

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Marzo - Abril 2019

Año MMXIX

763

ARTÍCULO ORIGINAL

Vitamina D: importancia en la salud de la mujer

Pingarrón Santofimia, C

Resultados gestacionales tras histeroscopia en pacientes sometidas a ciclos de fecundación in vitro

Sanz C, Armijo O, Lobo S, Iniesta S, Silva P

Utilidad de los marcadores serológicos HE4 y CA125 en el seguimiento y diagnóstico diferencial de pacientes con endometriosis profunda

Godoy-Tundidor V, Martín-Nieto P, de la Iglesia E, Sánchez-Gómez R, López A, Buño-Soto A, Hernández A, Zapardiel I

Los niveles séricos de progesterona el día de la captación de ovocitos no se correlacionan con la tasa de gestación

Roque Fernández MA, González Mirasol E, Álvarez Lleó C. Sánchez Toledo M, Amezcua Recover A

Riesgo de parto pretérmino en pacientes con antecedente de conización cervical

Sobrino Lorenzana L., Del Barrio Fernández P, Molpeceres San Román L, Rayo Navarro N., Ballesteros Benito E, Castellano Esparza P, Mateos Burquillo F, Huertas Fernández M.A

CASO CLÍNICO

Incarceración uterina: a propósito de un caso

Altés Planas A, Furriols Raulí, B, Danés Barris A, Valldeperas Abad L, Celades Filella M, Sargatal Rakosnik J, Carabias Meseguer P

Episiotomía

Agüero, M

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Apuntes médicos sobre la bella e histórica ciudad de Dubrovnik

Bajo Arenas, JM

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida

Cruz y Hermida, J





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

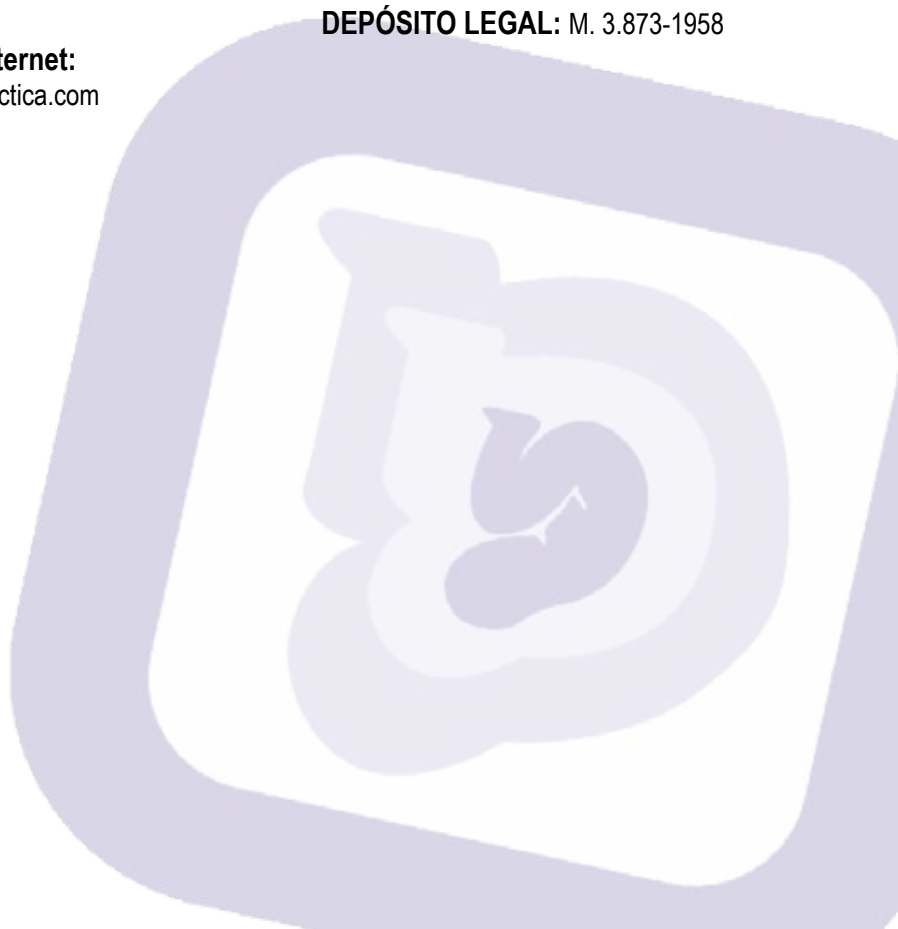
PUBLICACIÓN AUTORIZADA
como soporte válido:
Ref. SVR núm 117-R-CM

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

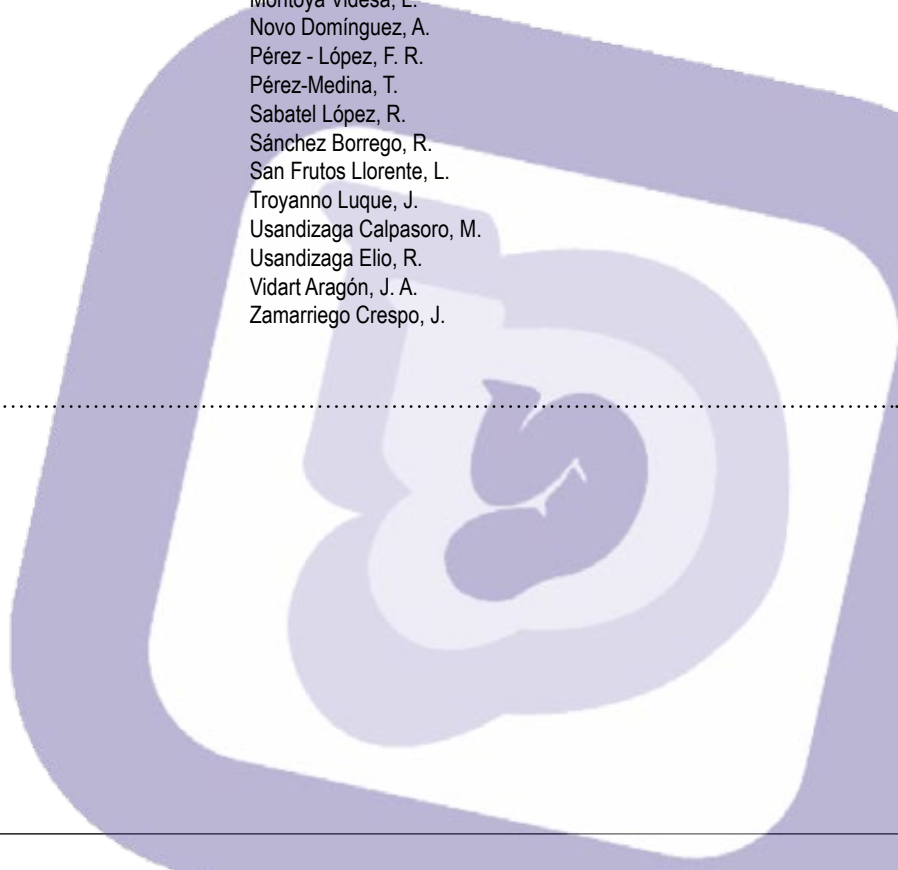
SECRETARIOS DE REDACCIÓN

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 ♦ MARZO - ABRIL 2019 ♦ NÚMERO 763

ARTÍCULO ORIGINAL

- Vitamina D: importancia en la salud de la mujer
Pingarrón Santofimia, C 86
- Resultados gestacionales tras histeroscopia en pacientes sometidas a ciclos de fecundación in vitro
Sanz C, Armijo O, Lobo S, Iniasta S, Silva P 99
- Utilidad de los marcadores serológicos HE4 y CA125 en el seguimiento y diagnóstico diferencial de pacientes con endometriosis profunda
Godoy-Tundidor V, Martín-Nieto P, de la Iglesia E, Sánchez-Gómez R, López A, Buño-Soto A, Hernández A, Zapardiel I 107
- Los niveles séricos de progesterona el día de la captación de ovocitos no se correlacionan con la tasa de gestación
Roque Fernández MA, González Mirasol E, Álvarez Lleó C. Sánchez Toledo M, Amezcua Recover A 117
- Riesgo de parto pretérmino en pacientes con antecedente de conización cervical
Sobrino Lorenzana L., Del Barrio Fernández P, Molpeceres San Román L, Rayo Navarro N., Ballesteros Benito E, Castellano Esparza P, Mateos Burquillo F, Huertas Fernández M.A 125

CASO CLÍNICO

- Incarceración uterina: a propósito de un caso
Altés Planas A, Furriols Raulí; B, Danés Barris A, Valdeperas Abad L, Celades Filella M, Sargatal Rakosnik J, Carabias Meseguer P 131
- Episiotomía
Agüero, M 138

TRIBUNA HUMANÍSTICA

- Apuntes médicos sobre la bella e histórica ciudad de Dubrovnik
Bajo Arenas, JM 140
- Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida
Cruz y Hermida, J 149



CONTENTS

MMXIX YEARS ♦ MARCH-APRIL 2019 ♦ NUMBER 763

ORIGINAL ARTICLES

- Vitamin D: Importance on women's health
Pingarrón Santofimia, C 86
- Pregnancy results after hysteroscopy in patients who were scheduled for in vitro fertilization cycles
Sanz C, Armijo O, Lobo S, Iniesta S, Silva P 99
- Usefulness of serological markers HE4 and CA125 in the follow-up and differential diagnosis of patients with deep endometriosis
Godoy-Tundidor V, Martín-Nieto P, de la Iglesia E, Sánchez-Gómez R, López A, Buño-Soto A, Hernández A, Zapardiel I 107
- Progesterone level at oocyte retrieval has not correlation with pregnancy rate
Roque Fernández MA, González Mirasol E, Álvarez Lleó C. Sánchez Toledo M, Amezcua Recover A 117
- Risk of preterm labor in patients with personal history of cervical conization
Sobrino Lorenzana L., Del Barrio Fernández P, Molpeceres San Román L, Rayo Navarro N., Ballesteros Benito E, Castellano Esparza P, Mateos Burguillo F, Huertas Fernández M.A 125

CASE REPORTS

- Uterine incarceration: about a case
Altés Planas A, Furriols Raulí; B, Danés Barris A, Valldeperas Abad L, Celades Filella M, Sargatal Rakosnik J, Carabias Meseguer P 131
- Episiotomy
Agüero, M 138

TRIBUNA HUMANÍSTICA

- Medical notes on the beautiful and historic city of Dubrovnik
Bajo Arenas, JM 140
- Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida
Cruz y Hermida, J 149

Artículo Original

Vitamina D: importancia en la salud de la mujer

Vitamin D: Importance on women's health

Pingarrón Santofimia, C

Jefa de servicio de Ginecología y Oncoginecología del Hospital Quirón salud San José de Madrid

INTRODUCCIÓN

En el marco del XVIII Encuentro Nacional de Salud y Medicina de la Mujer (SAMEM), celebrado en la Casa de la Moneda de Madrid del 14 al 16 de febrero, se han presentado las últimas novedades científicas en salud de la mujer. El encuentro, organizado por el Centro Médico Instituto Palacios y que se ha convertido ya en un referente nacional en Medicina de la Mujer, abordó diferentes aspectos de actualidad y controversia.

Entre los temas debatidos en esta edición, se aludió especialmente al problema que plantea la osteoporosis actualmente y, en concreto, se arrojó luz sobre los beneficios que ofrece la vitamina D en la prevención y manejo de este trastorno, así como para evitar sus principales complicaciones asociadas. En una mesa monográfica titulada “Conceptos que van más allá de la osteoporosis”, moderada por la Dra. Sofía Barahona (Madrid), se puso de relieve que la hipovitaminosis D y la alta prevalencia de osteoporosis es una realidad en España, ya que es la enfermedad más prevalente en mujeres postmenopáusicas y en la que resulta clave la vitamina D.

PONIENDO EL FOCO EN LA VITAMINA D

La vitamina D es, en realidad, una hormona, pues no se obtiene exclusivamente de los alimentos y además se sabe que tiene receptores en múltiples órganos y regula múltiples y diferentes funciones. Pero la vitamina D no solo es importante en las patologías del hueso, como la osteoporosis, la osteomalacia y el raquitismo, sino que mantener unos niveles adecuados de esta vitamina puede mejorar, incluso, la evolución del cáncer de mama, el metabolismo de la glucosa y los lípidos, así como los procesos en los que hay alteraciones de la inmunidad.

En una conferencia magistral, la Dra. Carmen Pingarrón, jefa del Servicio de Ginecología y Oncoginecología del Hospital Quirónsalud San José (Madrid), resumió algunas de las evidencias más sobresalientes que ponen de manifiesto la importancia de la vitamina D en la salud de la mujer. Según subrayó en su intervención, “la vitamina D tiene un papel clave en la salud de la mujer en todas las etapas de su vida”.

Y es que la vitamina D interviene en múltiples aspectos de la salud global de la mujer. En la adolescencia la falta de esta vitamina suele ir asociada a déficits de hierro y a estados de ánimo más depresivos, por el contrario, unos buenos niveles mejoran patologías como el síndrome de ovario poliquístico, y distribuyen el tejido adiposo de forma más adecuada en la adolescencia. Se usa de forma rutinaria en todos los tratamientos de fertilidad, ya que ayuda a la maduración del ovocito y favorece la implantación del embrión. Durante el embarazo, su déficit está asociado con riesgo de preeclampsia, partos prematuros o diabetes gestacional. En realidad estos beneficios no son únicamente en la menopausia. Únicamente que en esta etapa, dada la prevalencia de osteoporosis, se hace

CORRESPONDENCIA:

Pingarrón Santofimia, C

*Jefa de servicio de Ginecología y Oncoginecología
Hospital Quirón salud San José de Madrid*

especialmente importante mantener unos buenos niveles de vitamina D que ayuden a la fijación del Ca^{2+} . Pero, además, ensayos clínicos recientes han demostrado que unos niveles adecuados de vitamina D ayudan a la salud cardiovascular y al estado de ánimo.

Para hacer frente a la insuficiencia de vitamina D en el organismo, los expertos han llegado a un acuerdo sobre los niveles óptimos necesarios, que se establecen entre los 30 y 65 ng/mL. Donde surgen las distintas opiniones es en qué cantidad diaria administrar y en qué forma activa. En este sentido, como recalcó en su conferencia la Dra. Pingarrón, “con calcifediol cápsulas blandas tenemos las pautas de tratamiento bastante ajustadas y al presentarse en cápsulas blandas se facilita la ingesta y se evitan todos los problemas que pueden acarrear otras presentaciones como las ampollas. Son fáciles de llevar y la posología está bastante bien establecida en función del grado de déficit”.

UN ENCUENTRO DE REFERENCIA

Organizada por el Centro Médico Instituto Palacios, SAMEM es una reunión científica multidisciplinar que se ha convertido en los últimos años en el foro científico de referencia sobre la salud de la mujer en España, y tiene el propósito de dar a conocer todas las novedades y actualizaciones que se produzcan en materia de diagnóstico y tratamiento, al tiempo que pretende aunar los criterios de las diferentes sociedades científicas y analizar los protocolos en el campo de la salud femenina.

Anualmente, a este Encuentro Nacional de Salud y Medicina de la Mujer acuden más profesionales clínicos e investigadores de gran reputación en este campo para presentar, analizar y debatir los temas de actualidad científica. Se estima que ya han participado a lo largo de las 18 ediciones celebradas de SAMEM más de 15.000 profesionales de la salud.

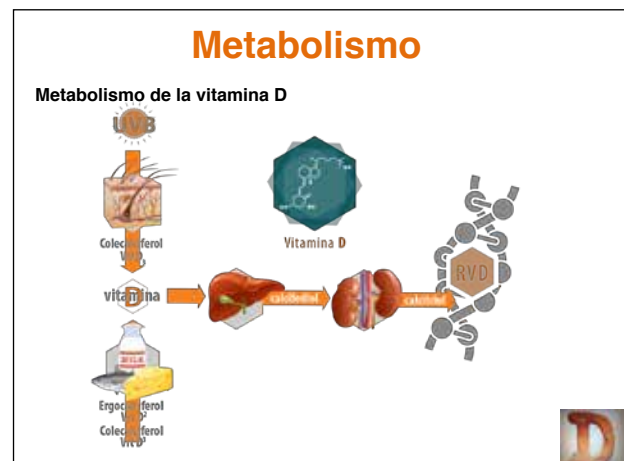
Conferencia

En los últimos años se ha producido un resurgimiento del interés por la vitamina D, no solo por su crucial papel en el metabolismo mineral óseo, sino también por sus múltiples efectos extraóseos que son cada vez mejor conocidos. Se han comenzado a descubrir las implicaciones funcionales de la vitamina D en procesos de muy diversa naturaleza, como la diabetes, la hipertrigliceridemia, el riesgo cardiovascular, las patologías musculares, las enfermedades autoinmunes o los procesos oncológicos, entre otros. Esto, a su vez, tiene implicaciones secundarias en el manejo de muchas de estas patologías. Partiendo de esta realidad, la Dra. Carmen Pingarrón resaltó algunas de las ideas clave para entender la implicación de la vitamina D en varias de estas áreas terapéuticas.

CONOCIENDO MEJOR LA VITAMINA D

Para entender perfectamente el papel que desempeña la vitamina D en la salud humana, la experta del Hospital Quirón Salud San José recordó algunos aspectos básicos de su metabolismo.

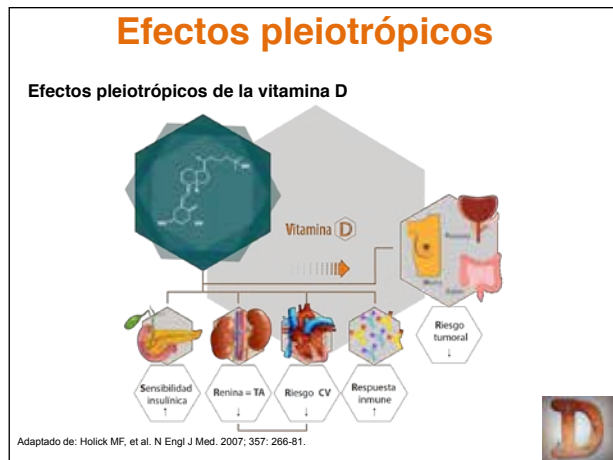
La vitamina D, según apuntó esta experta, “tiene dos vías principales de absorción: la vía alimenticia (que únicamente supone el 10% de la absorción total de vitamina D y la piel (responsable del 90% restante). La exposición solar a través de la radiación ultravioleta B induce a la conversión en la piel de 7-dehydrocolesterol a provitamina D3, que rápidamente se transforma en vitamina D3 o colecalciferol. En cuanto al aporte de vitamina D por la dieta, se sabe que son escasos los alimentos que contienen cantidades significativas de esta vitamina (los alimentos fortificados con vitamina D y los suplementos que contienen esta vitamina).



