los centró en nuestros nacionales, sino que también los internacionalizó, con igual título, a los norteamericanos, los franceses, los italianos, y los de los Países de la Europa del Este. También amplió el tema a los suyos (“Mis pecados capitales”, una deliciosa confesión autocrítica), y a los “Siete pecados del automovilista español”.

Una noche, después de una Conferencia mía en el Colegio de Médicos, le invitamos mi mujer y yo a cenar al matrimonio Díaz Plaja, para charlar en la sobremesa de “sus pecados” tan queridos (orgullo, avaricia, lujuria, envidia, gula, ira y pereza). Fue una reunión muy agradable y sustanciosa, en la que llegamos a conclusiones, no para pontificar sobre “vicios capitales”, sino para recrearnos Fernando y yo en la controversia amistosa. Una inolvidable reunión dos matrimonios amigos, con la mejor sobremesa cultural.

Al fin, llegamos a una serie de “acuerdos”: a). Los pecados capitales del común de las personas eran: la avaricia, la envidia y la pereza. b). Que el más cercano a los automovilistas era la Ira (en los roces y colisiones). C). Que los que más nos acercaban a los dos, eran: la Gula incontrolada de los bufets. La Pereza que suscitaba el Despertador al amanecer; y el Orgullo mutuo de conocernos. Conclusión final, que no cabía en sus libros: lo nuestro no eran “pecados capitales”, sino vicios veniales propios de la naturaleza humana...

Un gran número de sus libros publicados, cariñosamente dedicados, me los traía a la Consulta cuando acudía a ella acompañando a su encantadora esposa a sus revisiones ginecológicas.

En el 2000, en que publiqué la 2ª edición de mi libro “Pensar en voz alta es acercarse a los demás”, le solicité que me escribiera el Prólogo. Aceptó con su proverbial afabilidad, y días después me lo entregó para ser publicado. En el mismo, Díaz-Plaja hacía un pequeño inciso para resaltar que “...en algunas de las conversaciones celebradas en su Consulta <tengo la suerte de que es el Médico de mi mujer>, he observado que juzgábamos diversos temas de actualidad en los que coincidimos: la Eutanasia, la reclusión de ancianos en Residencias, la adulación de las personas cuando ya habían muerto...” “.

En uno de los últimos encuentros, me anunció que se iban a vivir fuera de España, pidéndome copia del Historial de su esposa para conocimiento de sus nuevos Ginecólogos. Se marchaban a un bello lugar, de un bello País: Uruguay, a orillas del Río de la Plata. El distanciamiento me apenó porque intuí que podría ser definitivo. Mi presentimiento se cumplió. Años después me enteré por la Prensa que había fallecido a los 94 años en Punta del Este. Pero fue coherente con su españolismo: muere de una neumonía en el Centro Sanitario del “Hogar Español” de Montevideo.

Con su muerte se acabó: su culta conversación, sus Publicaciones, su trato irónico de los acontecimientos sociales, y sobre todo, su impagable amistad, que se fue, como vino: espontánea, sin forzados mediadores.

Cuando transito por la madrileña Plaza de España, alzo mi vista a las alturas y me fijo en la Terraza de la monumental Torre, desde la que se veía la Gran Vía y el Cielo de Madrid. Quiero pensar que su espíritu, desde la balconada, verá a su apenada viuda, tras el lejano mar.

Con necesaria imaginación, el Manzanares y el Río de la Plata, nos une a ambos en el recuerdo. Al terminar estas líneas, voy a volver a leer los “Siete Pecados Capitales”... que es otra forma de recordarle.



Eijo Garay, Leopoldo (1878-1963):

Relevante Obispo Español, amén de profundo Escritor y Académico de la Lengua; representativo de la cultura socio-religiosa de mediados del s.XX.

Nació en Vigo (IV.1878). A los cinco años se traslada a Sevilla con su madre, Generosa Garay, humilde persona que trabaja como criada en diferentes hogares para subsistir y sacar adelante al pequeño hijo, que posteriormente ingresa en el Seminario de la Ciudad Hispalense, ordenándose Sacerdote el 27 de diciembre de 1900. Su Carrera religiosa es brillante y ascendente. En 1914 es nombrado Obispo de Tuy y, poco tiempo después, Arzobispo de Santiago de Compostela. En 1922 se hace cargo de la Silla Arzobispal de Valencia, y el 26 de junio de 1923 hace lo propio con la Archidiócesis de Madrid-Alcalá, con los títulos de Arzobispo de la misma y Patriarca de las Indias Occidentales, durante más de 40 años.

A su solidez en el estamento Episcopal, hay que unir su cultura y rigor intelectual, habiendo escrito Obras importantes como “El primer origen de la Vida según el Examerón y la Ciencia” (1917); “Santo Tomás y la mística”, y “El concepto de la materia universal en los textos medievales” (1940).

Ya en 1927 había ingresado como miembro numerario en la Real Academia Española, con el Discurso: “La oratoria sagrada de España”, donde llegó a ser Director de la misma. Y en 1935 lo hace en la Academia de las Ciencias Políticas y Morales, con otro de gran altura: “La persona jurídica; su concepto filosófico y Derechos fundamentales que debe respetar el Estado”.

Pasamos a una importante anécdota en nuestras relaciones. Corrían los finales años de los 50 cuando yo, joven Médico, contaminado por el agrisado veneno del Periodismo, heredado de mi padre, escribía todas las semanas en la “Hoja Oficial del Lunes” de Madrid, un artículo de divulgación cultural paramédica (bendito veneno que también utilicé posteriormente en importantes Periódicos como el YA y el ABC, que tenían la generosidad de acogerme en sus páginas culturales). Con motivo de que el Papa Pio XII había lanzado un escrito de apoyo a las nuevas técnicas psico-físicas, de los franceses e ingleses Lamaze y Read, sobre el “Parto sin dolor”, se me ocurrió escribir en “la Hoja” una impropia serie de consideraciones sobre la significación fisiológica, antropológica y religiosa del dolor en la parturición, con tan mala fortuna que, al “cruzarse los cables”, también se me cruzaron las ideas, hablando de que el dolor era consustancial con el Parto y que “hasta la propia Virgen María, con ser la Madre de Dios, tuvo dolores al nacer Jesús”. Torpeza mía la de confundir y mezclar los dolores de la Virgen al contemplar la agonía de su hijo en la Cruz; las Dolorosas de las imágenes procesionales, y la angustia y el dolor que asumí en los diferentes y duros periodos de la Vida de Jesús. De su nacimiento solo se dice en el Texto Sagrado, que “nació como la luz a través del cristal, sin romperlo ni mancharlo”.

Aquel involuntario despiste mío confundió a los “mal pensados” y a los “bien pensados”. También al Director del Periódico, Pedro Gómez Aparicio, que se erigió gratuitamente en mi Inquisidor: me retiró la venia de Colaborador y me exigió un inmediato artículo de rectificación, para así salvar la Fe Católica...

Lo escribí, para así lavar mi culpa, y debo reconocer que recibí bastantes muestras de apoyo y de comprensión a mi error, por parte de los lectores. Pero también recibí una sorprendente llamada del Arzobispado: “Monseñor Eijó Garay quería recibirme y hablar conmigo”. La pesadilla continuaba.

Fui al Palacio Arzobispal, próximo a la Catedral de la Almudena, y allí esperaba Don Leopoldo, en una pequeña Salita-despacho, sin Mitra, ni Báculo, ni Solideo. Sólo vestido con una vieja sotana y una chaqueta de lana marrón.

Al verme se levantó sonriente para saludarme y exclamó: “¡Hombre, el Doctor Cruz Hermida, el gran hereje, el heterodoxo, el enemigo de la Fe...!”

Me invitó a sentarme junto a él y continuó hablándome jovialmente, no en tono de reprimenda. <Ya he leído en la “Hoja del Lunes” su rectificación. Me parece que se ha exagerado la cosa. Usted cometió un error por confundir términos dolores del parto con dolor por la muerte del Hijo... Quizá haya acentuado la confusión el precepto bíblico de “pararás con dolor”, que tiene más connotaciones: el dolor físico es también el dolor moral y el sufrimiento que acompaña a toda madre; la responsabilidad, la abnegación y el trabajo que conlleva la crianza de un hijo...>. No le dio más importancia a mi error y cambió simpáticamente de tercio: “¿Usted lía? No entendí la pregunta, pensé que se refería al “lío” organizado por mi artículo. Pronto me sacó de dudas: “Le pregunto si fuma cigarrillos hechos o prefiere liarlos. A mi me gusta más lo último por doble motivo: porque los preparativos sirven para mejor entretenerse y alargar el tiempo de fumanda; y porque se fuma menos que con el pitillo hecho”.