La vitamina D procedente de la dieta o de la exposición solar se metaboliza en el hígado a 25-hidroxi-vitamina D (25 OH D), la cual se transforma a la forma activa, la 1,25-hidroxi-vitamina D (1,25 OH D) o calcitriol por acción de la 1-alfa-hidroxilasa renal. La producción renal de 1,25 OH D está estrechamente regulada a través de los niveles de parathormona, calcio y fósforo séricos. El factor de crecimiento fibroblástico transformante beta (TGF-Beta) también suprime los niveles de 1,25 OH D. Como llamó la atención la Dra. Pingarrón, “realmente la última hidroxilación que realiza el riñón es la que la hace muy potente y afín a los receptores: la vitamina D hidroxilasa en el riñón tiene hasta 1.000 veces más de afinidad por los receptores que cualquiera de las otras formas”.

La función biológica de la 1,25 OH D es estimular la absorción de calcio a nivel renal e intestinal y la absorción de fósforo a nivel intestinal. Además, induce la expresión de la 25-OHD-24-hidroxilasa, que metaboliza la 25 OH D

y la 1,25 OH D a sus formas biológicamente inactivas. Dada la importancia que juega la absorción cutánea de la vitamina D, es importante conocer cuáles son los



principales factores que influyen en este proceso. Entre ellos, son de especial trascendencia los fotoprotectores solares, la pigmentación de la piel (sintetiza peor la piel oscura), la estación del año (menos en primavera y en invierno), la hora del día (mejor de 10:00 a 15:00), la contaminación del aire y la latitud y la altitud (por encima de la latitud 33 se absorbe menos). A diferencia de la creencia popular, la vitamina D no se absorbe a través de los cristales.

Como otra creencia a desterrar, la ponente aludió a la falsa idea generalizada de que en España, gracias a la extensa exposición solar a lo largo del año, no existe un déficit de vitamina D entre la población. Sin embargo, afirmó que “cada vez se usan más fotoprotectores solares, y a partir de un factor de protección 8 ya no se absorbe la vitamina D. Además, en España es más frecuente la piel morena, lo que dificulta también la absorción de esta vitamina. También se debe tener en cuenta que nuestras ciudades cada vez están más contaminadas, lo que resulta también un factor limitante para la absorción de la vitamina D. Además, y a pesar de que vivimos en el país del sol, estamos situados en una latitud que no es la idónea, ya que España está por encima del paralelo 35”. En definitiva, “aunque pensábamos que teníamos unas condiciones óptimas para absorber la vitamina D, realmente no es así, ya que el sol no nos activa la vitamina D de la piel”.

La importancia de la vitamina D en el organismo no solo guarda relación con sus beneficios óseos. Su transcendencia radica, principalmente, en el carácter pleio-

tópico de sus efectos, de manera que afecta a distintos órganos, tejidos y estructuras, influyendo tanto a nivel esquelético como no esquelético.

La amplia distribución del receptor de vitamina D (VDR), que está presente en el endotelio vascular y en órganos diana tales como el páncreas, los riñones, el hígado, permite inferir que esta vitamina desempeña funciones no relacionadas con el metabolismo fosfocálcico. Así, se ha descrito actividad 1-alfa hidroxilasa en numerosas células extrarrenales, lo que facilitaría la activación de la 25-OH vitamina D. La unión de la vitamina D a su receptor específico regula la transcripción de unos 200 genes implicados en los procesos de crecimiento y de maduración celulares, en la inhibición del eje renina-angiotensina y la angiogénesis, en la secreción de insulina y en la sensibilidad a la misma. Por tanto, biológicamente existe un fundamento para el papel etiopatogénico en diversas enfermedades extraesqueléticas. En este sentido, se han descrito asociaciones epidemiológicas entre déficit de vitamina D y determinadas neoplasias, diabetes, enfermedades autoinmunes y enfermedades cardiovasculares, entre otras (1).

NIVELES ÓPTIMOS DE VITAMINA D

Pero para que la vitamina D pueda desplegar sus beneficios en el organismo, se precisa que ésta alcance unos niveles óptimos. En los últimos años se han acumulado diferentes recomendaciones por parte de sociedades científicas de referencia sobre cuáles deben ser estos niveles, marcando el límite entre la deficiencia de vitamina D y la concentración deseable. En todos los casos, se ha tomado como parámetro de media la 25 OH vitamina D, que es la forma circulante más abundante y la que mejor representa los niveles de vitamina D en el organismo.

En un documento de posicionamiento sobre las ne-

Niveles óptimos de vitamina D

Recomendaciones de la Endocrine Society sobre vitamina D

Edad (años)	Ingesta recomendada	Para conseguir 25 OH vitamina D > 30 ng/ml
0-1	400 UI	1.000 UI
1-18	600 UI	1.500-2.000 UI
19-50	600 UI	1.500-2.000 UI
51-70	600 UI	1.500-2.000 UI
>70 años	800 UI	1.500-2.000 UI

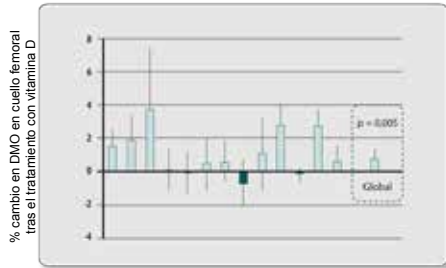
“Debido al bajo aporte de vitamina D de los alimentos, será necesario el uso de suplementos en la mayoría de los casos.”

Adaptado de: Holick MF, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: 1911-30.

cesidades y niveles óptimos de vitamina D, la Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM) y sociedades científicas afines señalan

3. Vitamina D, osteoporosis y riesgo de fractura

Relación entre vitamina D y DMO femoral



Se observó un aumento de la DMO en cuello femoral del 0,8 % tras el tratamiento con vitamina D

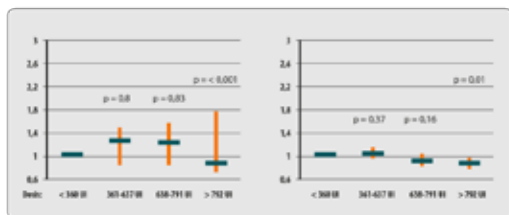
Adaptado de: Reid IR, et al. *Lancet*. 2014; 383: 146-55.



3. Vitamina D, osteoporosis y riesgo de fractura

Vitamina D y riesgo de fractura

Fractura de cadera Fractura no vertebral



- La suplementación con vitamina D a una dosis igual o superior a 800 UI/día redujo el riesgo de fractura de cadera un 30 % y de fractura no vertebral un 14 %
- Los resultados fueron independientes del consumo de calcio

Adaptado de: Bischoff-Ferrari HA, et al. *N Engl J Med*. 2012; 367: 40-9.



que los niveles óptimos de vitamina D deben estar entre 30 y 75 ng/mL., y que los niveles inferiores a 20 ng/mL. son claramente patológicos. Se considera que los niveles son insuficientes cuando se encuentran en el rango de los 20-30 ng/mL (2). Básicamente se aconseja una ingesta de 400 UI de vitamina D en la franja de edad de 0 a 1 año; de 600 UI en niños de 1 a 18 años, en las personas de 19 y 50 años y en aquellos sujetos que se encuentran entre los 51-70 años; y se recomienda elevar la ingesta (hasta las 800 UI) en los mayores de 70 años.

Pero para lograr unos niveles de 25 OH de vitamina D superiores a 30 ng/mL, es preciso aumentar la ingesta de esta vitamina (hasta alcanzar las 1.000 UI en niños de 0-1 año, y las 1.500-2.000 UI a partir de esa edad). Según re-

conocen los autores de estas guías (3), debido al bajo aporte de vitamina D de los alimentos, será necesario el uso de suplementos en la mayoría de los casos para lograr estos niveles óptimos de vitamina D.

Según las recomendaciones de la Endocrine Society (3), debe realizarse una evaluación de las concentraciones de vitamina, determinando los niveles séricos de 25 OH vitamina D, en presencia de determinados trastornos que se asocian con mayor riesgo de hipovitaminosis D y/o mayor riesgo de osteoporosis. Entre las situaciones clínicas que suponen un riesgo de déficit de vitamina D y/o pérdida ósea, se encuentran la osteoporosis, la enfermedad renal crónica, la insuficiencia hepática, la enfermedad inflamatoria intestinal, el hiperparatiroidismo o la obesidad. De la misma forma, el empleo de anticonvulsivantes, corticoides, antirretrovirales y los ancianos con antecedentes de fracturas o de caídas también se consideran situaciones de riesgo. En todos estos casos, según subrayó la Dra. Carmen Pingarrón “se recomienda determinar las concentraciones de 25 OH vitamina D.

BENEFICIOS ÓSEOS

La recomendación de alcanzar niveles de vitamina D >30 ng/mL no es caprichosa, sino que es consecuencia de una profusa investigación. Fijar esa tasa proviene, por ejemplo, de estudios llevados a nivel óseo. En concreto, en un estudio realizado con biopsias óseas en 675 pacientes, se evaluaron los parámetros histomorfométricos en relación con las concentraciones de 25 OH vitamina D. Cuando se consideraron concentraciones de vitamina D superiores a 30 ng/mL, ninguno de los pacientes presentó acumulación patológica de osteoide (que corresponde a la presencia de osteomalacia) (4). Por otra parte, en un estudio poblacional realizado en la cohorte NHANES III, se evaluó la relación entre densidad mineral ósea en la cadera y las concentraciones de 25 OH vitamina D en diferentes grupos étnicos y de edad. Se observó una relación positiva entre vitamina D y densidad mineral ósea (DMO) en cadera, que se estabilizó cuando las concentraciones de 25 OH vitamina D alcanzaban valores entre 35 y 40 ng/mL (5)

Por lo tanto, como afirmó la Dra. Pingarrón, “hay suficientes argumentos científicos para defender que deben asegurarse concentraciones de 25 OH vitamina D superiores a 30 ng/mL para favorecer una adecuada salud ósea”.

También ha quedado ampliamente demostrada la relación entre la vitamina D y la DMO en el cuello femoral. En un conocido metaanálisis de Reid y cols (6) se evaluó la relación entre la suplementación con vitamina D y la densidad mineral ósea en diferentes localizaciones. Se incluyeron 23 ensayos clínicos con un total de 4.082 pacientes de una edad media de 59 años, un 92% eran mujeres.

La media de seguimiento fue de 23 meses, y las concentraciones medias de 25 OH vitamina D oscilaron entre 23 y 27 ng/mL en los diferentes estudios. El estudio evidencia un aumento de la densidad mineral ósea en cuello femoral del 0,8% tras el tratamiento con vitamina D.

Además, se ha relacionado la concentración de vitamina D con el riesgo de aparición de fracturas osteoporóticas. En un exhaustivo análisis de numerosos ensayos clínicos, se ha evaluado el efecto de la suplementación con vitamina D (con o sin calcio) en personas mayores de 60 años. El trabajo de Bischoff-Ferrari y cols (7) muestra claramente cómo el tratamiento con vitamina D a unas dosis entre 700 y 800 UI/día redujo el riesgo relativo de fractura de cadera un 26% (IC 95% 0,61-0,88) y el riesgo de fractura no vertebral un 23% (RR 0,77; 95% CI 0,68-0,87) vs. calcio o placebo. No se observó beneficio para las dosis inferiores.

En un metaanálisis de 11 ensayos clínicos, en el que se incluyeron datos de 31.022 personas mayores de 65 años (91% mujeres), se evaluó el efecto de la suplementación con vitamina D sobre el riesgo de fractura (8). El trabajo confirma que la suplementación con dosis superiores a 800 UI/día redujo el riesgo de fractura de cadera un 30%, y el riesgo de fractura no vertebral un 14%. Además, los resultados fueron independientes del uso o no de suplementos de calcio.

Es más, también se ha logrado demostrar que la probabilidad de responder al tratamiento antiosteoporótico guarda relación con las concentraciones de vitamina D, tal y como ha quedado reflejado en un estudio de Peris y cols. (9). En este trabajo se incluyeron a 120 mujeres con osteoporosis postmenopáusica, con una edad media de 68 años, en tratamiento con bisfosfonatos (alendronato o risedronato) durante 1 año. Se evaluó la respuesta a tratamiento, definiendo como falta de respuesta en caso de fractura incidente, descenso de densidad mineral ósea >2% o ambos. Se observa que el cambio en la DMO en columna lumbar fue superior en las pacientes con niveles de vitamina D mayores a 30 ng/mL (3,6+ 0,7 vs. 0,8+0,5%, $p < 0,05$). En el análisis de regresión logística, la probabilidad de presentar una respuesta inadecuada al tratamiento antiosteoporótico fue cuatro veces mayor para las mujeres con concentraciones de vitamina D menores a 30 ng/mL (OR, 4,42; IC al 95%: 1,22-15,97, $p=0,02$). La presencia de vitamina D menor de 30 ng/mL fue el único factor independiente de predicción de respuesta inadecuada al tratamiento.

Partiendo de estos hallazgos, la Dra. Carmen Pingarrón efectuó algunas reflexiones sobre la vinculación entre la vitamina D, la osteoporosis y el riesgo de fractura, extrayendo cinco mensajes esenciales:

- La vitamina D tiene un papel crucial en el metabolismo mineral óseo.
- En aquellas patologías con riesgo alto de déficit de vitamina D y/o pérdida ósea (por ejemplo: osteoporosis posmenopáusica, hiperparatiroidismo, enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento hormonal de cáncer de mama o próstata, etc.), se recomienda medir los niveles de 25 OH vitamina D. Si esos niveles son inferiores a 30 ng/mL, se aconseja iniciar suplementación con vitamina D a una dosis de 800-1000 UI/día.
- Se recomienda mantener los niveles de vitamina D por encima de 30 ng/mL, ya que este es el nivel mínimo que no se asocia con osteomalacia. Además, niveles de vitamina D >30 ng/mL están asociados positivamente con la DMO de la cadera.
- En comparación con la administración de calcio o placebo, la administración de vitamina D en dosis superiores a 700 UI/día redujo el riesgo relativo de fractura de cadera y fracturas no vertebrales.
- En el manejo de pacientes con osteoporosis posmenopáusica, es fundamental alcanzar niveles adecuados de vitamina D en sangre, puesto que estos parecen ser necesarios para maximizar la respuesta a los tratamientos antirresortivos, tanto en términos de cambio en densidad mineral ósea como de eficacia antifracturas.

VITAMINA D Y DIABETES

Menos conocida, pero también importante, es la vinculación entre la vitamina D y la diabetes, que ha podido ser corroborada en los últimos años al confirmarse la presencia de receptores de la vitamina D en células Beta pancreáticas (que son las responsables de segregar insulina).

Las células Beta pancreáticas expresan alfa-1-hidroxi-lasa, por lo que pueden convertir la 25 hidroxi-vitamina D en 1,25 hidroxi-vitamina D, que tiene una afinidad 1.000 veces mayor por el receptor de vitamina D que la 25-hidroxi-vitamina D. La acción de la vitamina D sobre la célula Beta pancreática incluye el estímulo directo de la secreción de insulina a través del receptor de vitamina D presente en las células Beta, y también mediante la activación de la transcripción del gen de la insulina.

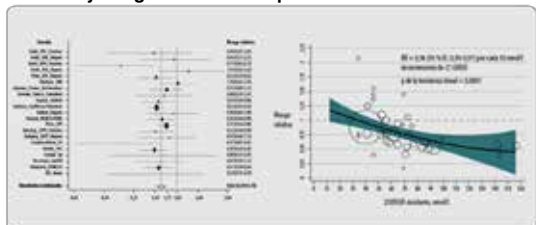
En modelos animales, la secreción de insulina está alterada en ausencia del receptor de vitamina D (10), y la suplementación con vitamina D restaura la secreción de insulina (11). En estudios clínicos, el tratamiento con vitamina D se ha asociado con una mejoría de la liberación de insulina (12).

El déficit de vitamina D puede afectar a la liberación

de insulina mediante su acción reguladora en el calcio intracelular de la célula Beta, y, sobre todo, afecta a la

4. Vitamina D y diabetes

Vitamina D y riesgo de diabetes tipo 2



Riesgo relativo (RR) ajustado de diabetes tipo 2 en relación a las concentraciones séricas de 25 OH vitamina D (comparando concentración más alta respecto a la más baja): RR - 0,62 (intervalo de confianza [IC] al 95 %: 0,54-0,70)

Existe una relación inversa entre las concentraciones circulantes de 25 OH vitamina D y el riesgo de diabetes tipo 2

Song Y, et al. *Diabetes Care*. 2013; 36: 1422-8.



secreción de insulina en respuesta a una carga de glucosa (13). Además, diferentes estudios realizados en sujetos con niveles variables de vitamina D han demostrado una asociación entre de déficit de vitamina D y una respuesta alterada de insulina en respuesta a la glucosa (14).

La relación inversa entre vitamina D y diabetes tipo 2 se ha confirmado en diferentes estudios observacionales. En un metaanálisis de Song y cols. (15), en el que se incluyeron 21 estudios prospectivos (76.220 participantes y 4.996 casos incidentes de diabetes tipo 2), se ha comparado la categoría más alta de concentraciones de vitamina D con la más baja. De esta forma, como resaltó la Dra. Carmen Pingarrón, se ha demostrado que el riesgo relativo de diabetes tipo 2 es muy superior en pacientes con las concentraciones más bajas de 25 OH vitamina D (de 0,62, IC 95% 0,54-0,70). En el análisis de regresión se descubre que las concentraciones más altas de vitamina D se asocian de forma uniforme un menor riesgo de diabetes, independientemente del sexo, la duración del seguimiento, el tamaño muestral, o el método de medida de la 25 OH vitamina D. Por cada aumento de 25 OH vitamina D de 4 ng/mL, el riesgo de diabetes fue un 4% inferior (IC al 95% 3-6%, p 0,001).

Examinando de forma exhaustiva la relación dosis-respuesta entre las concentraciones circulantes de 25 OH vitamina D y el riesgo de diabetes tipo 2, se encuentra que la asociación fue significativa para un rango entre 5 y 54 ng/mL. Se observó un riesgo de diabetes significativamente menor para valores superiores a 20 ng/mL.

Los autores de este estudio concluyen que existe una relación inversa entre las concentraciones circulantes de 25 OH vitamina D y el riesgo de diabetes, y esta asocia-

ción se observa en un amplio rango de concentraciones de vitamina D y en diferentes poblaciones.

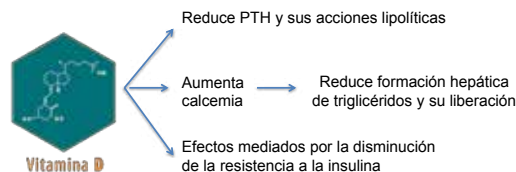
Dada esta relación inversa entre la vitamina D y el índice de masa corporal (IMC), se ha considerado que uno de los factores que podían explicar la presencia de concentraciones bajas de vitamina D era la frecuente coexistencia de obesidad. En este sentido, un reciente estudio ha analizado las concentraciones séricas de 25 OH vitamina D y la expresión del receptor de vitamina D en el tejido adiposo de acuerdo al IMC y el estatus glicémico de los sujetos (16). Las concentraciones séricas de 25 OH vitamina D fueron significativamente mayores en sujetos con normoglucemia comparados con aquellos sujetos con prediabetes o diabetes, tanto en los individuos con normo peso como en aquellos con obesidad mórbida. Las diferencias en las concentraciones de 25 OH vitamina D en función del IMC solo se observaron cuando se tuvo en cuenta el estatus glicémico. Las concentraciones séricas de 25 OH vitamina D se correlacionaron de forma inversa con las concentraciones de glucosa ($r=0,295$, $p< 0,001$) y con el HOMA-IR ($r=0,200$; $p= 0,032$). No se observó relación con el IMC. En el análisis de regresión lineal múltiple, la glucemia fue la única variable independiente asociada con las concentraciones séricas de 25 OH vitamina D.

Con base en estos resultados, y según detalló la Dra. Pingarrón, “cabe interpretar que las concentraciones de vitamina D está disminuidas en sujetos con prediabetes y diabetes de forma independiente al IMC. De hecho, existe una asociación entre concentraciones bajas de 25 OH vitamina D y el metabolismo de la glucosa, confirmando que esta relación es independiente del IMC”. Además, como aspecto de especial interés, este estudio corrobora que la presencia de unos niveles adecuados de vitamina D retrasa el paso de prediabetes a diabetes.

Por lo tanto, cabe inferir que la suplementación con vitamina D puede ser útil para evitar o enlentecer la pro-

5. Vitamina D y lípidos

Vitamina D y perfil lipídico



Zemel ND. *FASEB J*. 2003; 14: 1152-8.
Zittermann A. *Am J Clin Nutr*. 2009; 89: 1521-7.
Kamycheva E. *J Endocrinol Invest*. 2007; 30: 126-32.



gresión desde un estado de prediabetes a una diabetes establecida. Esto ha sido confirmado en varios estudios, como el de Pittas y cols. (17). En este estudio se incluyeron pacientes con edad media de 71 años, con tolerancia normal a la glucosa o glucemia basal alterada (GBA), que recibieron durante 3 años calcio (500 mg) y vitamina D (700 UI) o placebo. En los sujetos con GBA, se observó un menor incremento de la glucemia en ayunas (en mmol/L) tras el tratamiento con vitamina D y calcio comparado con placebo (0,02+0,09 vs. 0,34+0,11 mmol/L, $p=0,042$). También se observaron diferencias en la resistencia a la insulina, medida con el HOMA-IR, en los pacientes con GBA que recibieron calcio y vitamina D. El HOMA-IR se incrementó en el grupo placebo mientras que no se modificó en el grupo de vitamina D (0,91+0,31 vs. 0,05+0,19, $p=0,031$). En definitiva, se concluye que el tratamiento con vitamina D podría ser útil para frenar la progresión a diabetes en sujetos con GBA.

Por tanto, y tras revisar la evidencia disponible acerca de la relación entre vitamina D y diabetes, la Dra. Carmen Pingarrón expuso cinco conclusiones esenciales:

- La vitamina D ejerce efectos directos e indirectos sobre las células pancreáticas, la acción de la insulina y la inflamación sistémica.
- Existe una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y la prevalencia o la incidencia de diabetes.
- El tratamiento con vitamina D reduce la progresión a diabetes en ancianos con prediabetes, y mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2.
- La suplementación con vitamina D durante la gestación y la infancia reduce el riesgo de diabetes tipo 1.
- La dosis necesaria para conseguir estos efectos no está totalmente establecida.

VITAMINA D Y METABOLISMO LIPÍDICO

También se ha correlacionado recientemente la concentración de vitamina D con el perfil lipídico. Básicamente, son tres los tipos de efectos indirectos que pueden explicar las acciones de la vitamina D sobre los lípidos. Por un lado, se ha demostrado que la vitamina D procura un descenso de las concentraciones de PTH, que ha demostrado tener un efecto lipolítico, al menos en modelos *in vitro* (18). Además, la vitamina D podría influir sobre las concentraciones séricas de lípidos a través de un aumento de la calcemia, que podría reducir la forma-

ción hepática de triglicéridos y/o su liberación (19). Otra posible acción es reducir las concentraciones de lípidos, mejorando la resistencia a la insulina (20).

Existen en la literatura médica una gran cantidad de estudios que han profundizado en esta línea de investigación. En uno de ellos, de Schnatz y cols. (21), no solo se confirma una relación inversa entre el aumento de 25 OH D y descenso de LDL colesterol, sino también el descenso de triglicéridos y aumento de HDL con mayores concentraciones de 25 OH D. En concreto, en mujeres postmenopáusicas tratadas con calcio y vitamina D (1.000 mg y 400 UI/día), se observó un descenso de las concentraciones de cLDL de forma inversa al aumento de las concentraciones de 25 vitamina D. Las mujeres que alcanzaron unas concentraciones más altas de vitamina D mejoraron su perfil lipídico, con un incremento de las concentraciones de cHDL, y un descenso del cLDL y de los triglicéridos.

Por lo tanto, en cuanto al efecto de la vitamina D sobre el perfil lipídico, la Dra. Pingarrón extrajo tres mensajes clave:

- La vitamina D tiene el potencial de ejercer efectos indirectos sobre el perfil lipídico a través de un descenso de las concentraciones de PTH, un aumento de la calcemia y una mejoría de la resistencia a la insulina.
- La suplementación con calcio y vitamina D se asocia con un descenso de las concentraciones de cLDL, de forma inversa al aumento de las concentraciones de 25 vitamina D. Las mujeres que alcanzan unas concentraciones más altas de vitamina D mejoran su perfil lipídico (aumento de las concentraciones de cHDL, y descenso del cLDL y los triglicéridos).
- Los efectos de la vitamina D sobre el perfil lipídico no han sido uniformes entre estudios. Hay que seguir investigando para caracterizar mejor los posibles efectos que la vitamina D puede tener en los lípidos.

VITAMINA D E HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Los efectos de la vitamina D también alcanzan a modular, de alguna forma, los niveles de presión arterial. Y es que esta vitamina está implicada en diferentes procesos relacionados con la fisiopatología cardiovascular.

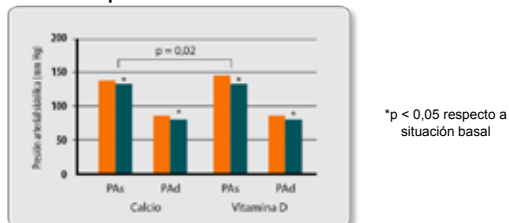
Entre otras evidencias, se ha demostrado que la vitamina D reduce las concentraciones de PTH, que participa en la regulación del sistema renina-angiotensina-aldos-

terona (22). Entre los efectos mediados por el receptor de vitamina D se encuentran la inhibición de la inflamación vascular y de la disfunción endotelial, así como la participación en la proliferación, migración y mineralización de las células musculares vasculares.

Diferentes estudios poblacionales han puesto de relieve

6. Efectos sobre la presión arterial

Vitamina D e hipertensión arterial: estudios de intervención



• Se observó un descenso de la presión arterial sistólica del 9,3 % en el grupo tratado con vitamina D

• En un 87 % de los casos tratados con vitamina D, se observó una reducción superior a 5 mm Hg, comparado con un 47 % de pacientes en el grupo tratado sólo con calcio

Adaptado de: Pfeiffer M, et al. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 1633-7.

ve una relación inversa entre las concentraciones de vitamina D y la incidencia de hipertensión, especialmente al comparar los sujetos con concentraciones más elevadas respecto a aquellos con inferiores. En un metaanálisis de Pittas y cols (23) se incluyeron 32.181 sujetos procedentes de cuatro cohortes longitudinales observacionales y con un seguimiento 7-10 años. Se documenta un mayor riesgo de desarrollar hipertensión en sujetos con déficit de vitamina D (concentraciones <21 ng/mL vs. >30 ng/mL) (RR=1,76; IC al 95%: 1,27-2,44, $p < 0,05$).

Dando un paso más en esta línea, diferentes estudios de intervención han demostrado los efectos beneficiosos de la suplementación con vitamina D sobre la presión arterial en diferentes tipos de pacientes. Así, por ejemplo, en mujeres de edad avanzada ($n = 148$, edad media 74 años) y con hipovitaminosis D (25 OH vitamina D <20 ng/mL), la suplementación con 800 UI/día de vitamina D3 en combinación con 1.200 mg de calcio durante ocho semanas ocasionó un descenso de la presión arterial sistólica del 9,3%, y un 87% de los casos se observó una reducción superior a 5 mmHg comparado con un 47% en el grupo tratado solo con calcio (24).

A modo de sumario de las evidencias clínicas disponibles sobre los efectos de la vitamina D en la presión arterial, la ponente resaltó tres ideas:

- La vitamina D ejerce tanto acciones directas (mediadas por el receptor de vitamina D) como indirectas (reduciendo las concentraciones de PTH) sobre los mecanismos que regulan la presión arterial.
- Los estudios observacionales muestran una relación inversa entre los niveles de vitamina D y el riesgo de hipertensión arterial.
- La suplementación con vitamina D, tanto en dosis única como durante un periodo más prolongado, reduce la presión arterial y mejora la función endotelial.

VITAMINA D Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

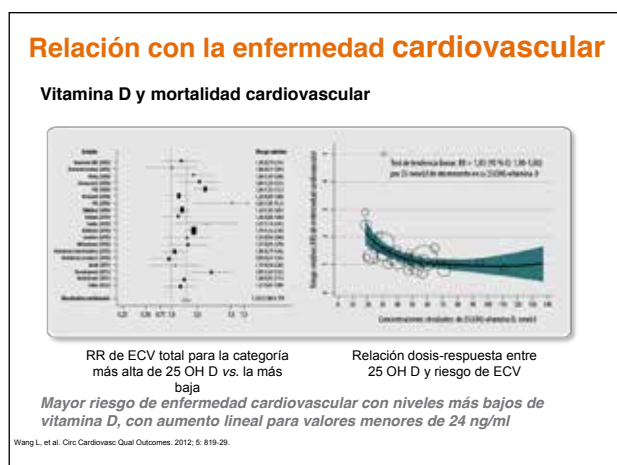
También se han acumulado en los últimos años numerosas evidencias que vinculan la concentración de vitamina D con la aparición de importantes eventos cardiovasculares.

Así, por ejemplo, se ha evaluado la asociación entre la 25 OH vitamina D y los eventos cardiovasculares fatales y no fatales, todo ello en la misma población de estudio y usando medidas repetidas de 25 OH vitamina D y un análisis de riesgos competitivos. En un estudio de cohorte poblacional (estudio ESTHER), se recogieron datos del seguimiento y de la supervivencia tras 2, 5 y 8 años, que determinaron las concentraciones de vitamina D basales y a los 5 años de seguimiento (25). Comparando los sujetos con concentraciones de 25 OH vitamina D menores de 12 ng/mL y aquellos valores superiores a 20 ng/mL, el cociente de riesgo fue 1,27 (IC al 95% 1,05 a 1,54) para la enfermedad cardiovascular global, y 1,62 (IC al 95% 1,07 a 2,48) para la enfermedad cardiovascular fatal, tras ajustar por factores de confusión. Los resultados para la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular fueron comparables a los observados para el objetivo cardiovascular compuesto. Los autores concluyen que existe asociación entre las concentraciones bajas de 25 OH vitamina D y un moderado aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, y que la asociación observada es mayor para los eventos fatales respecto a lo no fatales.

Ya en un metaanálisis de 24 estudios (65.994 participantes y 6.123 casos de enfermedad cardiovascular), se ha comparado la categoría más baja de 25 hidroxivitamina D con la más alta, determinándose un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular con niveles más bajos de vitamina D. En concreto, el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular fue de 1,52 (IC al 95% 1,3-1,77), el

riesgo de mortalidad cardiovascular fue de 1,42 (IC al 95% 1,19-1,71), el riesgo de enfermedad coronaria fue de 1,38 (IC al 95% 1,21-1,57) y de 1,64 para el accidente cerebrovascular (IC al 95% 1,27-2,10) (26). La asociación fue significativa tras limitar el análisis a aquellos estudios que habían excluido pacientes con enfermedad cardiovascular al inicio. El riesgo de enfermedad cardiovascular aumentó de forma lineal a lo largo de valores de 25 OH vitamina D menores de 24 ng/mL, con un riesgo relativo de 1,03 (IC 95% 1,0-1,26) por cada descenso de 10 ng/mL.

Por lo tanto, en palabras de la Dra. Carmen Pingarrón, “queda claro que existe asociación entre las concentraciones bajas de 25 OH vitamina D y un moderado au-



mento del riesgo de enfermedad cardiovascular, siendo mayor la asociación para los eventos fatales que para los no fatales. El riesgo relativo de la enfermedad cardiovascular, enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular aumenta con niveles más bajos de 25 OH vitamina D”.

VITAMINA D Y MÚSCULO

A nivel muscular también son claros y significativos los efectos que produce la vitamina D. Entre los efectos clínicos de la vitamina D sobre el músculo, destaca su papel en la reducción del riesgo de caídas (especialmente en población anciana y frágil), sus efectos positivos sobre diferentes test de función muscular (extensores de la rodilla, “handgrip and jump test”, test de la marcha) y la mejoría que procura del balance estático y dinámico (Timed Up and Go test”: tiempo empleado para levantarse de la silla, caminar tres metros y volver a sentarse) (27).

Se ha comprobado que la suplementación con dosis mayores de 800 UI/día reduce el riesgo de caídas un 19% (RR) (0,81, 95% CI 0,71 a 0,92), y la consecución de

unas concentraciones de al menos 24 ng/mL, reduce el riesgo de caídas en un 23% (RR) (0,77, 95% CI 0,65 a 0,90). En cambio, no se produce reducción del riesgo de caídas con la suplementación a dosis menores de 700-800 UI/día (RR 1,10, 95% CI 0,89 a 1,35) o al conseguir concentraciones de 25 OH D inferiores a 24 ng/mL (1,35, 95% CI 0,98 a 1,84) (28)

En una amplia revisión Cochrane acerca del efecto de la suplementación con vitamina D sobre el riesgo de caídas, se determina que la suplementación con vitamina D reduce la tasa de caídas (RR: 0,69) en personas institucionalizadas y disminuye el riesgo de caídas en caso de hipovitaminosis D en personas de la comunidad (29).

Por lo tanto, a modo de conclusiones sobre la relación entre vitamina D y salud muscular, la Dra. Carmen Pingarrón extrajo tres ideas esenciales:

- El déficit de vitamina D se relaciona con la función muscular, especialmente en ancianos.
- La suplementación con vitamina D se asocia a una mejoría de la función y de la fuerza muscular, así como del balance muscular en diferentes grupos de edad (adultos jóvenes, edad media, ancianos).
- El efecto protector sobre las caídas es más controvertido, y podría afectar solo a pacientes ancianos y frágiles.

VITAMINA D Y SALUD DE LA MUJER

Pero al margen de estos variados efectos de la vitamina D a nivel orgánico, también se conocen ya efectos específicos relacionados con la salud de la mujer (adolescencia, fertilidad, embarazo y lactancia, menopausia, tumores de mama...). Y es que la vitamina D resulta un elemento clave en todas las etapas de la vida de la mujer.

Como resaltó la Dra. Pingarrón, “aproximadamente el 40% de las adolescentes en España tienen niveles de vitamina D < 20 ng/mL”. Esto es especialmente grave si se tiene en cuenta, por ejemplo, que una concentración óptima de esta vitamina durante este periodo de la vida de la mujer mejora los niveles de ferritina (previene la aparición de anemia ferropénica), disminuye la adiposidad e influye positivamente sobre la actividad física vigorosa y la salud cardiovascular, así como mejora el estado de ánimo. En la adolescencia, los niveles de adecuados de hormona vitamina D se asocian a un mejor reparto en la grasa corporal, una mejor salud cardiovascular, mejoría de estados depresivos y se correlaciona con los niveles de ferritina.

Igualmente, se ha relacionado la existencia de unas concentraciones adecuadas de vitamina D con mayores

tasas de embarazo, menores tasas de abortos y mayores porcentajes de éxito en procedimientos de fecundación in vitro (mejora la maduración de ovocitos y la implantación endometrial). También se ha asociado el déficit de vitamina D con el síndrome de ovario poliquístico (SOP). Se estima que un 73% de los casos de SOP tienen este déficit, y que la confluencia de SOP y de déficit de vitamina D aumenta las alteraciones de la glucemia.

En relación con el embarazo, y según detalló la experta del Hospital Quirón Salud San José, “es bien conocido que la embarazada tiene un riesgo aumento de tener hipovitaminosis D, lo que implica un aumento del riesgo a desarrollar preeclampsia, de partos prematuros, de vaginosis bacteriana y de casos de diabetes gestacional”. Además, unos niveles óptimos de vitamina D en la madre previenen la aparición de raquitismo en el niño. Actualmente se aconseja en la embarazada una suplementación con 400-1.600 UI/día de vitamina D.

DECÁLOGO FINAL

Como síntesis de su charla, la Dra. Carmen Pingarrón realizó una decena de conclusiones, a modo de decálogo de ideas esenciales sobre la vitamina D y sus efectos para la salud.