Sacó una tabaquera de cuero con tabaco picado y me la acercó acompañada de un librito de papel de fumar. Los dos “liamos”, sosegadamente, nuestros respectivos pitillos y nos los fumamos tan ricamente. Entonces el tabaco sentaba igual de mal a los pulmones, pero no era pecado social. Además tenía la indulgente connivencia de una alta autoridad de la

Iglesia. Hoy, nos hubieran excomulgado a los dos. Entre bocanada y bocanada de humo, le pregunté, con visos de insolencia, ¿cómo una personalidad eclesiástica como él, llena de méritos y honores, no había sido ya nombrada Cardenal? Me contestó con la mayor naturalidad: “las personas somos lo que merecemos, y yo no he merecido tal Dignidad. Demasiado generoso ha sido el Señor conmigo”. Buena respuesta para una impertinente pregunta. Fallece en Madrid el 31 de agosto de 1963 a los 85 años de edad, dejando una relevante estela profesional religiosa, arropada por una brillante cultura y una gran inteligencia. Para mí, que sólo le conocí y traté durante un par de horas de fluido y atrayente diálogo, quedame en el recuerdo la imagen de una persona afable, irónica y comprensiva de la que, repasando sus muchos méritos, me quedo con uno: la pericia artesanal de “liar” un cigarrillo de tabaco picado, como no lo he visto hacer jamás a ningún fumador.

Al despedirme me susurró al oído: “procure, en el ejercicio de la Medicina, no cometer errores como el que ha cometido con la Teología”.

Una palmada en mi hombro afianzó su proposición. He procurado seguir sus sabios consejos y no me ha ido mal.

Fernández-Cid, Antonio (1916-1995):

Un vocacional Crítico Musical de altura, que no componía ni ejecutaba; se limitaba a juzgar con serena objetividad, todo lo relacionado con la musicología. Especialmente enamorado del “Género Chico”, fue un experto conocedor del mismo, así como del resto del Teatro Lírico.

Estaba en la línea de las grandes figuras de la crítica musicológica: Cotarelo, Anglés, Federico Romero, Víctor Ruiz Albeniz (“Chispero”), Sainz de Robles, Tomás Borrás, Federico Sopeña, José Tamayo, Álvaro Retana, Ximenez Sandoval, etc...

Nació en Orense un 1 de noviembre de 1916, y aunque nunca abjuró de su amor y tendencia galaica, su vocación a la Música, le hizo marchar y asentarse en Madrid, en donde culminó su formación, llegando a convertirse en una autoridad de la misma.

Se licenció en Derecho en la Universidad Central, llegando a ser Coronel Jurídico de Intervención Militar. Todo ello compatible con su amor musical.

En 1940 es nombrado Crítico musicólogo en ABC y BLANCO Y NEGRO para, posteriormente serlo de la VANGUARDIA de Barcelona.

Gran publicista, tiene en su haber la autoría de varios libros y miles de artículos sobre el tema, así como múltiples conferencias. Por su brillante trayectoria profesional fue galardonado con “la Encomienda y Placa de Alfonso X El Sabio”, el “Premio Nacional de Literatura”, los “Premios Ruperto Chapí, y Manuel de Falla, y la nominación como “Miembro Correspondiente de la Academia Francesa de las Artes”, y de la de “Italia”, y la “Medalla de Oro del Círculo de Bellas Artes”.