- La vitamina D tiene un papel crucial en el metabolismo mineral óseo.
- Existen sólidas y crecientes evidencias sobre el papel etiopatogénico de la vitamina D en diversas patologías extra esqueléticas.
- La suplementación con vitamina D mejora la DMO de cadera y fémur y se asocia a un menor riesgo de fractura de cadera y no vertebrales.
- Conseguir niveles adecuados de vitamina D en pacientes con osteoporosis postmenopáusica es clave para maximizar la respuesta a los tratamientos antirresortivos.
- Existe una asociación inversa entre los niveles de vitamina D y prevalencia o la incidencia de diabetes.
- La hipovitaminosis D se relaciona con la enfermedad cardiovascular, la incidencia de hipertensión arterial y la diabetes tipos 2.
- La suplementación con vitamina D mejora el control glucémico en pacientes con diabetes tipo 2, reduce la presión arterial y mejora el perfil lipídico.
- La vitamina D ejerce también efectos a nivel muscular, mejorando la fuerza y los resultados de diferentes test de función y coordinación muscular en diferentes rangos de edad, incluidos ancianos frágiles.
- La dosis necesaria para conseguir estos efectos empieza a estar bien definida y delimitada, aunque hay estudios en marcha que permitirán profundizar más en este aspecto.
- Cuando se requiere la suplementación con vitamina D, es aconsejable el empleo de la forma que ya está hidroxilada en el hígado (el calcifediol o 25 OH vitamina D). Sobre todo en el caso de insuficiencias y patologías hepáticas, donde la 25 hidroxilación estará alterada, también en enfermedades inflamatorias intestinales, donde se limita su absorción, en déficits importantes, ya que el metabolito calcifediol es más potente y permite una más rápida recuperación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(3):266-81.
2. Gómez de Tejada MJ, Sosa Heriquez M, Del Pino Montes J, Jódar Gimeno E, Quesada Gómez JM, Cancelo Hidalgo MJ, et al. Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. *Rev Osteoporosis Metab Miner* 2011;3(1):53-64.
3. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, et al; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(7):1911-30.
4. Priemel M, von Domarus C, Klatt TO, Kessler S, Schlie J, Meier S, et al. Bone mineralization defects and vitamin D deficiency: histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies and circulating 25-hydroxyvitamin D in 675 patients. *J Bone Miner Res* 2010;25(2):305-12
5. Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B. Positive association between 25-hydroxy vitamin D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *Am J Med* 2004;116(9):634-9.
6. Reid IR, Bolland MJ, Grey A. Effects of vitamin D supplements on bone mineral density: a systematic review and meta-analysis *Lancet* 2014;383(9912):146-55.
7. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005;293(18):2257-64.

8. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, et al. A pooled analysis of vitamin D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 2012;367(1):40-9
9. Peris P, Martínez-Ferrer A, Monegal A, Martínez de Osaba MJ, Muxi A, Guañabens N. 25 hydroxy-vitamin D serum levels influence adequate response to bisphosphonate treatment in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2012;51(1):54-8.
10. Bourlon PM, Billaudel B, Faure-Dussert A, Influence of vitamin D3 deficiency and 1,25 dihydroxyvitamin D3 on novo insulin biosynthesis in the islets of the rat endocrine pancreas. *J Endocrinol* 1999;160(1):87-95.
11. Zeitz U, Weber K, Soegiarto DW, Wolf E, Balling R, Erben RG. Impaired insulin secretory capacity in mice lacking a functional vitamin D receptor. *FASEB J* 2003;17(3):509-11.
12. Al-Shoumer KA, Al-Essa TM. Is there a relationship between vitamin D and insulin resistance and diabetes mellitus? *World J Diabetes* 2015;6(8):1057-64.
13. Inomata S, Kadowaki S, Yamatani T, Fukase M, Fujita T. Effect of 1 alpha (OH)-vitamin D3 on insulin secretion in diabetes mellitus. *Bone Miner* 1986;1(3):187-92.
14. Pittas AG, Joseph NA, Greenberg AS. Adipocytokines and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;92(2):447-52
15. Song Y, Wang L, Pittas AG, Del Gobbo LC, Zhang C, Manson JE, et al. Blood 25-hydroxy vitamin D levels and incident type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective studies *Diabetes Care* 2013;36(5):1422-8.
16. Clemente-Postigo M, Muñoz-Garach A, Serrano M, Garrido-Sánchez L, Bernal-López MR, Fernández-García D, et al. Serum 25 hydroxy-vitamin D and adipose tissue vitamin D receptor gene expression: relationship with obesity and type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(4):E591-5.
17. Pittas AG, Harris SS, Stark PC, Dawson-Hughes B, et al. The effects of calcium and vitamin D supplementation on blood glucose and markers of inflammation in nondiabetic adults. *Diabetes Care* 2007;30(4):980-6.
18. Zemel MB, Shi H, Greer B, Dirienzo D, Zemel PC, et al. Regulation of adiposity by dietary calcium. *FASEB J* 2000;14(9):1132-8.
19. Zittermann A, Frisch S, Berthold HK, Götting C, Kuhn J, Kleesiek K, et al. Vitamin D supplementation enhances the beneficial effects of weight loss on cardiovascular disease risk markers. *Am J Clin Nutr* 2009;89(5):1321-7.
20. Kamycheva E, Jorde R, Figenschau Y, Haug E. Insulin sensitivity in subjects with secondary hyperparathyroidism and the effect of a low serum 25-hydroxyvitamin D level on insulin sensitivity. *J Endocrinol Invest* 2007;30(2):126-32.
21. Schnatz PF, Jiang X, Vila-Wright S, Aragaaki AK, Nudy M, O'Sullivan DM, et al. Calcium/Vitamin D supplementation, serum 25-hydroxyvitamin D concentrations, and cholesterol profiles in the Women's Health initiative calcium/vitamin D randomized trial. *Menopause* 2014;21(8):823-33.
22. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. *Hypertension* 2010;55(5):1283-8.
23. Pittas AG, Chung M, Trikalinos T, Mitri J, Brendel M, Patel K, et al. Systematic review: vitamin D and cardiometabolic outcomes. *Ann Intern Med* 2010;152(5):307-14
24. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(4):1633-7.
25. Perna L, Schöttker B, Hollecsek B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D and incidence of fatal and nonfatal cardiovascular events: a prospective study with repeated measurements. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(12):4908-15
26. Wang L, Song Y, Manson JE, Pilz S, März W, Michaëlsson K, et al. Circulating 25-hydroxy-vitamin D and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis of prospective studies. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2012;5(6):819-29.
27. Halfon M, Phan O, Teta D. Vitamin D: a review on its effects on muscle strength, the risk of fall, and frailty. *Biomed Res Int* 2015;2015:953241.

28. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Staehelin HB, Orav JE, Stuck AE, Theiler R, et al. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3692.
29. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(2):CD007146.

AMPLÍE SU FORMACIÓN en menopausia y acredítela



ACREDITACIÓN UNIVERSITARIA

Título Universitario
de Máster con
60 créditos ECTS
y validez internacional
en el Espacio Europeo
de Educación Superior

Avalado por



100% ONLINE

Desde su ordenador
o tablet **en
castellano y
sin desplazamientos**



PROGRAMA MULTIDISCIPLINAR

Orientado a la
práctica clínica
Actualización
permanente de
contenidos



1 AÑO 1500 HORAS

Panel **internacional**
de profesores
en ejercicio

Tutoría de
apoyo online



Conózcenos:

Visite el campus virtual

Todo lo que necesita para ponerse al día en menopausia

Dirigido a médicos y especialistas en salud de la mujer

Precios especiales para
Médicos Residentes

Financiación sin
intereses en un año

Convocatoria de
becas parciales

info@unimastercym.org

Solicite información
AQUÍ

Artículo Original

Resultados gestacionales tras histeroscopia en pacientes sometidas a ciclos de fecundación in vitro

Pregnancy results after hysteroscopy in patients who were scheduled for in vitro fertilization cycles

Sanz C, Armijo O, Lobo S, Iniesta S, Silva P

Hospital Universitario La Paz

RESUMEN

Introducción: El fracaso de implantación constituye un reto en los tratamientos de fecundación in vitro. La valoración del útero es fundamental, siendo la histeroscopia la técnica más sensible y específica para el estudio de la cavidad uterina.

Objetivos: El objetivo principal es conocer si existen diferencias en el porcentaje de gestación y de recién nacido, tras un ciclo de fecundación in vitro, en pacientes con ecografía ginecológica sin alteraciones, sometidas a histeroscopia previa comparado con las pacientes a las que no se les realizó. Como objetivos secundarios se evalúa la cavidad uterina y la tolerabilidad.

Materiales y métodos: Estudio prospectivo, se aleatorizó a las pacientes que iban a realizar un ciclo de fecundación in vitro y presentaban ecografía transvaginal normal en dos grupos: Grupo I: 31 pacientes y grupo II: 37 pacientes. A las pacientes del grupo I se les realizó HSC previa al ciclo y a las del grupo II no. Se compararon las tasas de gestación y de recién nacido en ambos grupos. También se analizaron la tasa de patología hallada en la histeroscopia y de tolerabilidad.

Resultados: El grupo I presentó una tasa de gestación bioquímica mayor que el grupo II (58,1% vs 54,1%), una tasa de gestación clínica (54,8% vs 48,6%) y una tasa de embarazo evolutivo y de recién nacido también mayor (48,4% vs 35,1%), sin ser ninguno de los resultados estadísticamente significativos, ($p>0,05$). En el 19,4% de las pacientes del grupo I se halló patología en la histeroscopia. La tolerancia fue buena en el 93,3% de las pacientes.

Conclusiones: Realizar una histeroscopia diagnóstica previa a un ciclo de Fecundación in vitro, para valorar la cavidad uterina en pacientes con ecografía transvaginal normal no aumenta de manera estadísticamente significativa las tasas de gestación ni de recién nacido vivo, comparado con el grupo que no realizó histeroscopia.

Palabras clave: Histeroscopia. Fecundación in vitro. Gestación. Recién nacido. Fertilidad.

ABSTRACT

Introduction: Implantation failure represents a major cause of concern for both clinicians and patients undergoing in vitro fertilization. Uterine cavity abnormalities are considered to have a negative impact on the chance to conceive through reproduction cycle. Office hysteroscopy is the most sensible and specific procedure that allows assessment of the uterine cavity.

Objectives: The main objective is to evaluate the percentage of pregnancy and livebirths of in vitro fertilization in patients with no abnormality detected in transvaginal ultrasound examination, who underwent hysteroscopy compared with patients treated with direct cycle treatment. The secondary objectives are to assess uterine cavity, and the tolerance rate.

CORRESPONDENCIA:

Clara Sanz Pérez
C/ Lavanda 40 28055 Madrid
clarimari2002@yahoo.es

Materials y methods: This is a prospective randomized trial. Women scheduled for in vitro fertilization cycle and with no abnormality detected in transvaginal ultrasound examination, were randomized to two groups. In the first group (group I) 31 patients underwent hysteroscopy examination before in vitro cycle while in the second group (group II) 37 patients underwent direct cycle without previous hysteroscopy. Pregnancy rates and livebirths were compared in both groups. Uterine pathology and hysteroscopy tolerability were also analyzed.

Results: Group I showed higher biochemical pregnancy rate (58,1% vs 54,1%), higher clinical pregnancy rates (54,8% vs 48,6%), higher ongoing pregnancy and livebirths rates (48,4% vs 35,1%) that group II although the difference is not statistically significant ($p>0,05$). Abnormal hysteroscopic findings were observed in 19,4% of patients of group I. Hysteroscopy tolerance was good in 93,3% of patients.

Conclusions: Office hysteroscopy prior to In Vitro Fertilization cycle to evaluate uterine cavity in patients with normal transvaginal ultrasound don't improve statistically significant neither pregnancy rates nor livebirths rates.

Key words: Hysteroscopy. In-vitro fertilization. Pregnancy. Livebirth. Fertility.

INTRODUCCIÓN

El fracaso de implantación constituye un reto y una de las mayores causas de preocupación tanto para los médicos como para los pacientes que se someten a un ciclo de Fecundación in Vitro/ Inyección intracitoplasmática de espermatozoides (FIV/ICSI).

La valoración de la cavidad uterina para poder descartar pequeñas alteraciones como pólipos o miomas, adherencias o endometritis es fundamental para poder conseguir gestación en pacientes que realizan un ciclo de reproducción (1,2). La histeroscopia (HSC) es la técnica más sensible y específica para el estudio de la cavidad uterina, permitiendo la visualización directa del endometrio y la corrección de los hallazgos patológicos(3).

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis: La realización de histeroscopia mejora los resultados del tratamiento con fecundación in vitro.

Objetivos:

- Principal: conocer si existen diferencias en el porcentaje de gestación bioquímica, clínica, evolutiva y recién nacido ,tras un ciclo de FIV en pacientes con ecografía ginecológica sin alteraciones, sometidas a histeroscopia previa comparado con las pacientes a las que no se les realizó.
- Secundarios: se evalúa el canal endocervical y la cavidad uterina, el impacto del tratamiento de la patología observada en la tasa de gestación, la tolerancia y la tasa de complicaciones de la histeroscopia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, randomizado, abierto y con grupos paralelos realizado en el Hospital Universitario La Paz, previa aprobación por el Comité Ético de Investigación clínica, y la obtención de los consentimientos informados de las pacientes. Se aleatorizó a las pacientes que iban a realizar el primer o segundo ciclo de FIV/ICSI y presentaban ecografía transvaginal normal en dos grupos: Grupo I: 31 pacientes y grupo II: 37 pacientes. A las pacientes del grupo I se les realizó HSC previa al ciclo y a las del grupo II no. El ciclo de tratamiento se realizó según el protocolo habitual. Se realizó test de gestación mediante determinación de BhCG en sangre 2 semanas después de la transferencia embrionaria. Se realizó seguimiento de la gestación hasta el momento del parto. Se compararon las tasas de gestación bioquímica, clínica, evolutiva y de recién nacido en ambos grupos.

También se analizaron la tasa de aborto, y la tasa de complicaciones y la tolerabilidad de la histeroscopia.

RESULTADOS

Al inicio del estudio participaron 75 pacientes, 7 pacientes salieron del estudio, al final del estudio quedaron 68 pacientes. Las pacientes fueron asignadas de manera aleatorizada en 2 grupos. El grupo I fueron 31 pacientes, representando el 45,6% de la muestra, que realizaron una histeroscopia previa al ciclo de FIV, el grupo II fueron 37 pacientes, el 54,4% del total de pacientes, que realizaron el ciclo de FIV directamente (Figura 1).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en las características basales: la edad media de las pacientes fue de 35,6 años; el tiempo de esterilidad en las pacientes del grupo I fue de 3,6 años y en el grupo II de 3,8 años. Respecto a los antecedentes obstétricos, ninguna de las pacientes que participaron habían tenido un hijo previo.

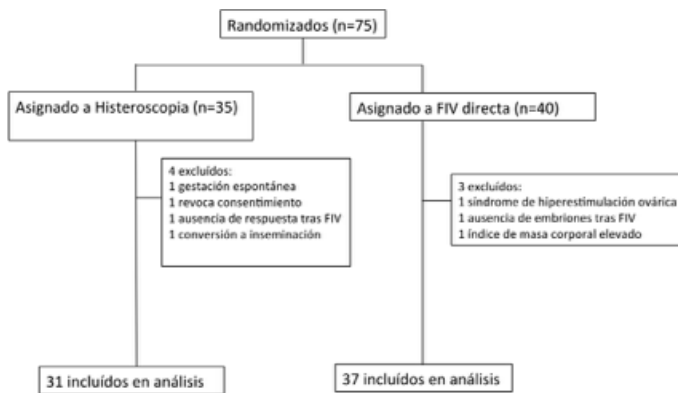


Figura 1: Diagrama de flujo de pacientes

En el grupo I el 16,1% de las pacientes había tenido un aborto, en el grupo II el 18,9% de las pacientes. La media de IMC en el grupo I fue de 24,8 (DS 2,8) y en el grupo II de 24,0 (DS 2,5). En el grupo I el RFA fue de 5 a 10 en el 54,8% de las pacientes y en el grupo II en el 43,1%, y de 11 a 18 en el 45,2% del grupo I y en el 56,9% del grupo II. La media de FSH en el grupo I fue de 7,5 unidades internacionales (UI) (DS 1,7) y en el grupo II de 6,4UI (DS 1,6). La media de AMH fue de 2,5 ng/dl (DS 1,9) en el grupo I y de 3,2 ng/dl (DS 2,3) en el grupo II. En el grupo I el 58,1 % de los varones tenían seminograma normal y el 41,9 % presentaban una alteración leve. En el grupo II, en el 48,6 % el factor masculino era normal y en el 51,4 % se hallaron alteraciones leves (Tabla 1).

La media de dosis totales de gonadotropinas empleadas en los ciclos de tratamiento fue de 2138 UI (DS 850 UI) en el grupo I y de 1844 UI (DS 649 UI) en el grupo II. No hubo diferencias estadísticamente significativas.

Se transfirió un embrión en el 6,5% de las pacientes de grupo I y en el 16,2% del grupo II. Se transfirieron dos embriones en el 90,3% de las pacientes del grupo I y en el 81,1% del grupo II. Se transfirieron tres embriones en el 3,2% de las pacientes del grupo I y en el 2,7% del grupo II (Tabla 2).

La transferencia embrionaria se realizó en todas las pacientes, tanto pacientes del grupo I como del grupo II, de manera satisfactoria, en día +2-3, el procedimiento fue fácil y se empleó en todos los casos una cánula blanda para intentar realizarlo de la manera menos traumática posible.

En el 19,4 % de las pacientes del grupo I se halló patología en la histeroscopia. El grupo I presentó una

tasa de gestación bioquímica mayor que el grupo II (58,1% vs 54,1 %), una tasa de gestación clínica mayor (54,8% vs 48,6%) OR de 1,2 con IC 95% (0,4-3,1), una tasa de embarazo evolutivo y recién nacido también mayor (48,4% vs 35,1%), OR de 1,7 con IC (0,6-4,6), sin ser ninguno de los resultados estadísticamente significativos, (p>0,05) (Tabla 3).

La tasa de recién nacido tras criotransferencia fue del 30,2% en el grupo I vs el 28,5% en el grupo II. La tasa de gestación gemelar fue del 8% en ambos grupos.

La tasa de aborto fue del 11,8% en el grupo I y del 27,8% en el grupo II.

La tolerancia de la histeroscopia fue buena en el 93,3% de las pacientes.

	Histeroscopia n=31	FIV directa n=37
Edad *	36 años	35.2 años
Antecedente de aborto	16%	18.9%
Índice de masa corporal*	24.8	24
Nº ciclo	1 st : 74.2% 2 nd	1 st 2 nd
Foliculos antrales	5-10: 54.8% 11-18: 45.2%	5-10: 43.1% 11-18: 56.9%
AMH * FSH *	2.5 ng/dl 7.5 UI	3.2 ng/dl 6.4 UI
Seminograma	Normal 58.1% Patológico 41.9%	Normal 48.6% Patológico 51.4%

Tabla 1: Características basales. * Media

El principal motivo de fracaso de la histeroscopia en consulta es el dolor. El porcentaje de complicaciones de la histeroscopia fue del 3,2%, produciéndose un caso de falsa vía.

DISCUSION

La infertilidad afecta aproximadamente al 15% de las parejas. A pesar de los avances que se han producido en el campo de la FIV y la ICSI, la tasa máxima de implantación por embrión transferido sigue siendo alrededor del 35% (4).

La calidad embrionaria y la receptividad endometrial son

	Histeroscopia	FIV directa
Nº de ovocitos metafase II *	7.29	7.70
Tasa de fecundación	86.4%	84.4%
Nº de embriones transferidos	1: 6.5% 2: 90.5% 3: 3.2%	1: 16.2% 2: 81.1% 3: 2.7%

Tabla 2: Número de ovocitos en metafase II, tasa de fecundación y número de embriones transferidos.

	Histeroscopia n= 31	FIV n= 37	OR (95% CI)	p valor
Tasa de gestación bioquímica	18 (58.1%)	20 (54.1%)	1.2 (0.4-3.1)	0.80
Tasa de gestación clínica	17(54.8%)	18 (48.6%)	1.3 (0.5-3.3)	0.63
Tasa embarazo evolutivo	15 (48.4%)	13 (35.1%)	1.7 (0.6-4.6)	0.32
Tasa recién nacido vivo	15 (48.4%)	13 (35.1%)	1.7 (0.6-4.6)	0.32

Tabla 3: Tasas de gestación y recién nacido vivo

los dos pilares implicados en el éxito del procedimiento (5).

El mecanismo de implantación del embrión es un proceso complejo en el que están implicados factores locales, anatómicos, bioquímicos, como expresión de moléculas de adhesión e inmunológicos.

La presencia de patología intracavitaria puede condicionar negativamente las posibilidades de implantación (6).

Histeroscopia: inconvenientes y hallazgos

El valor de la histeroscopia de rutina en el estudio diagnóstico de pacientes infértiles está siendo debatido. La Sociedad Europea de Reproducción y Embriología (ESHRE), la Royal College de Obstetricia y Ginecología (RCOG) y la guía del National Institute for Health and Care Excellence de Reino Unido (NICE) no recomienda la histeroscopia dentro del estudio inicial previo al ciclo de FIV, únicamente en casos en los que se encuentre patología uterina con otras pruebas diagnósticas, para confirmación y tratamiento si fuera necesario. Los problemas que argumentan contra el uso de la histeroscopia de rutina es que la consideran

una prueba invasiva y que no está claro el papel que podrían desempeñar los hallazgos patológicos uterinos no sospechados en los resultados de los tratamientos de reproducción (7).

La Sociedad Española de fertilidad no considera la HSC una técnica para la evaluación básica de la pareja estéril, y la aconseja ante la sospecha de miomas, pólipos, adherencias o anomalías mullerianas en pacientes que van a realizar una técnica de reproducción asistida. También la recomienda en pacientes estériles con fracasos de implantación tras técnicas de reproducción asistida (8).

Sin embargo la mayoría de los estudios coinciden en que la histeroscopia es un procedimiento mínimamente invasivo, realizándose en consulta, sin necesidad de hospitalización ni anestesia, siendo una prueba segura y bien tolerada, sin realizar pinzamiento del cuello uterino ni dilatación del mismo, debido a la reducción progresiva en la medida del diámetro de los nuevos histeroscopios. Por estos motivos y porque cada vez se ha dado más peso a los procedimientos ambulatorios, en la práctica médica se ha posibilitado un uso muy generalizado de esta técnica (9).

La tolerabilidad de la HSC es muy alta y el porcentaje de fracaso de realización de la prueba es muy bajo, la tasa de éxito varía entre el 77-97%, siendo en la mayoría de los casos pacientes que presentan estenosis cervical importante.

En nuestro trabajo el porcentaje de pacientes que ha tolerado la prueba sin requerir ningún tipo de analgesia ha sido del 93.3%, precisando realizar la histeroscopia con sedación suave en 2 casos coincidiendo con el hallazgo de estenosis cervical grave.

La tasa de complicaciones ha ido disminuyendo al utilizar la técnica de vaginoscopia. La única complicación descrita en nuestro trabajo, el 3,2%, fue la realización de una falsa vía en una de las pacientes que presentaban estenosis cervical y ocurrió al realizar la histeroscopia con sedación. Se pautó tratamiento antibiótico y se resolvió espontáneamente sin incidencias.

La presencia de infección tras la HSC es extremadamente rara, debido a esta baja tasa de infección no se justifica el uso de profilaxis salvo historia de hidrosálpinx o antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica .

La histeroscopia nos informa sobre el estado de la cavidad uterina, y también nos permite la visualización

del trayecto del canal cervical, muy importante para realizar la transferencia embrionaria.

La tasa de patología hallada en este estudio ha sido del 19,4%, incluyendo en estos resultados un 12.9% de patología orgánica, 2 pólipos endometriales y 1 pólipo cervical, y un 6,5% con estenosis cervical.

Según diversos estudios, se ha encontrado patología uterina entre el 15-50% de los casos, siendo lo más frecuente pequeños pólipos, adherencias, signos de inflamación endometrial en el contexto de endometritis crónica, como edema estromal con zonas difusas de hiperemia y en ocasiones asociado a micropólipos y miomas submucosos.

El porcentaje de patología observada aumenta tanto en pacientes diagnosticadas de fallo de implantación como en pacientes con abortos de repetición.

Beneficios de la histeroscopia

Los beneficios de la histeroscopia, además de poder relacionarse con la corrección de la patología uterina, podrían atribuirse a la estimulación endometrial producida con la introducción del histeroscopio en la cavidad uterina, induciendo la producción y liberación de numerosas sustancias como citoquinas y factores de crecimiento, creando un ambiente inflamatorio que favorezca la implantación del embrión (10).

En pacientes con fallo de implantación se han intentado establecer estrategias para mejorar los resultados incluyendo estudios sobre el embrión y sobre el endometrio, en este grupo de pacientes la histeroscopia ha sido una prueba empleada de manera habitual. Numerosos trabajos han intentado demostrar el beneficio de realizar esta prueba para realizar la transferencia embrionaria en las mejores condiciones posibles para el desarrollo del embrión.

Uno de los estudios multicéntricos más importante es el realizado por Tarek El-Toukhy et al, fue un estudio prospectivo, randomizado, de casos control, incluyó 719 pacientes, con 2-4 fallos de implantación. Se realizó HSC diagnóstica en fase folicular de ciclo previo a FIV, 350 casos y 352 controles. No encontrando diferencias significativas ni en la tasa de gestación ni en la tasas de implantación, ni de RNV. El porcentaje de hallazgos patológicos en la HSC fue del 11% (11).

Con la idea de que también en pacientes que inician su primer ciclo de tratamiento podría incrementar la tasa de embarazo comenzó a realizarse en algunos centros de manera rutinaria. En la última década numerosos autores

han contribuido a intentar establecer si realmente es un procedimiento que aporte o no beneficios a las pacientes. La mayoría de los trabajos se muestran a favor de la HSC, obteniendo resultados positivos. Para otros autores no existe un beneficio claro en los resultados respecto a pacientes sin histeroscopia.

Nuestros resultados no son estadísticamente significativos, pero sí se evidencia una tendencia a obtener mejores resultados en las pacientes que han realizado la HSC. En el grupo de la pacientes con HSC, la tasa de gestación y de recién nacido mostró una tendencia a resultados más favorables en las pacientes en las que la histeroscopia fue normal comparada con las pacientes en las que la prueba mostró patología, para gestación bioquímica 60% vs 50%, para gestación clínica 56% vs 50% y para gestación en curso y recién nacido 52% vs 33%; sin diferencias estadísticamente significativas entre estos dos subgrupos. Estos datos coincidirían con los descritos en la literatura, destacando el beneficio de la propia histeroscopia produciendo la estimulación del endometrio. Como limitación en los resultados obtenidos en nuestro trabajo podemos destacar el pequeño tamaño de la muestra.

Pundir et al en 2014, realizan una revisión sistemática y meta-análisis que incluye 6 estudios, uno de ellos randomizado, estudiando 3179 pacientes, 1277 con HSC y 1902 sin HSC. El porcentaje de patología uterina no sospechada por ecografía es 20% (9,7 -58,6). En el grupo de pacientes a las que se les realizó la HSC obtuvo mayor tasa de gestación. No encontró diferencias en la tasa de gestación clínica en el grupo de pacientes con HSC, comparando pacientes con patología uterina que se trató y pacientes con HSC normal, concluyendo que la HSC previa a FIV mejora la tasa de gestación significativamente y la tasa de recién nacido vivo, y debido a estos hallazgos, atribuyó el beneficio tanto a la corrección de patología uterina como a la propia estimulación endometrial, con activación de respuesta inflamatoria (12).

Elsetohy et al en 2015, estudian 193 pacientes: 97 con HSC, 96 sin ella. En las pacientes que realizó HSC encuentra patología en el 43%. Obteniendo tasas de gestación del 70.1% en el grupo de casos y 45.8% en el grupo control, siendo los resultados estadísticamente significativos (13).

Otro estudio prospectivo randomizado que incluyó 220 pacientes divididas en dos grupos, con o sin HSC previa a ICSI; obtienen diferencias estadísticamente significativas en la tasa de gestación clínica, siendo del 48,20% frente al

38,60%, y hallan patología en el 22,7% de las pacientes (14). Tanacan et al, recientemente en un estudio retrospectivo no ha obtenido diferencias entre el grupo de HSC y el grupo control (15).

Uno de los últimos estudios prospectivos que ha publicado datos sobre este tema ha sido el ensayo clínico randomizado realizado por Smit et al, que reclutó 750 pacientes en su primer ciclo FIV con ecografía ginecológica normal, realizando la HSC en fase folicular: día 3-12 del ciclo. No encontró diferencias significativas ni en la tasa de gestación, 31% en el grupo de HSC vs 28% en el grupo con FIV directa, ni en la tasa de embarazo evolutivo, 22% en el grupo de HSC vs 21% en el grupo de FIV directa, ni en la tasa de recién nacido vivo, del 21% en los dos grupos. Tampoco halló diferencias significativas en la tasa de aborto, 18% en el primer grupo y 15% en el segundo. Hallaron patología en el 11% de las pacientes con HSC. Con todos estos resultados obtenidos concluyen que la HSC en pacientes con ecografía transvaginal normal no mejora los resultados del tratamiento de FIV (16).

En la actualidad no existe acuerdo a la hora de establecer recomendaciones sobre la inclusión de la histeroscopia como procedimiento de rutina en la evaluación previa al ciclo de tratamiento de FIV/ICSI, y son necesarios más estudios prospectivos randomizados para poder incluirla como prueba inicial para valorar la cavidad uterina en pacientes que van a realizar un ciclo de FIV/ICSI, aunque los ensayos clínicos publicados recientemente, tanto en pacientes en el primer ciclo de FIV, como pacientes con fallos de implantación, no la recomiendan por no mejorar los resultados gestacionales ni de recién nacido vivo, respecto a pacientes que realizan el ciclo de fecundación directamente (17).

CONCLUSIONES

Realizar una histeroscopia diagnóstica previa a un ciclo de Fecundación in vitro/ Inyección intracitoplasmática de espermatozoides para valorar la cavidad uterina en pacientes con ecografía transvaginal normal no aumenta de manera estadísticamente significativa las tasas de gestación, de implantación, de embarazo evolutivo ni de recién nacido.

Es necesario un tamaño muestral más grande para poder obtener diferencias estadísticamente significativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Alansari LM, Wardle P. Endometrial polyps and subfertility. *Hum Fertil Camb Engl*. 2012;15:129–33.
2. Bakas P, Hassiakos D, Grigoriadis C, Vlahos N, Liapis A, Gregoriou O. Role of hysteroscopy prior to assisted reproduction techniques. *J Minim Invasive Gynecol*. 2014;21:233–7.
3. Bosteels J, Kasius J, Weyers S, Broekmans FJ, Mol BWJ, D'Hooghe TM. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;2:CD009461.
4. Society for Assisted Reproductive Technology, American Society for Reproductive Medicine. Assisted reproductive technology in the United States: 2001 results generated from the American Society for Reproductive Medicine/Society for Assisted Reproductive Technology registry. *Fertil Steril*. 2007;87:1253–66.
5. Margalioth EJ, Ben-Chetrit A, Gal M, Eldar-Geva T. Investigation and treatment of repeated implantation failure following IVF-ET. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2006;21:3036–43.
6. Cenksoy P, Ficicioglu C, Yildirim G, Yesiladali M. Hysteroscopic findings in women with recurrent IVF failures and the effect of correction of hysteroscopic findings on subsequent pregnancy rates. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287:357–60.
7. Crosignani PG, Rubin BL. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments. The ESHRE Capri Workshop Group. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2000;15:723–32.
8. Surrey ES. Should diagnostic hysteroscopy be performed before in vitro fertilization-embryo transfer? *J Minim Invasive Gynecol*. 2012;19:643–6.
9. Pluchino N, Ninni F, Angioni S, Artini P, Araujo VG, Massimetti G, et al. Office vaginoscopic hysteroscopy in infertile women: effects of gynecologist experience, instrument size, and distention medium on patient discomfort. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17:344–50.
10. Liang Y, Han J, Jia C, Ma Y, Lan Y, Li Y, et al. Effect of Endometrial Injury on Secretion of Endometrial Cytokines and IVF Outcomes in Women with Unexplained Subfertility. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:757184.
11. El-Toukhy T, Campo R, Khalaf Y, Tabanelli C,

- Gianaroli L, Gordts SS, et al. Hysteroscopy in recurrent in-vitro fertilisation failure (TROPHY): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* .2016; 387:2614-21.
12. Pundir J, Pundir V, Omanwa K, Khalaf Y, El-Toukhy T. Hysteroscopy prior to the first IVF cycle: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2014;28:151–61.
 13. Elsetohy KAAA, Askalany AH, Hassan M, Dawood Z. Routine office hysteroscopy prior to ICSI vs. ICSI alone in patients with normal transvaginal ultrasound: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291:193–9.
 14. Alleyassin A, Abiri A, Agha-Hosseini M, Sarvi F. The Value of Routine Hysteroscopy before the First Intracytoplasmic Sperm Injection Treatment Cycle. *Gynecol Obstet Invest*. 2017;82:125-30.
 15. Tanacan A, Mumusoglu S, Yarali H. The effect of performing hysteroscopy prior to the first in vitro fertilization cycle on live birth rate. *Gynecol Endocrinol*. 2019; 6:1-5.
 16. Smit JG, Kasius JC, Eijkemans MJC, Koks CAM, van Golde R, Nap AW, et al. Hysteroscopy before in-vitro fertilisation (inSIGHT): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2016; 387:2622-29.
 17. Pellicer A, Galliano D. Hysteroscopy before IVF: can it improve outcomes? *Lancet Lond Engl*. 2016; 387:2578-79.

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

Utilidad de los marcadores serológicos HE4 y CA125 en el seguimiento y diagnóstico diferencial de pacientes con endometriosis profunda

Usefulness of serological markers HE4 and CA125 in the follow-up and differential diagnosis of patients with deep endometriosis

Godoy-Tundidor V, Martín-Nieto P, de la Iglesia E, Sánchez-Gómez R, López A, Buño-Soto A, Hernández A, Zapardiel I

Unidad de Ginecología Oncológica. Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ. Madrid

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la utilidad y evolución de los valores de los marcadores HE4 y Ca125 en el diagnóstico diferencial y sintomatología de las pacientes con endometriosis profunda, además de su posible utilidad en la transformación maligna de esta enfermedad.

Material y métodos: Estudio observacional prospectivo en la unidad de endometriosis del Hospital Universitario La Paz de Madrid. Seleccionaremos a todas las pacientes con enfermedad endometriósica profunda con confirmación histológica de modo consecutivo desde marzo 2016 hasta marzo 2017. Se analizó los valores de los marcadores basales y su evolución en el tiempo con respecto a la sintomatología y tipo de endometriosis.

Resultados: Se incluyeron en el estudio 25 pacientes. El Ca125 basal medio fue de 74,2 UI/mL (positivo) con un valor máximo de 356 UI/mL y el HE4 fue en todos los casos negativos con valores máximos de 85 pmol/L.

En la evolución de los mismos no encontramos diferencia significativas del HE4 ni Ca125 entre las pacientes sintomáticas y no sintomáticas o con exploración patológica. El Ca125 sí parece significativamente disminuir más en las pacientes con afectación ecográfica preoperatoria del intestino, y el HE4 en las que tenían afectación del tabique recto-vaginal o requirieron cirugías intestinales mayores.

Conclusiones: Los marcadores Ca125 y HE4 parecen ser complementarios en el seguimiento de la endometriosis profunda, relacionándose el Ca125 y su evolución con la afectación intestinal, y el HE4 y su evolución con la enfermedad del tabique recto-vaginal y el tipo de resección intestinal en caso de requerirla. El marcador HE4 resulta de utilidad para el diagnóstico inicial de endometriosis profunda manteniéndose en valores normales, sobre todo en aquellos casos que presentan marcador Ca125 alto preoperatorio

Palabras clave: Endometriosis intestinal; Endometriosis profunda; Ca125; HE4

INTRODUCCIÓN

La endometriosis es una patología ginecológica muy prevalente, que tiende a la recurrencia y que se define como el crecimiento de células endometriales fuera de la cavidad uterina. Su prevalencia está en torno al 5- 20 % de las mujeres en edad reproductiva y suele asociar dolor pélvico crónico y disminución de la fertilidad (McKinnon, 2015; Eskenazi, 1997). A pesar de ser una enfermedad benigna,

CORRESPONDENCIA:

Verónica Godoy-Tundidor
Unidad de Ginecología Oncológica
Hospital Universitario La Paz-IdiPAZ.
Madrid

expresa ciertas características de malignidad, como son la angiogénesis, patrones anormales de apoptosis e incluso, en algunos casos, invasión a distancia (Evans, 2007; Chung SY, 2005; D'Hooghe, 2003). La teoría más aceptada para explicar la histogénesis de la endometriosis es la teoría de Sampson (Sampson, 1927), por la cual sucedería una menstruación retrógrada de células endometriales viables, las cuales se implantan y crecen en lugares ectópicos. La endometriosis asocia una respuesta inflamatoria crónica que conlleva un aumento de citoquinas y factores de crecimiento en el fluido peritoneal. El riesgo de desarrollar cáncer de ovario en 10 años para las pacientes con endometriosis está aumentado de 2,5 a 4 veces con respecto a la población sin endometriosis, sobre todo para los subtipos endometrioides o células claras (McKinnon, 2015). Esta asociación concuerda con los hallazgos descritos por varios autores previamente relacionando endometriosis y cáncer de ovario (Fraser, 2008; Swiersz, 2002; Brinton, 1997).