En mayo de 1983, pronuncié una Conferencia en la seda de la Sociedad Española de Médicos Escritores y Artistas, sobre un tema que, como amante de la Historia y de la Música, me subyugaba: “Historia de la Gran Vía, como calle principal de Madrid y como pieza musical universal”. El acto estuvo presidido por dos ilustres Médicos Humanistas: La Presidente de la Sociedad, **Profesora Fernanda Monasterio**, y el Vicepresidente, **Profesor Rico-Avello**. Invité al evento al ilustre musicólogo Don Antonio Fernández-Cid, de cuyo importante Libro “Cien años de Teatro musical en España”; recogí interesantes referencias para mi charla. Nos honró con su presencia y al final del acto, tras felicitar me cortésmente por mi aventura musical, me pidió que le enviara una copia de la conferencia, y de la Addenda final de la misma, una atrevida piroeta músico-literaria en la que, frívolamente, trataba de contar una historia de amor, ensamblando 90 títulos de Zarzuelas, y, que parece ser, le había interesado especialmente. Me tomo la libertad de reproducirla, por si a cualquiera de nuestros lectores, pudiera interesarle también:

“Una Historia de amor con 90 títulos de Zarzuelas”

<<EL AÑO PASADO POR AGUA, caminando por LA GRAN VIA, bajo una auténtica TEMPESTAD, conocí a LA DOLORES, la hija del SEÑOR JOAQUÍN, el BARQUILLERO. Era una picarona REVOLTOSA, más PRESUMIDA que ROSA LA PANTALONERA y sus hermanas, LA ZAPATERITA, Y LA DEL SOTO DEL PARRAL, dos bribonas que habían dejado solo al POBRE VALBUENA el del CASERÍO, en la FIESTA DE SAN ANTÓN, con la GATITA BLANCA.

La acompañaban MARUXA Y LUISA FERNANDA, con LA VIEJECITA, una BRUJA que había sido en sus años mozos LA TABERNERA DEL PUERTO. Llevaban muchos CLAVELES, un MANOJO DE ROSAS y un CANASTILLO DE FRESAS, obsequio de un HÚSAR DE LA GUARDIA en el SANTO DE LA ISIDRA; allí donde el GUITARRICO se

acompañaba del CANTAR DEL ARRIERO.

LA DOLORES, una CHULAPONA que gustaba JUGAR CON FUEGO, aunque era de CÁDIZ, tenía aires de REINA MORA. La invité a AGUA, AZUCARILLOS Y AGUARDIENTE, y a PAN Y TOROS, ofreciéndola, dentro de un PUÑADO DE ROSAS, una ROSA DEL AZAFRÁN.

La propuse volar como LAS GOLONDRINAS, e irnos de PARRANDA en LA CALESERA, al BAILE DE LUIS ALONSO, pero LA VILLANA rehusó mi ofrecimiento, alegando que era HUESPED DEL SEVILLANO, no un BARBERILLO DE LAVAPIÉS, sino el mismísimo BARBERO DE SEVILLA.

Dolido por el rechazo no me desesperé, ¡CARAMBA!. Recordé que LOS DE ARAGÓN somos GIGANTES y, sobre todo CABEZUDOS; incluso que había pertenecido al TRUST DE LOS TENORIOS y, entonces, entonando LA CANCIÓN DEL OLVIDO, aproveché para cortejar a una de LAS HIJAS DEL ZEBEDEO a quien llamaban LA LINDA TAPADA, pero los amigos la conocíamos como DOÑA FRANCISQUITA, una auténtica MARAVILLA...

Aquella mujer, con más FAMA que EL TARTANERO, en el fondo, era un ALMA DE DIOS pese a haber sido novia de un TAMBOR DE GRANADEROS, ascendido a CABO PRIMERO y finalmente amante de uno de los CAJETES DE LA REINA, SOBRINO DEL CAPITÁN GRANT, hombre aficionado a la MONTERÍA, quien se la llevó, cual PÁJARO AZUL, a sus MOLINOS DE VIENTO, y luego al Cuartel, con lo que provocó la ALEGRÍA DEL BATALLÓN y los celos de LA GENERALA, una DOGARESA, con pinta de ALSACIANA.

Aceptó mis requiebros y nos fuimos a la VERBENA DE LA PALOMA, con un montón de BOHEMIOS. Regresamos a una hora TEMPRANICA cantando a DUO LA AFRICANA. Sentíame feliz, como LOS GAVILANES o el GATO MONTÉS con su presa... Pero me enredó y nos casamos. Mi boda, LA BODA DE LUIS ALONSO, fue EL ASOMBRO DE DAMASCO, y émula de la CORTE DEL FARAÓN. La regalé LOS DIAMANTES DE LA CORONA y una preciosa MARINA, regalo de mi madre. Fue padrino EL AMIGO MELQUIADES. Portó las arras EL NIÑO JUDIO, y el BESO a la novia fue de LEYENDA.