La mejor forma de diagnosticar la endometriosis es visualizando los implantes directamente en la cavidad peritoneal, normalmente mediante cirugía laparoscópica; Sin embargo, en muchas ocasiones si la expresividad clínica y las pruebas de imagen apuntan hacia una endometriosis, la mayoría de los autores asumen el diagnóstico de la misma (Zapardiel, 2017).

Por otro lado cabe mencionar que el cáncer de ovario suele diagnosticarse en estadios avanzados, ya que carecemos de métodos de diagnóstico precoz y suele cursar con mínima sintomatología. Es por ello que resulta ser uno de los tumores con mayor tasa de mortalidad entre los tumores ginecológicos. Actualmente la tasa de curación está por debajo del 30 %, a pesar de la cirugía radical y la quimioterapia. Una de las teorías que se propone para explicar la transformación maligna del ovario consiste en la acción de la respuesta inflamatoria generada con cada ovulación, lo que explica que los embarazos y los anticonceptivos que suprimen la ovulación disminuyan el riesgo de cáncer de ovario (Risch 1994; Booth, 1989)

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud, las técnicas de cribado y de diagnóstico precoz en los cánceres pueden mejorar la supervivencia de las pacientes y la calidad de vida, por desgracia no existe una técnica de cribado eficaz para el cáncer de ovario. A pesar de ello los métodos de diagnóstico más comúnmente empleados incluyen: examen pélvico, ecografía transvaginal y niveles de CA 125 séricos. El papel de los marcadores

tumorales en el diagnóstico y seguimiento del cáncer de ovario está bien establecido, sin embargo, escoger el marcador más efectivo sigue siendo un problema. En los últimos años se han ido probando diversos marcadores tumorales en pacientes con alto riesgo de malignidad anexial como el HE4 (proteína epididimal humana 4) con intención de establecer un diagnóstico precoz, aunque de modo infructuoso (Zhao, 2016). Esto toma especial relevancia en pacientes con endometriosis en las que el seguimiento de la enfermedad y su posibilidad de malignización en cáncer de ovario resulta un reto clínico.

Uno de los marcadores más usados en patología anexial (tanto endometriósica como maligna) es el Ca125 que suele elevarse en determinadas circunstancias relacionadas con la patología ovárica y tubárica. El problema del Ca125 es su baja especificidad diagnóstica, ya que se pueden encontrar concentraciones anormalmente altas tanto en patología no maligna, como es el caso de la endometriosis como en tumores de diferente estirpe como el cáncer de endometrio, páncreas, pulmón, mama y colorrectal (Anastasi, 2013). Es por ello que el Ca125 tiene un papel muy limitado en el diagnóstico diferencial entre endometriosis y cáncer de ovario (Escudero, 2011).

Últimamente se ha estudiado el HE4, que es una pequeña glicoproteína que se identificó por primera vez en epitelio epididimal humano, y de ahí su nombre. Este se detecta en altas concentraciones en pacientes con cáncer de ovario y se ha identificado como uno de los marcadores con mayor rentabilidad diagnóstica para la detección y seguimiento del cáncer de ovario, aislado o en combinación con otros factores como la ecografía o el Ca125 (Karlsen, 2015; Moore, 2012; Chang, 2011; Moore, 2008). Además el HE4 parece superior al Ca125 como marcador diferencial de endometriosis y por ello podría ser útil en el seguimiento de pacientes con esta enfermedad. Esto se debe a que el HE4 parece no estar elevado en pacientes con endometriosis, por lo que podría ser útil para el diagnóstico diferencial entre cáncer de ovario y endometriosis (Zapardiel, 2016). Mientras que alrededor del 65% de las pacientes con endometriosis presentan elevación sérica de Ca125, tan solo en torno al 2% de mujeres con dicha patología tienen el HE4 elevado (Leggieri, 2014).

Dentro del grupo de pacientes con endometriosis, existe un subgrupo de especial importancia, que son aquellas con afectación profunda de la misma, es decir en el intestino, tabique rectovaginal y otras localizaciones atípicas (Lopez-Carrasco, 2017). En estas el seguimiento resulta de especial interés así como el papel de los

marcadores tumorales tanto para predecir la clínica así como para descartar malignidad. Todo esto nos plantea la duda del valor real que tiene el marcador HE4 y Ca125 en el seguimiento de pacientes con endometriosis, y particularmente en aquellas con patología más grave como resulta la endometriosis profunda, sobre lo que no hay nada descrito en la literatura.

HIPÓTESIS

El marcador HE4 puede resultar de utilidad en el diagnóstico diferencial y seguimiento de las pacientes con endometriosis profunda, ya que parece sufrir menos variaciones que el marcador Ca125 tanto para evaluar la sintomatología real de las pacientes como para predecir la transformación maligna de la misma.

OBJETIVOS

1. Objetivo principal: Evaluar la utilidad y evolución de los valores de los marcadores HE4 y Ca125 en el diagnóstico diferencial y sintomatología de las pacientes con endometriosis profunda.
2. Objetivo secundario: Evaluar la utilidad de los marcadores HE4 y CA125 para el diagnóstico de transformación maligna endometriósica en los casos de afectación profunda.

MATERIAL Y MÉTODO

Tras la aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario La Paz de Madrid con número de referencia PI-1333, se llevó a cabo un estudio observacional prospectivo en la unidad de endometriosis de dicho hospital para la evaluación del marcador HE4 en endometriosis. Dentro de este proyecto se seleccionaron a todas las pacientes con diagnóstico de endometriosis profunda que finalmente fuese confirmada de modo histológico. Las pacientes se incluyeron de modo consecutivo desde octubre de 2016 hasta marzo de 2017 y su seguimiento hasta marzo de 2018.

Los criterios de inclusión en el estudio fueron:

- Pacientes mayores de 18 años (inclusive).
- Consentimiento informado firmado previamente.
- Diagnóstico de endometriosis profunda con confirmación histológica.
- Posibilidad y disposición a realizar el seguimiento protocolizado.

Los criterios de exclusión fueron:

- Menores de 18 años
- No firma el consentimiento
- No posibilidad de seguimiento
- Ausencia de confirmación histológica.

Una vez firmado el consentimiento informado se realizó la medición serológica sistemática a aquellas pacientes incluidas, tanto del marcador CA125 como del HE4. Estas mediciones se realizaron de modo preoperatorio, y a ellas se les añadió también una analítica completa que incluía creatinina sérica y Ca 19.9. Para medir los marcadores séricos se emplearon los siguientes reactivos: ARCHITECT, CA125 II y ARCHITECT HE4 (Abbott Laboratories, Germany). Los valores de HE4 que se obtuvieron no modificaron la conducta médica ni quirúrgica durante el estudio, de manera que no influyeron en ningún caso en la atención a las pacientes. Una vez realizada la intervención se obtuvo una muestra de suero en 30 días para medir el HE4 y CA125 en el momento de los resultados de la anatomía patológica. Posteriormente se hicieron nuevas visitas de control de marcadores tumorales a los 6 y 12 meses. Los investigadores registraron para su posterior análisis los siguientes ítems:

- Antecedentes médicos y quirúrgicos
- Pruebas de imagen: ecografía transvaginal y resonancia magnética
- Sintomatología: dismenorrea, dolor constante, disuria, disquecia, desarreglo menstrual, tumoración o asintomática. Todos ellos han sido medidos mediante la escala visual analógica (EVA)
- Exploración física
- Marcadores tumorales pre y postoperatorios.
- Tipo de tratamiento postquirúrgico

Análisis estadístico

Para el análisis descriptivo de la muestra se realizó previamente el test de normalidad de Kolmogorov-Smirnov. Como medida de tendencia central en las variables cuantitativas se usó la media \pm desviación estándar y el rango en algunos casos como descriptores de la dispersión muestral. En el caso de las variables cualitativas se usaron los números absolutos y el porcentaje. El estudio analítico comparativo de las medias entre los distintos grupos cualitativos se realizó con el test t-student. Todas las comparaciones se realizaron de modo bilateral y se estableció un error alfa del 5%. El número estimado de pacientes que se esperó recoger en el periodo de tiempo descrito fue de aproximadamente 20-25 casos.

RESULTADOS

Análisis descriptivo

En total se han analizado 25 pacientes con endometriosis profunda que se incluyeron en el estudio. La edad media de las pacientes fue de $35,7 \pm 6,1$ mientras que la media de gestaciones y partos fueron de $0,4 \pm 0,7$ y $0,2 \pm 0,5$ respectivamente. Del total de pacientes, 14 (56%) presentaron al menos un antecedente de cirugía abdominal

previa. Respecto a la sintomatología que presentaron las pacientes, 22 (88%) de ellas presentaron algún tipo de dolor. 16 (64%) dismenorrea y 6 (24%) dolor de tipo constante. Al evaluar la intensidad de dolor de las pacientes las puntuaciones en la escala EVA tuvieron unas medias para la dismenorrea de 6,1±3,3, disuria de 0,6±1,8, disquecia 2,4±3,4 y dolor crónico 2,7±3,6 puntos.

Estos datos coinciden con los de la exploración clínica en la que tan sólo 3 pacientes (12%) tuvieron una exploración normal y 11(44%) de ellas presentaban un nódulo de endometriosis profunda palpable. Además 7 (28%) presentaron dolor en la exploración y 4(16%) de ellas una tumoración palpable. En la exploración ecográfica de las pacientes se evidenció en 21(84%) de ellas endometriosis profunda aislada o combinada con endometriosis ovárica. El tamaño medio de las lesiones medidas por ecografía fue de 44,5±27,7mm. Y la localización exacta en 13 pacientes (52%) estuvo situada en retrocérvix o tabique rectovaginal y en 12 pacientes (48%) la endometriosis afectaba a intestino.

Todas las pacientes se realizaron una resonancia magnética con doble contraste, en las 25 (100%) se detectó la endometriosis profunda, con un tamaño medio de 36,7±25,2mm y coincidiendo al 100% con las localizaciones descritas por ecografía.

Todas las pacientes de nuestro estudio fueron operadas de la patología endometriosa por vía laparoscópica salvo en una paciente (4%) en la que se optó por la vía laparotómica. El diagnóstico definitivo postoperatorio fue de endometriosis profunda en las 25 pacientes con afectación del tabique, peritoneal y ovárica en 22 de ellas (88%). Por ello, 13 pacientes (52%) requirieron resección intestinal de algún tipo (skinning 8%, resección discoide 12% y segmentaria el 32%). Sólo 1 paciente (4%) requirió la realización de una ileostomía y otra (4%) la de una colostomía.

Durante el seguimiento de las pacientes, 19 (76%) de ellas tuvieron pautado tratamiento con anticonceptivos hormonales, 1(4%) con un dispositivo intrauterino de levonogestrel, 2(8%) pacientes con terapia hormonal sustitutiva, otras 2 pacientes (8%) con terapia addback y tan sólo una de ellas (4%) se decidió por un tratamiento de reproducción asistida.

Los valores analíticos de los marcadores tumorales y creatinina medidos basalmente, así como sus valores durante los 12 meses de seguimiento vienen reflejados en la Tabla 1.

Tabla 1. Valores analíticos de los diferentes marcadores tumorales durante el seguimiento. (Todos los valores de Ca125 y CA19.9 son en UI/ml; los de HE4 en pmol/L y los de creatinina en mg/dL).

	Media	Desviación estándar	Valor mínimo	Valor máximo
Preoperatorio				
CA125	74,2	80,7	2,8	356
HE4	45,4	13,4	23,2	85,3
CA19.9	24,7	23,2	1,3	107,9
Creatinina	0,79	0,13	0,51	1,12
Revisión 30 días				
CA125	32,9	21,1	8,7	126,6
HE4	37,6	11,6	21	80,1
CA19.9	15,7	11,7	4,1	40,1
Presencia enfermedad	0%	0%	-	-
Revisión 6 meses				
CA125	26,5	16,1	4,8	65,9
HE4	39,8	12,8	23	79,1
CA19.9	11,3	13,7	1,2	38,2
Presencia de enfermedad	0%	0%	-	-
Revisión 12 meses				
CA125	27,8	23,9	4	122,9
HE4	43,7	22,7	20	130,9
CA19.9	13,3	13,8	2	32,8
Presencia de enfermedad	4(16%)			

En la Figura 1 se representan los valores del HE4 basales y durante el seguimiento y la línea de corte entre la positividad y la negatividad del mismo.

Estadística Analítica

Hemos comparado las pacientes con sintomatología con las pacientes que no tienen sintomatología en cuanto a los valores EVA preoperatorios y a los tamaños tumorales y nivel de marcadores obteniendo los siguientes resultados descritos en la Tabla 2.

Posteriormente se ha analizado la evolución de los marcadores tumorales en las sucesivas revisiones explorando la relación entre la caída de los valores de los mismos con los hallazgos de la exploración clínica y la presencia de sintomatología de las pacientes, los resultados quedan reflejados en la Tabla 3.

Cuando analizamos la influencia de los distintos tipos de endometriosis según su localización en la ecografía en la evolución de los marcadores tumorales, sólo encontramos diferencias casi significativas en los valores de HE4 a los 30 días (p=0.07) y significativas a los 6 meses (p=0.05), siendo la caída del marcador de 8 pmol/L para los casos de endometriosis del tabique rectovaginal y 10 pmol/L en la endometriosis intestinales, respectivamente; aunque siempre dentro de los valores

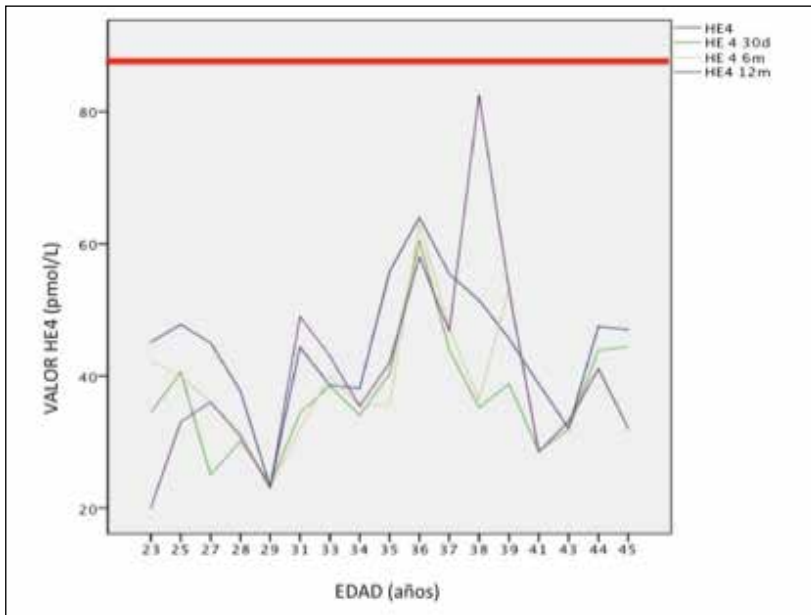


Figura 1: Evolución dentro de los valores normales del marcador HE4 sérico con respecto a la edad de las pacientes (línea roja en 90 pmol/L de HE4).

negativos para malignidad.

Al repetir el análisis considerando la localización en la resonancia magnética o por supuesto su diagnóstico final postoperatorio no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las caídas de marcadores entre los distintos grupos tras el análisis de varianzas (ANOVA).

De hecho al comparar esta evolución de marcadores entre los distintos tipos de cirugía intestinal vemos diferencias significativas en la caída de marcador CA125 entre las pacientes con resección intestinal vs. no resección intestinal a los 30 días ($p=0.02$), a los 6 meses ($p=0.01$) y a los 12 meses ($p<0.01$); aunque en este caso no encontramos estas mismas diferencias para el HE4 que no parece influir en la afectación intestinal a diferencia del CA125.

Dentro del tipo de resección intestinal cuando esta se practicó, sí encontramos diferencias en los resultados del test postHoc de Bonferroni entre las pacientes que sufrieron un skinning intestinal y a las que se llevó a cabo una resección discoide o segmentaria siendo significativamente mayor la caída del marcador HE4 a los 6 meses ($p=0.02$) y al año de seguimiento ($p=0.05$) respecto a los valores basales con una caída aproximada de 10 UI/mL cada 6 meses.

El marcador CA 19.9 no se ha podido evaluar en

profundidad debido a las pérdida de casos en esta variable, ya que no se hizo de rutina a todas las pacientes.

DISCUSIÓN

La endometriosis suele afectar a mujeres en edad reproductiva, en nuestra muestra la edad media es algo más alta que en otros estudios con 35 años de media, comparada con 31 años en otras series. Lo mismo ocurrió con la paridad de las pacientes que es nuestra serie es algo más baja (0,2 hijos de media vs 0,4 hijos) con respecto a otras publicaciones (Anastasi, 2013; Leggieri, 2014; Zhao,2015; Nikolova, 2017). La dismenorrea es el síntoma más característico que cuadra con la presencia de endometriosis profunda y la necesidad de cirugía de estas pacientes. De hecho más del 50% de ella finalmente requirieron algún tipo de cirugía intestinal durante la cirugía.

Si nos fijamos en los valores basales de los marcadores tumorales, podemos observar que mientras que el Ca125 es de media positivo (74,2 UI/mL) alcanzando hasta un valor máximo de 356 UI/mL (se considera Ca125 positivo cuando es mayor de 35 UI/mL), el HE4 fue en todos los casos negativos con valores máximos de 85 pmol/L que es considerado negativo para pacientes premenopáusicas (Molina, 2011). Esto ya nos puede dar una idea de la utilidad clínica de este marcador para la endometriosis en general y endometriosis profunda en particular. Teniendo en cuenta que el tamaño medio de las lesiones fue de 44 mm de media lo que podríamos considerar una tamaño intermedio, ya que Anastasi (Anastasi, 2013) reporta tamaños medios de 33mm y Leggieri (Leggieri, 2014) de 50mm de media, nos hace interpretar que incluso con poca carga de enfermedad estos marcadores pueden ser útiles.

Con respecto a la evolución de los marcadores, resulta curioso que el HE4 también desciende tras el tratamiento y siempre manteniéndose en valores normales o negativos, por lo que la medición cuantitativa del mismo podría ser de utilidad en el seguimiento de estas pacientes. Sin embargo el CA19.9 no parece de mucha utilidad a pesar de encontrarnos con más del 50% de afectación intestinal.

Por último otro dato importante que nos parece importante reseñar es que en esta serie existe un 100% de correlación entre la resonancia magnética y la ecografía para la localización de las lesiones, lo cual nos hace pensar

Tabla 2. Valores analíticos de los diferentes marcadores tumorales durante el seguimiento. (mm=milímetros; N= número de pacientes; EVA=escala visual analógica; RMN=resonancia magnética). Todos los valores de Ca125 y CA19.9 son en UI/ml; los de HE4 en pmol/L y los de creatinina en mg/dL.

			N	Media	Desviación estándar	p-valor
Edad	Exploración	Normal	3	31,33	6,658	0.19
		Patológica	22	36,27	5,865	
	Síntomas	No	3	37,00	5,292	0.69
		Si	22	35,50	6,224	
Dismenorrea EVA	Exploración	Normal	3	3,00	4,359	0.08
		Patológica	22	6,45	3,019	
	Síntomas	No	3	,00	,000	<0.01
		Si	22	6,86	2,550	
Disuria EVA	Exploración	Normal	3	2,33	4,041	0.49
		Patológica	22	,41	1,333	
	Síntomas	No	3	,00	,000	0.52
		Si	22	,73	1,932	
Disquecia EVA	Exploración	Normal	3	4,00	3,606	0.38
		Patológica	22	2,14	3,413	
	Síntomas	No	3	,00	,000	<0.01
		Si	22	2,68	3,524	
Dolor crónico EVA	Exploración	Normal	3	3,00	5,196	0.89
		Patológica	22	2,68	3,551	
	Síntomas	No	3	1,33	2,309	0.49
		Si	22	2,91	3,791	
Tamaño eco mm	Exploración	Normal	3	67,33	41,968	0.13
		Patológica	21	41,29	24,791	
	Síntomas	No	3	59,00	33,956	0.34
		Si	21	42,48	26,994	
RMN tamaño mm	Exploración	Normal	1	35,00	.	0.94
		Patológica	19	36,84	25,911	
	Síntomas	No	2	27,50	6,364	0.59
		Si	18	37,78	26,410	
numero lesiones RMN	Exploración	Normal	1	1,00	.	0.22
		Patológica	19	2,58	1,216	
	Síntomas	No	2	4,00	1,414	0.06
		Si	18	2,33	1,138	
CA 125	Exploración	Normal	3	132,23	193,8101	0.61
		Patológica	22	66,264	57,6512	
	Síntomas	No	3	61,167	39,1583	0.77
		Si	22	75,955	85,2913	
HE4	Exploración	Normal	3	44,967	7,2501	0.95
		Patológica	22	45,464	14,1793	
	Síntomas	No	3	52,233	7,0501	0.35
		Si	22	44,473	13,9207	

CA 19.9	Exploración	Normal	3	51,040	49,97214	0.40
		Patológica	22	21,071	16,28139	
	Síntomas	No	3	35,640	21,75506	0.39
		Si	22	23,171	23,47767	
Creatinina	Exploración	Normal	3	,6800	,10440	0.09
		Patológica	22	,8145	,12500	
	Síntomas	No	3	,7167	,07638	0.24
		Si	22	,8095	,13153	

Tabla 3. Evolución de los marcadores tumorales respecto a los valores basales durante el seguimiento de las pacientes. (todos los valores de Ca125 son en U/ml y los de HE4 en pmol/L)

Análisis Evolutivo Marcadores Tumorales					
	Exploración	N	Media	Desviación estándar	p-valor
CA125 30días	Normal	3	-98,0333	197,15655	0.62
	Patológico	22	-33,5909	62,11272	
CA125 6meses	Normal	3	-84,3333	184,51803	0.73
	Patológico	22	-42,7227	50,12170	
CA125 12meses	Normal	3	-90,0000	180,07601	0.68
	Patológico	22	-40,3818	40,57361	
HE4 30días	Normal	3	-12,8000	6,43739	0.20
	Patológico	22	-7,1091	7,14162	
HE4 6meses	Normal	3	-5,6333	4,29224	0.98
	Patológico	22	-5,5591	10,58726	
HE4 12meses	Normal	3	-5,5000	4,22966	0.71
	Patológico	22	-1,2273	18,79539	
	Exploración	N	Media	Desviación estándar	p-valor
CA125 30días	No	3	,8667	26,97672	0.07
	Sí	22	-47,0773	87,88488	
CA125 6meses	No	3	-16,5000	40,72395	0.43
	Sí	22	-51,9727	75,20824	
CA125 12meses	No	3	-16,8333	41,16762	0.42
	Sí	22	-50,3591	68,85736	
HE4 30días	No	3	-12,9667	6,52559	0.18
	Sí	22	-7,0864	7,11466	
HE4 6meses	No	3	-15,7333	13,08638	0.05
	Sí	22	-4,1818	8,98669	
HE4 12meses	No	3	-10,4333	10,24711	0.37
	Sí	22	-,5545	18,30292	

que la resonancia no resulta imprescindible en el estudio preoperatorio de las pacientes si se dispone de un equipo entrenado y experto en la identificación y descripción de esta patología por ultrasonografía. Estos datos parecen estar avalados en la literatura científica donde los datos comparativos entre ecografía transvaginal y transrectal son muy comparables a la resonancia en términos de sensibilidad y especificidad para la endometriosis profunda alcanzando valores de hasta el 80-90% para todas las pruebas (Alborzi, 2018).

En nuestra muestra no hemos encontrado diferencias significativas entre los valores de los marcadores basales ni en el seguimiento con los hallazgos descritos en la resonancia magnética. Esto puede deberse a que al clasificar el diagnóstico postoperatorio, hemos agrupado las endometriosis del tabique con las intestinales que es precisamente donde había diferencias en el diagnóstico ecográfico y hemos diluido el valor de la resonancia para esta localización.

Quisimos evaluar las diferencias de las valoraciones del dolor medido con la escala EVA de las pacientes y las diferencias de los marcadores basales entre las pacientes con y sin sintomatología y con exploración patológica o no, para intentar predecir de algún modo si el nivel de marcador o la puntuación EVA se relacionaba con los hallazgos clínicos. Los únicos datos significativos en la valoración EVA han sido la dismenorrea que es el síntoma más frecuente y la dispareunia que probablemente esté asociada a la alta tasa de afectación intestinal, por lo que estos resultados son lógicos. Por otro lado con respecto a los marcadores tumorales basales no hemos encontrado ninguna diferencia por lo que no nos sirve realmente para predecir la afectación y sintomatología clínica. Esto parece ser concordante con la evidencias general de que en patología endometriosa la clínica de las pacientes no se corresponde linealmente con la afectación orgánica (Fourquet, 2015).

Con respecto a la evolución del descenso de marcadores tumorales para predecir el seguimiento de la sintomatología de las pacientes a pesar de encontrar algunos valores significativos en cuanto al descenso del Ca125 a los 30 días y el HE4 a los 6 meses, no encontramos una explicación razonable a este hecho por lo que consideramos que probablemente haya sido algo casual y no podemos asumir la utilidad de la variación de los marcadores según la sintomatología que presentan. En la literatura no hemos encontrado además ningún artículo que haga referencia a este hecho, por lo que consideramos novedoso e interesante haberlo podido explorar en nuestro estudio.

Un aspecto que tampoco ha sido descrito previamente y que nos resulta interesante es la variación del marcador HE4 en números absolutos para las endometriosis del tabique recto-vaginal principalmente, por lo que este marcador podría ser de utilidad en el seguimiento de estos casos de afectación profunda correlacionándose de modo significativo ($p=0,05$) con la expresión de la endometriosis por ecografía. Además de modo complementario el CA125 parece relacionarse de modo estadísticamente significativo en todos los momentos del seguimiento con aquellas pacientes diagnosticadas de endometriosis intestinal que requirieron cirugía a este nivel. A diferencia del HE4 que se relacionó con el tipo de cirugía intestinal. Todo ello nos lleva a pensar que estos 2 marcadores resultan de utilidad para el seguimiento de las pacientes pero de modo complementario.

Aunque dentro de nuestros objetivos estaba estudiar la utilidad de los marcadores CA125 y HE4 para el diagnóstico diferencial de la endometriosis profunda con el cáncer de ovario no lo hemos podido evaluar debido a la carencia de pacientes con transformación maligna en nuestra muestra.

Dentro de las limitaciones de nuestro estudio, cabe reseñar el número de casos ya que a pesar de que el Hospital Universitario La Paz sea un centro de referencia nacional para endometriosis ni todas las pacientes aceptan participar en el estudio ni todas las endometriosis supuestamente profundas acaban siendo operadas para confirmar el diagnóstico de modo histológico. Esto además ha condicionado la ausencia de transformación maligna cuya tasa en este subgrupo esta por debajo del 1%.

CONCLUSIONES

Los marcadores Ca125 y HE4 parecen ser complementarios en el seguimiento de la endometriosis profunda, relacionándose el Ca125 y su evolución con la afectación intestinal, y el HE4 y su evolución con la enfermedad del tabique recto-vaginal y el tipo de resección intestinal en caso de requerirla.

Los marcadores CA125 y HE4 no han demostrado aportar ninguna información adicional en el seguimiento de las pacientes con respecto a la predicción de la sintomatología y la exploración física en los casos de endometriosis profunda.

El marcador HE4 resulta de utilidad para el diagnóstico inicial de endometriosis profunda manteniéndose en valores normales, sobre todo en aquellos casos que presentan marcador Ca125 alto preoperatorio. Aunque

convendría estudiar a las pacientes con sospecha de transformación maligna en este contexto para poder comprobar la utilidad real del HE4 en el diagnóstico diferencial de enfermedad maligna.

BIBLIOGRAFÍA

- Alborzi S, Rasekhi A, Shomali Z, Maddadi G, Alborzi M, Kazemi M, Hosseini Nohanhani A. Diagnostic accuracy of MRI, transvaginal, and transrectal ultrasonography in deep infiltrating endometriosis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97(8): e9536.
- Anastasi E, Granato T, Falzarano R, Storelli P, Ticino A, Frati L, Panici PB, Porpora MG. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2013; 6(1):44.
- Booth M, Beral V, Smith P. Risk factors for ovarian cancer: A casecontrol study. *Br J Cancer.* 1989; 60: 592598.
- Brinton LA, Gridley G, Persson I, Baron J and Bergqvist A. Cancer risk after a hospital discharge diagnosis of endometriosis. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176: 572579.
- Chang X, Ye X, Dong L, Cheng H, Cheng Y, Zhu L, Liao Q, Zhao Y, Tian L, Fu T, Chen J, Cui H. Human epididymis protein 4 (HE4) as a serum tumor biomarker in patients with ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 2011; 21: 852858.
- Chung SY, Kim SJ, Kim TH, Ryu WG, Park SJ, Lee DY, Paik HC, Kim HJ, Cho SH, Kim JK, Park KJ, Ryu YH. Computed tomography findings of pathologically confirmed pulmonary parenchymal endometriosis. *J Comput Assist Tomogr.* 2005;29: 815818.
- D'Hooghe TM, Debrock S, Hill JA, Meuleman C. Endometriosis and subfertility: Is the relationship resolved. *Semin Reprod Med.*2003; 21: 243254.
- Escudero JM, Auge JM, Filella X, Torne A, Pahisa J, Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem.* 2011; 57: 15341544.
- Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997; 24(2):235–258.
- Evans S, MoalemTaylor G, Tracey DJ. Pain and endometriosis. *Pain* 2007; 132 (Suppl 1): S22-S25.
- Fourquet J, Sinaii N, Stratton P, Khayel F, Alvarez-Garriga C, Bayona M, Ballweg ML, Flores I. Characteristics of women with endometriosis from the USA and Puerto Rico. *J Endometr Pelvic Pain Disord* 2015; 7(4): 129-135.
- Fraser IS. Recognising, understanding and managing endometriosis. *J Reprod Sci.* 2008; 1: 5664.
- Karlsen MA, Høgdall EV, Christensen IJ, Borgfeldt C, Kalapotharakos G, Zdrzilova-Dubska L, Chovanec J, Lok CA, Stiekema A, Mutz-Dehbalaie I, Rosenthal AN, Moore EK, Schodin BA, Sumpaico WW, Sundfeldt K, Kristjansdottir B, Zapardiel I, Høgdall CK. A novel diagnostic index combining HE4, CA125 and age may improve triage of women with suspected ovarian cancer - An international multicenter study in women with an ovarian mass. *Gynecol Oncol.* 2015; 138(3):640-6.
- Leggieri C, D'Agostino G, Tommasi L, Plebani M, Conte L. Is HE4 a useful endometrioma marker? *Eur J Gynaecol Oncol.* 2014; 35:438-441.
- Lopez-Carrasco A, Hernández Gutiérrez A, Hidalgo Gutiérrez PA, Rodríguez González R, Marijuán Martín JL, Zapardiel I, de Santiago García J. Ileocecal endometriosis: diagnosis and management. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017;56(2):243-246.
- McKinnon B, Mueller M, Nirgianaski K, Bersingeri N. Comparison of ovarian cancer markers in endometriosis favours HE4 over CA125. *Molecular medicine reports.* 2015; 12: 5179-5184.
- Molina R, Escudero JM, Auge JM, Filella X, Foj L, Torne A, Lejarcegui J, Pahisa J. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol.* 2011;32 (6):1087-1095.
- Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, Steinhoff M, Messerlian G, DiSilvestro P, Granai CO, Bast RC Jr. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2008;108(2): 402408.
- Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, Skates SJ, Lu KH, Lambert Messerlian G, Bast RC Jr. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206(4):351.e1-8.
- Nikolova T, Zivadinovic R, Evtimovska N, Klisarovska V, Stanojevic M, Georgievaska J, Nikolova N. Diagnostic performance of human epididymis protein 4 compared to a combination of biophysical and biochemical markers to differentiate ovarian endometriosis from epithelial ovarian cancer in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res.* 2017;43(12):1870-1879.

21. Risch HA, Marrett LD and Howe, GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol.* 1994;140: 585-597.
22. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to menstrual dissemination of endometrial tissue into peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol.* 1927;14:422–469.
23. Swiersz L. Role of endometriosis in cancer and tumour development. *Ann NY Acad Sci.* 2002; 955: 281-292.
24. Zapardiel I, Gorostidi M, Ravaggi A, Allende MT, Silveira M, Abehsera D, Macuks R. Utility Serum Marker HE4 for the Differential Diagnosis Between Endometriosis and Adnexal Malignancy. *Int J Gynecol Cancer.* 2016; 26(1):52-5.
25. Zapardiel I, Gorostidi M, Ravaggi A, Allende MT, Silveira M, Macuks R. Utility of human epididymis protein 4 serum marker for the detection of adnexal malignancy: a multicentric prospective study. *Eur J Cancer Prev.* 2017; 26(4):346-350.
26. Zhao T, Hu W. CA125 and HE4: Measurement Tools for Ovarian Cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 2016;81(5):430-5.

Artículo Original

Los niveles séricos de progesterona el día de la captación de ovocitos no se correlacionan con la tasa de gestación

Progesterone level at oocyte retrieval has not correlation with pregnancy rate

Roque Fernández, MA (1); González Mirasol, E (1); Álvarez Lleó, C (2); Sánchez Toledo, M (1); Amezcua Recover, A (1)

1. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
2. Hospital Clínico Universitario de Valencia

RESUMEN

Objetivos: evaluar la influencia de los niveles elevados de progesterona el día de la captación de ovocitos sobre la tasa de gestación tras un ciclo de FIV.

Diseño: estudio de cohortes prospectivo de 400 ciclos de FIV-ICSI, con protocolo agonista largo y antagonista y con transferencia de embriones en fresco en día 2-3. Consideramos elevados los niveles de progesterona cuando exceden del p90.

Resultados: No encontramos diferencias estadísticamente significativas en la tasa de gestación cuando la progesterona excede de 14 ng/mL (p90), con porcentajes parecidos de gestaciones en ambos grupos (41% vs 40.2%), si bien el porcentaje de gestaciones clínicas fue ligeramente menor en el grupo con elevación de progesterona (30,8% vs 33,5%).

Conclusión: La elevación de progesterona el día de la captación de ovocitos no empeora el resultado del ciclo de FIV en cuanto a tasa de gestación, aunque se observa una tendencia a la disminución en la tasa de gestación clínica.

Palabras clave: Elevación de progesterona. Captación de ovocitos. Fecundación in vitro. Tasa de gestación.

ABSTRACT

Objective: to investigate the relationship between serum progesterone level on the day of oocyte retrieval and pregnancy outcomes in patients undergoing IVF.

Design: prospective cohort study of 400 IVF-ICSI cycles, long agonist and antagonist protocol, with fresh embryo transfer on day 2-3. We proposed a serum progesterone level on p90 on day of oocyte retrieval.

Results: Pregnancy and clinical pregnancy rates were not affected by elevated progesterone > 14 ng/mL (p90). Pregnancy rate was similar in both groups (41% vs 40.2%) and clinical pregnancy rate was lower (30,8% vs 33,5%), but it isn't statically significance.

Conclusion: progesterone elevation at oocyte retrieval are not associated with the IVF outcome, but there is a trend to lower clinical pregnancy.

Key words: Progesterone elevation. Oocyte retrieval. In vitro fertilization. Pregnancy rate.

CORRESPONDENCIA:

María Ángeles Roque Fernández
C/ Hermanos Falcó s/n,
02002 Albacete
maroque2000@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La elevación de los niveles plasmáticos de progesterona (P4) al final de la estimulación ovárica se observa desde principios de los años 90, aunque no hay una definición clara, ni un punto de corte establecido (1). De igual forma, los efectos que tiene esta elevación de P4 sobre el resultado del ciclo de FIV son controvertidos, así como la frecuencia de este aumento, que puede alcanzar hasta

un 35% en mujeres tratadas con agonistas (2) y un 38% en mujeres tratadas con antagonistas (3). Sin embargo, estudios más recientes cifran esta incidencia entre el 6.8% y el 9.4% (4–6).

Las primeras hipótesis en cuanto a su etiología, iban en relación con la “luteinización prematura” o elevación prematura de LH, aunque con la supresión hipotalámica al introducir los análogos de la GnRH (agonistas y antagonistas) en los ciclos, se debía suprimir este fenómeno. Sin embargo, diversos estudios (2,7–12) demuestran que en las fases finales de la estimulación ovárica, se produce un aumento de los niveles de P4, incluso con la LH suprimida (13).

Independientemente de cual sea el mecanismo que produce esta elevación de P4, hay estudios (3–5,9,14–18) que encuentran un empeoramiento del ciclo de FIV, con alteración en las tasas de implantación, de embarazo en curso, de recién nacido vivo, o incluso un aumento en el porcentaje de abortos. Otros autores (2,7,8,19–23) sin embargo, no encuentran estas asociaciones, por lo que la influencia del aumento de P4 en el resultado del ciclo de FIV continua siendo un motivo de debate.