DON MANOLITO, EL ÚLTIMO ROMÁNTICO de mis amigos, me regaló EL CHALECO BLANCO, mientras que el tacaño de DON GIL DE ALCALÁ hizo juegos malabares para no regalarme nada. BLACK EL PAYASO lloraba y me decía: ¡Adiós a la Bohemia! En el fondo, al ver a la novia, más que marchosa, MARCHENERA, todos me envidiaban. Hasta el mismísimo REY... QUE RABIÓ».

A los pocos días del envío, recibí una amable carta suya en la que, con inaudita generosidad, alababa mi cultura musical (sic). El que Fernández-Cid elogiara así el pequeño entretenimiento literario que escribí, potenció mi vanidad, y a punto estuve de cambiar el Forceps por el Piano...

Esta anécdota es mi recuerdo al gran Fernández-Cid. Espero que cuando nos encontremos por los Cielos musicales, me presente a Bach, a Mozart y, sobre todo a mis siempre recordados Federico Chueca y Ruperto Chapí.

Fernández Pombo, Alejandro (1930–2013)

Un gran Periodista y Escritor; pero sobre todo, un Hombre bueno; que es algo más que ser un buen hombre (lo que tampoco es despreciable).

Nació en 1930 en el hermoso pueblo de Mora de Toledo, donde pasó su niñez e inició su primer aprendizaje de lectura y escritura, estudios que completó al trasladarse su familia definitivamente a Madrid, donde cursó el Bachillerato, Magisterio, Periodismo (fue número uno de su promoción en la Escuela de Periodismo de la Iglesia), alcanzando el grado de Doctor en Ciencias de la Comunicación.

Escribió más de una treintena de libros (Ensayos, narraciones, biografías, etc.). Su vida se repartió entre su gran familia, y en lo profesional, como Escritor y Periodista. Fue Director de la Revista "Signo", y del prestigioso Diario Nacional el YA (1974-1980). Le consideré "mi Director", ya que, con benevolente generosidad, me abrió las páginas de Colaboración de su Periódico, para que escribiera sobre temas de Divulgación médica (influencia periodística genética heredada de mi padre).

Fue elegido en el 2003 Presidente de la F.A.P.E. (Federación de Presidentes de Periodistas españoles), pero cuatro años antes lo fue de la Asociación de la Prensa de Madrid; cargo difícil y de responsabilidad, que desempeñó con eficacia, seriedad, y respeto de todos los compañeros de profesión.

En el 2005 se presentó en mi Consulta, acompañando a su inolvidable esposa, para que le prestase la debida asistencia profesional. Fue el comienzo de un prolijo estudio ginecológico que finalizó con una importante intervención quirúrgica, afortunadamente con resultado feliz. Ello me dio pie a conocer a fondo a este gran matrimonio; dos importantes seres

humanos, cargados de valores.

Tuvimos, desde entonces, una continuada relación personal, sobre todo en la Real Academia de Bellas Artes y Ciencias Históricas de Toledo, de la que éramos ambos Académicos Correspondientes. También me hablaba del comienzo de su grave y progresivo proceso canceroso digestivo, al que no pudo vencer, falleciendo en el 2013 a los 83 años, y cumpliéndose su postrer voluntad de ser enterrado en la “tierra de su tierra”: Mora de Toledo.

Fernández Pombo quería y admiraba a mi padre, como icono del viejo periodismo. Era convecino de él en la Ciudad de los Periodistas, y a su muerte, en 1993, escribió una nota necrológica llena de cariño a su persona, en el Boletín de Noticias de la Ciudad de los Periodistas, que dirigía con especial afecto. Me conmovió profundamente al leerla y hoy, creo que es el momento de revivirla parcialmente, para así recordar, al tiempo, a mi progenitor y al gran amigo que fue Alejandro Fernández Pombo. Con ella cerramos este emotivo perfil biográfico de una de las más importantes referencias del Periodismo español:

“<Nuestro amigo Don Ángel.

Don Ángel Cruz y Martín ya no está con nosotros. Los vecinos de la Ciudad de los Periodistas hemos perdido su venerable y cordial imagen peripatética por los jardines del Edificio Balmes, en las mañanas apacibles y soleadas. A pesar de sus 90 años seguía paseando todos los días. Pero estos paseos se interrumpían cada vez que alguien se cruzaba con él. Todos tenían algo que decirle. A todos tenía él algo que decir. Una larga e intensa vida profesional (era el número uno de la Asociación de la Prensa, el Decano de los Periodistas). conllevaba un tesoro de anécdotas, de sentencias, de ejemplos y de consejos. Tomó siempre la vida como un regalo, con afán de conseguir nobles metas. Vivió sereno y optimista hasta poco antes de su muerte, en que enmudeció, para mejor encontrarse consigo mismo.

Le echaremos de menos.

Alejandro Fernández Pombo>”

NOTA DE PRENSA

LACER comercializa INTRAROSA[®] 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. ⁽¹⁾

INTRAROSA[®] 6,5 mg Óvulos es el primer tratamiento local que genera intracelularmente estrógenos y andrógenos ⁽²⁻⁷⁾

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

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

INTRAROSA[®] 6,5 mg Óvulos se presenta con 28 óvulos y 6 aplicadores y es un medicamento sujeto a prescripción médica.

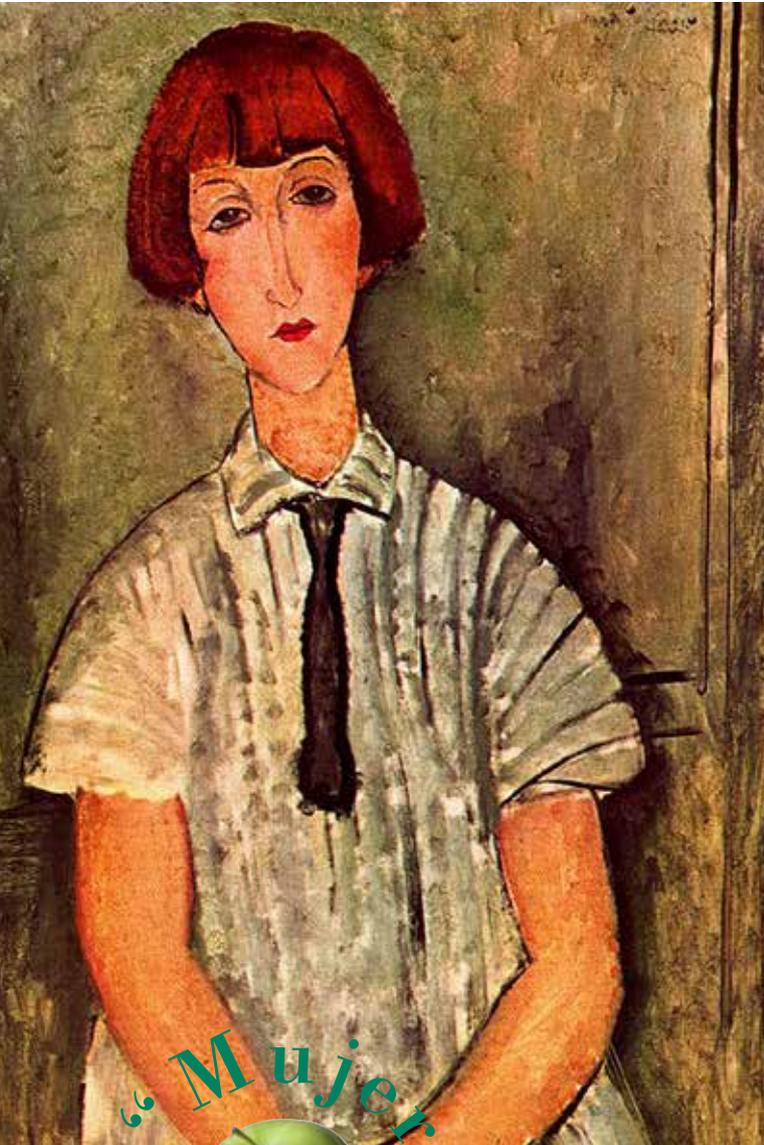


▼ *Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento*

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: 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

24 y 25 de Octubre de 2019



“Mujer y Salud”





24 y 25 de Octubre de 2019



24 y 25 de Octubre de 2019

AULA MAGNA Pabellón Docente

Hospital General Universitario Gregorio Marañón
C/ Ibiza, 45 - Madrid



Organiza:

Grupo para el
Estudio de la
Mujer de
Madrid

REVISTA DECANO DE LA ESPECIALIDAD
**TOKO-GINECOLOGÍA
PRÁCTICA**



Secretaría Técnica
Tomeu Sagrera

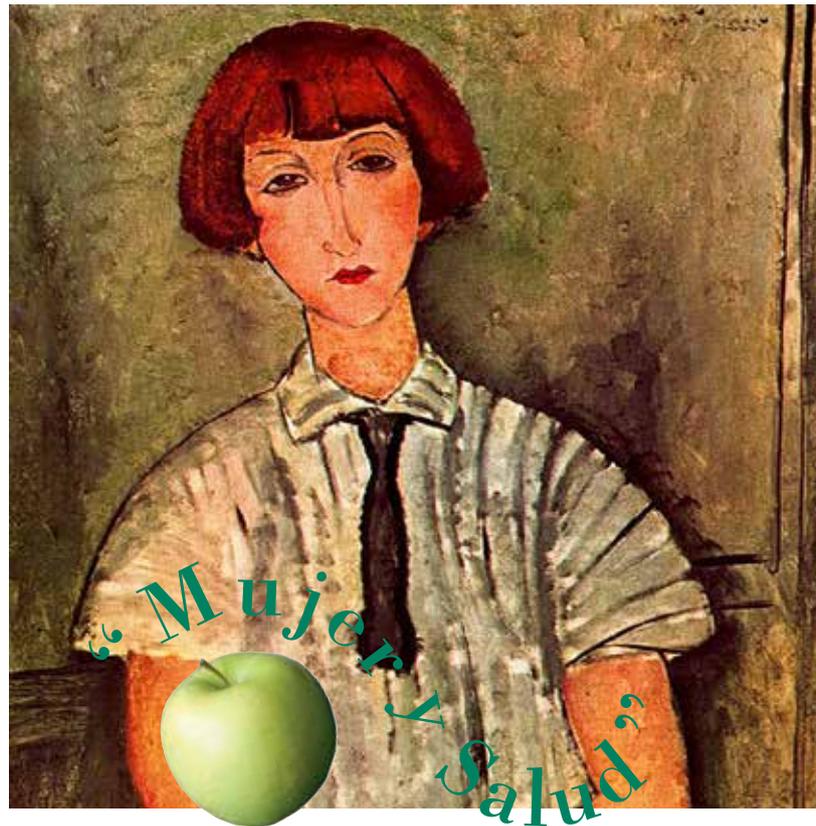
Avda. Gran Vía de Hortaleza, 51
28043 Madrid - Tel.: 91 522 99 09
t.sagrera@bthetravelbrand.com



Secretaría Científica
C/ Postigo, 11
28450 Collado Mediano (Madrid)
José Nuño. Tel.: 639 13 00 67
pepe@pepefarma.com



CONSULTORÍA
Claudio J. Camacho. Tel. 629100410
claudiojcamacho@gmail.com
Calle/ Venancio Martín, 19-3ºD
28038 Madrid



Comunidad de Madrid

PROGRAMA



Jueves 24 de Octubre

Director del Curso:

Dr. Miguel Ángel Huertas

Jefe de Servicio de Obstetricia y Ginecología
del Hospital Universitario de Getafe

Coordinador:

Dr. Santiago Lizárraga

Jefe de Servicio de Ginecología
del Hospital Universitario Gregorio Marañón

Comité Científico y Organizador:

Dr. Miguel Ángel Huertas

Dr. Santiago Lizárraga

Moderadores- Ponentes:

Dra. Carmen Martínez Asensio

Dr. Fernando Aznar

Dr. César Arroyo

Dr. José Luis López Larramendi

Dra. Olga del Pilar Aedo Ocaña

Dra. Karla Ferreres

Dr. Juan Carlos Ruíz

Dra. Laura Almarza

Dra. María Jesús Cancelo

Dra. Esther de la Viuda

MAÑANA

- 08:30 - 09:00** Entrega de documentación
- 09:00 - 09:10** Bienvenida
Dtor. Hospital Universitario Gregorio Marañón
- 09:10 - 09:30** Presentación de las Jornadas
Dr. Miguel Ángel Huertas
Dr. Santiago Lizárraga
Moderador:
- 09:30 - 09:50** La maternidad en la mujer mayor
- 09:50 - 10:10** T.P.N.I. ¿Cuándo?, ¿Cómo?. Cribado prenatal primer trimestre
Dr. Santiago García-Tizón
- 10:10 - 10:30** Revisión de los suplementos nutricionales durante el embarazo
- 10:30 - 10:50** Manejo y derivación desde Atención Primaria: Parto y lactancia
Dra. Carmen Martínez Asensio
- 10:50 - 11:20** Coloquio
- 11:20 - 11:50** Pausa café
- 11:50 - 12:10** Tratamiento estrogénico de la atrofia vaginal. ¿A favor?
Dra. María Jesús Cancelo
Moderador:
- 12:10 - 12:30** Tratamiento no estrogénico de la atrofia vaginal. ¿A favor?
- 12:30 - 12:50** Tratamiento de la atrofia vaginal con óvulos de Ácido Hialurónico. Vit E, PRP ¿A favor?
Dr. Fernando Aznar
- 12:50 - 13:10** Tratamiento con láser o radiofrecuencia de la atrofia vaginal. ¿A favor?
Dr. César Arroyo
- 13:10 - 13:40** Coloquio
- 13:40 - 15:30** Comida libre

24 y 25 de Octubre de 2019

bre de 2019

Viernes 25 de Octubre de 2019

TARDE

- 15:30 - 15:50** DHEA. El precursor de los esteroides en la menopausia. Revisión y evidencias de uso
Moderador:
- 15:50 - 16:10** Flavonoides de origen vegetal en la sintomatología climatérica
Dr. José Luís López Larramendi
- 16:10 - 16:40** Pausa café
- 16:40 - 17:00** Uso racional de la vitamina D en el climaterio. Actualización
- 17:00 - 17:20** Nuevos caminos terapéuticos en relación a la microbiota vaginal y los probióticos orales
Dra. Olga del Pilar Aedo Ocaña
- 17:20 - 17:50** Coloquio
- 17:50** Fin de la Jornada

MAÑANA

- 08:30 - 09:00** Manejo del dolor pélvico
Moderador:
- 09:00 - 09:20** Diagnóstico precoz de las neoplasias ginecológicas
Dra. Karla Ferreres
- 09:20 - 09:40** Manejo de la vejiga hiperactiva y la IUE. Cirugía y alternativa terapéutica
- 09:40 - 10:10** Revisión en el tratamiento de miomas: RF, HIFU, Miomectomía. ¿Qué? ¿Cuándo?. Evidencias
- 10:10 - 10:40** Coloquio
Dr. Santiago Lizárraga
- 10:40 - 11:10** Pausa café
- 11:10 - 11:30** Última generación de vacuna HPV en mujer sana
Moderador:
- 11:30 - 11:50** Coadyuvantes en el tratamiento del HPV. Revisión
- 11:50 - 12:10** Autovacuna en infecciones del tracto urinario de repetición
Dr. Juan Carlos Ruíz
- 12:10 - 12:30** Autovacuna de candidas en mujeres con candidiasis de repetición
Dra. Laura Almarza
- 12:30 - 13:00** Revisión de los métodos anticonceptivos como tratamiento
Dra. Esther de la Viuda
- 13:00 - 13:20** Manejo clínico y nuevas líneas de tratamiento en el PCOS
- 13:20 - 13:50** Coloquio
- 13:50** Clausura del Curso
Dr. Miguel Ángel Huertas
Dr. Santiago Lizárraga

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-deshidrocolesterol, 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. - **Glicósidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. -Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la **colestiramina, el colestipol o el orlistat**, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. -Algunos antibióticos, como **la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol**, pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción 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 progrese se puede producir anorexia. **Trastornos hepatobiliares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** Síntomas: La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos 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, poliuria, polidipsia, 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, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retraso del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de 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/m²), 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 ¹	Tasa de riesgo e IC del 95%*	Casos adicionales por 1.000 usuarias de THS durante 5 años (IC del 95%)
THS solo con estrógenos			
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%)
Estrógenos solo (CEE)			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) ²

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
Solo estrógenos por vía oral³			
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. **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: 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 10⁹ 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 10⁹ 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, 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