La mayoría de estudios que analizan los efectos de la elevación de P4 en el ciclo de FIV lo hacen en el momento de la administración de la hCGr para inducir la ovulación. El valor umbral de P4 varía entre los diferentes estudios, situándose entre 0,8 y 2 ng/mL (2,5,14), aunque estudios más recientes cifran este nivel umbral en 1,5 ng/mL (4,18,24). En la literatura solo encontramos dos estudios (16,21) que analizan los niveles de P4 en un momento más cercano a la transferencia embrionaria (TE), como es el día de la captación ovocitaria o punción folicular (PF). Niu en 2008 (21) investiga la relación de los niveles de P4 en este punto, con el número de embriones viables y el resultado del ciclo, encontrando un punto de corte de 11,7 ng/mL a partir del cual obtiene un mayor número de ovocitos y de embriones viables. Sin embargo, las tasas de implantación y de gestación no difieren. Nayak en 2014 (16) analiza ciclos de FIV con protocolo de antagonistas, y encuentra un nivel de P4 plasmática de 12 ng/mL el día de la PF, por encima del cual los resultados del ciclo de FIV empeoran, no teniendo ningún embarazo con valores superiores a 18 ng/mL.

Nuestro objetivo es analizar las tasas de gestación en función de los niveles plasmáticos de P4 el día de la PF, y determinar si existe un nivel umbral de P4 en nuestra población por encima del cual el resultado del ciclo empeorase.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado un estudio de cohortes prospectivo en mujeres que se someten a un ciclo de FIV en la Unidad de Reproducción del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, entre el 15 de septiembre de 2014 y el 31 de marzo de 2017. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica y la Comisión de Investigación de nuestro centro. Incluimos mujeres de entre 18 y 40 años de edad a las que se les realiza una FIV con TE en fresco en día 2-3. No se incluyen ciclos con biopsia testicular, ni pacientes que lleven tratamiento previo al ciclo con estrógenos. Los criterios de exclusión son aquellos ciclos en los que no dispongamos de niveles de P4 y las pacientes que no finalicen el seguimiento hasta semana 6-7 de gestación, que es cuando se confirma ecográficamente la existencia de embrión con latido cardíaco.

Durante el periodo de estudio se han realizado 564 ciclos, de los cuales 141 ciclos no cumplían criterios de inclusión. De los 423 ciclos restantes, se excluyeron 23 por no disponer de niveles sanguíneos de P4. Todas las pacientes que quedaron gestantes realizaron el control ecográfico, por lo que, finalmente nuestro estudio incluye un total de 400 ciclos, correspondientes a 308 parejas.

La estimulación ovárica se inicia con una dosis individualizada para cada paciente, mediante la administración de FSHr, LHR, FSHu o HMG, solas o en combinación. Se ha realizado tanto protocolo largo con agonistas de la GnRH, como protocolo de antagonistas GnRH. El control del ciclo se realiza con el recuento y la medición de los folículos mediante ecografía transvaginal y la medición del estradiol (E2) sérico, ajustando la dosis de los fármacos en función de la respuesta. La inducción de la ovulación (IO) se realiza con la administración de 250 µg de hCG-r, cuando al menos 3 folículos alcanzan los 18 mm de diámetro, realizando la PF a las 34-36 horas de su administración. La fecundación ovocitaria se ha llevado a cabo mediante FIV convencional o inyección Intracitoplasmática de espermatozoides (ICSI). Los embriones generados se clasifican siguiendo los criterios de la Asociación para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR) (25), en tipo A, B, C y D, considerando de buena calidad los de tipo A y B. La TE ha realizado en día 2-3, y se ha llevado a cabo un soporte de la fase lútea con la administración de P4. El diagnóstico de embarazo se ha realizado mediante la determinación de los niveles séricos de β-HCG. Consideramos gestación bioquímica los valores de β-HCG superiores a 20 mUI/ML, y gestación clínica

la presencia de al menos un embrión vivo intrauterino en semana 6-7 de gestación.

La medición de P4 se ha realizado mediante extracción de sangre venosa periférica el día de la captación ovocitaria, y su análisis se ha llevado a cabo con los analizadores automáticos Elecsys 170 (Roche Diagnostics SL, Sant Cugat del Vallès, España) mediante inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECLIA). La sensibilidad de la técnica es de 0,030 ng/mL, con un coeficiente de variación interdía menor de 2,9%. Para valorar el impacto de los niveles de P4 sobre la gestación se han empleado distintas estrategias. Por una parte, se ha empleado el valor de la P4 como una variable continua, con distribución no ajustada a la distribución normal. Por otra parte, se ha dicotomizado como progesterona alta o normal, considerando valores elevados los niveles que exceden del p90. Los cálculos estadísticos se han realizado con el programa SPSS, V23, considerando como significación estadística los valores de p menores de 0,05.

	Media \pm DE / porcentaje
Edad (años)	34,75 \pm 3,53
IMC (kg/m ²)	24,19 \pm 4,73
Nuliparidad	96,3
Factor ♂	40,5
Factor Tubárico	25,8
ROD	19
EOD	15,8
FSH basal (mUI/mL)	7,14 \pm 2,07
Estradiol basal (pg/mL)	46,99 \pm 24,69
RFA	11 \pm 5,65
Duración estimulación (días)	10,06 \pm 1,66
Dosis total gonadotropinas (UI)	1762,99 \pm 695,3
Folículos puncionados	11,33 \pm 5,63
Ovocitos	7,58 \pm 4,6
Ovocitos MII	6,10 \pm 3,74
Embriones totales	4,32 \pm 2,74
Embriones clase A+B	0,54 \pm 0,84
Tasa fecundación (%)	70,1

RESULTADOS

La edad media de las pacientes fue de 34,75 años, con una media de índice de masa corporal (IMC) de 24,19 Kg/m². El 96,3% de las pacientes presentaban esterilidad primaria y la causa más frecuente de esta ha sido el factor masculino (40,5%) aislado o en combinación con alguna causa femenina, siendo las más frecuentes el factor tubárico (FT) (25,8%) y la reserva ovárica disminuida (ROD) (19%). En el 15,8% de los casos la causa de la esterilidad fue de origen desconocido (EOD). El resto de las características de las pacientes y de los ciclos se

	ng/mL
Media	7,511
Mediana	6,400
Moda	4,5
Desviación estándar	4,8732
Rango	
Mínimo	0,9
Máximo	29,8
p90	14

detallan en la tabla 1. En cuanto al análisis de los valores de P4, revela que estos no siguen un patrón de distribución normal, con una media de 7,51 ng/mL (\pm 4,87), una mediana de 6,40 ng/mL y el p90 que se sitúa en 14 ng/mL (Tabla 2).

En nuestro estudio, definimos elevación de P4 a partir del p90. Tomando este valor como punto de corte, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la tasa de gestación bioquímica, con porcentajes parecidos de gestaciones en ambos grupos (40,2% frente al 41%), si bien el porcentaje de gestaciones clínicas fue ligeramente menor en el grupo con elevación de P4 (33,5% frente al 30,8%), aunque tampoco alcanza el grado de significación (Tabla 3).

Analizamos las variables tanto de las características de las pacientes, como de los ciclos, en función de los niveles de P4, encontrando misma distribución de P4 en mujeres con FT, abortos de repetición o EOD. Sin embargo, sí que hallamos menores valores de P4 entre las mujeres diagnosticadas de ROD y endometriosis; y mayores valores de P4 en aquellas con diagnóstico de

Tabla 3. Gestaciones en función del nivel de P4 de 14 ng/mL

Valor de P4 (ng/mL)	N Total	Gestación Bioquímica		Gestación Clínica	
		n	%	n	%
P4 < 14	361	145	40,2	121	33,5
P4 > 14	39	16	41	12	30,8
p		0,91		0,72	

síndrome de ovario poliquístico (SOP), siendo estos datos significativos. También encontramos mayores niveles de P4 en los ciclos tratados con FSHr y FSHu, y menores cuando se utilizaba HMG, aunque hay que tener en cuenta que habitualmente estos fármacos han sido utilizados en combinación.

También encontramos una correlación positiva entre los niveles de P4 y el recuento de folículos antrales (RFA) basal, los niveles de E2 el día de la IO, el número de folículos puncionados, de ovocitos obtenidos, de ovocitos MII y de embriones totales y de calidad óptima. Por el contrario, observamos una asociación inversamente proporcional entre los niveles de P4 y la edad de las pacientes, el IMC y los niveles basales de FSH, siendo todos estos datos significativos.

DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio ponen de manifiesto que los niveles de P4 no se asocian con la tasa de gestación tras un ciclo de FIV con transferencia de embriones en fresco en día 2-3. La novedad de nuestro estudio es el momento elegido para analizar los niveles de P4, ya que estos no han sido prácticamente estudiados en el día de la PF.

Únicamente dos estudios (16,21) analizan el impacto de los niveles de P4 en este momento, el de Niu en 2008 (21) y el de Nayak en 2014 (16), con diferentes resultados para un valor umbral de P4 similar, de 11,7 y 12 ng/mL respectivamente. Ambos estudios, al igual que el nuestro, son prospectivos, pero con un menor número de casos, 289 en el estudio de Niu y 186 en el de Nayak, en contraste con los 400 ciclos que analizamos nosotros. Niu no encuentran diferencias significativas en la tasa de implantación, ni de gestación en curso en función de los niveles de P4, mientras que Nayak encuentra una reducción del 12,3% y del 18,6% en las tasas de implantación y de gestación en curso respectivamente, cuando los niveles de P4 están elevados.

Nosotros no encontramos diferencias en la tasas de gestación bioquímica, ni clínica, en función de los niveles de P4 el día de la PF, aunque sí observamos una discreta reducción de las gestaciones clínicas (33,5% vs 30,8) cuando los niveles de P4 exceden de 14 ng/mL. Esto contrasta con lo publicado por otros autores (4,12,15,26) que analizan los niveles de P4 el día de la IO, y que sí encuentran empeoramiento en el resultado del ciclo. Sin embargo, hay artículos publicados recientemente que coinciden con nosotros, sin encontrar diferencias en las tasas de gestación (18,23).

La heterogeneidad entre los distintos estudios, tanto en la selección de los pacientes, como en los protocolos y los fármacos utilizados en la estimulación, así como en el nivel de P4 usado como umbral, puede ser lo que justifique los distintos resultados. Otra posibilidad que explicaría que no hayamos demostrado una disminución de las gestaciones clínicas, en comparación con otros autores, es el momento de la gestación elegido para definir la gestación clínica o evolutiva, que nosotros lo analizamos en semana 6-7, y otros autores como Andersen (9) o Griesinger (27) lo hacen en semana 11 y 12 respectivamente; o incluso en semana 20, como Bosch (4).

Cuando analizamos los niveles de P4 en función de la causa de esterilidad, encontramos menores valores de P4 en pacientes con ROD y endometriosis, y mayores en las pacientes con diagnóstico de SOP. Nuestros resultados ponen de manifiesto que los niveles de P4 el día de la PF guardan relación con la reserva ovárica y la respuesta esperable a la estimulación. Siguiendo esta línea, Nayak (16) halló más diagnósticos de EOD, FT y SOP (factor en el que coincidimos) en el grupo de mujeres con elevación de P4. Dado que hay factores que se han visto asociados con la elevación de P4, las diferencias poblacionales en cuanto a las causas de esterilidad de los distintos estudios, podría ser otra de las razones que justificasen los diferentes resultados finales. La asociación encontrada entre los niveles de P4 y la edad, el IMC y los niveles basales de FSH, remarca la relación existente entre los niveles de P4 y la reserva ovárica. Estas mismas asociaciones han sido descritas previamente por otros autores (5,16,23,26).

En nuestro estudio, hallamos una correlación positiva entre los niveles de P4 y el RFA basal, los niveles de E2 el día de la IO, el número de folículos puncionados y el número de ovocitos obtenidos, de ovocitos MII, y de embriones totales y de calidad óptima. Estos resultados sugieren que los niveles de P4 al final de la estimulación

del ciclo de FIV, están íntimamente relacionados con la reserva ovárica y con la respuesta a la estimulación. Estos hallazgos también son corroborados por otros autores (4,13,16,21) y varios metaanálisis (24,28,29). En base a nuestros resultados, podemos concluir que la elevación de P4 el día de la PF no interfiere en el número o calidad de los ovocitos, ni de los embriones generados. De interferir en el resultado del ciclo, debería hacerlo a otro nivel.

Resumiendo lo anteriormente expuesto, no encontramos una disminución de las tasas de gestación bioquímica, ni clínica en los ciclos de FIV con niveles de P4 superiores a 14 ng/mL el día de la PF. Lo que sí demostramos con nuestro trabajo es que esta elevación de P4 se correlaciona con la respuesta ovárica a la estimulación, y que esto no afecta al número ni a la calidad ovocitaria, ni embrionaria. De tener un efecto perjudicial en el resultado del ciclo, este no debe ser por afectación de los ovocitos, ni de los embriones generados. La influencia de los niveles de P4 el día de la PF sobre el resultado del ciclo de FIV ha sido poco estudiada y creemos conveniente seguir investigando sobre ello para poder extraer conclusiones válidas.

AGRADECIMIENTOS

A todas las compañeras de la Unidad de Reproducción del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete, por su labor diaria y su buen hacer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lawrenz B, Melado L, Fatemi H. Premature progesterone rise in ART-cycles. *Reprod Biol*. 2018 Mar;18(1):1-4.
2. Edelstein MC, Seltman HJ, Cox BJ, Robinson SM, Shaw RA, Muasher SJ. Progesterone levels on the day of human chorionic gonadotropin administration in cycles with gonadotropin-releasing hormone agonist suppression are not predictive of pregnancy outcome. *Fertil Steril*. 1990 Nov;54(5):853-7.
3. Bosch E, Valencia I, Escudero E, Crespo J, Simón C, Remohí J, et al. Premature luteinization during gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles and its relationship with in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril*. 2003 Dec;80(6):1444-9.
4. Bosch E, Labarta E, Crespo J, Simón C, Remohí J, Jenkins J, et al. Circulating progesterone levels and ongoing pregnancy rates in controlled ovarian stimulation cycles for in vitro fertilization: analysis of over 4000 cycles. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2010 Aug;25(8):2092-100.
5. Ochsenkühn R, Arzberger A, von Schönfeldt V, Gallwas J, Rogenhofer N, Crispin A, et al. Subtle progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration is associated with lower live birth rates in women undergoing assisted reproductive technology: a retrospective study with 2,555 fresh embryo transfers. *Fertil Steril*. 2012 Aug;98(2):347-54.
6. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Lainas GT, Sfontouris IA, Tarlatzis BC, et al. Estimating the net effect of progesterone elevation on the day of hCG on live birth rates after IVF: a cohort analysis of 3296 IVF cycles. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2015 Mar;30(3):684-91.
7. Ubaldi F, Camus M, Smits J, Bennink HC, Van Steirteghem A, Devroey P. Premature luteinization in in vitro fertilization cycles using gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) and recombinant follicle-stimulating hormone (FSH) and GnRH-a and urinary FSH. *Fertil Steril*. 1996 Aug;66(2):275-80.
8. Martínez F, Coroleu B, Clua E, Tur R, Buxaderas R, Parera N, et al. Serum progesterone concentrations on the day of HCG administration cannot predict pregnancy in assisted reproduction cycles. *Reprod Biomed Online*. 2004 Feb;8(2):183-90.
9. Andersen AN, Devroey P, Arce J-C. Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2006 Dec;21(12):3217-27.
10. Papanikolaou EG, Kolibianakis EM, Pozzobon C, Tank P, Tournaye H, Bourgain C, et al. Progesterone rise on the day of human chorionic gonadotropin administration impairs pregnancy outcome in day 3 single-embryo transfer, while has no effect on day 5 single blastocyst transfer. *Fertil Steril*. 2009 Mar 1;91(3):949-52.
11. Papanikolaou EG, Pados G, Grimbizis G, Bili E, Kyriazi L, Polyzos NP, et al. GnRH-agonist versus GnRH-antagonist IVF cycles: is the reproductive outcome affected by the incidence of progesterone elevation on the day of HCG triggering? A randomized prospective study. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2012 Jun;27(6):1822-8.
12. Xu B, Li Z, Zhang H, Jin L, Li Y, Ai J, et al. Serum progesterone level effects on the outcome of in vitro fertilization in patients with different ovarian response: an analysis of more than 10,000 cycles. *Fertil Steril*. 2012 Jun;97(6):1321-1327.e1-4.

13. Abuzeid MI, Sasy MA. Elevated progesterone levels in the late follicular phase do not predict success of in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steril*. 1996 May;65(5):981–5.
14. Silverberg KM, Burns WN, Olive DL, Riehl RM, Schenken RS. Serum progesterone levels predict success of in vitro fertilization/embryo transfer in patients stimulated with leuprolide acetate and human menopausal gonadotropins. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Oct;73(4):797–803.
15. Bu Z, Zhao F, Wang K, Guo Y, Su Y, Zhai J, et al. Serum progesterone elevation adversely affects cumulative live birth rate in different ovarian responders during in vitro fertilization and embryo transfer: a large retrospective study. *PLoS One*. 2014;9(6):e100011.
16. Nayak S, Ochalski ME, Fu B, Wakim K-M, Chu TJ, Dong X, et al. Progesterone level at oocyte retrieval predicts in vitro fertilization success in a short-antagonist protocol: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2014 Mar;101(3):676–82.
17. Huang Y, Wang E-Y, Du Q-Y, Xiong Y-J, Guo X-Y, Yu Y-P, et al. Progesterone elevation on the day of human chorionic gonadotropin administration adversely affects the outcome of IVF with transferred embryos at different developmental stages. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2015;13:82.
18. Julien L, Gwenola K, Epelboin S, Dominique L, Chadi Y. Premature progesterone rise on day of hCG negatively correlated with live birth rate in IVF cycles: an analysis of 1,022 cycles. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018 May 18;
19. Bustillo M, Stern JJ, Coulam CB. Serum progesterone at the time of human chorionic gonadotrophin does not predict pregnancy in in-vitro fertilization and embryo transfer. *Hum Reprod Oxf Engl*. 1995 Nov;10(11):2862–7.
20. Urman B, Alatas C, Aksoy S, Mercan R, Isiklar A, Balaban B. Elevated serum progesterone level on the day of human chorionic gonadotropin administration does not adversely affect implantation rates after intracytoplasmic sperm injection and embryo transfer. *Fertil Steril*. 1999 Dec;72(6):975–9.
21. Niu Z, Feng Y, Zhang A, Sun Y, Zhang H. Progesterone levels on oocyte retrieval day can predict the quantity of viable embryos but not pregnancy outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2008 Aug;24(8):452–8.
22. Yding Andersen C, Bungum L, Nyboe Andersen A, Humaidan P. Preovulatory progesterone concentration associates significantly to follicle number and LH concentration but not to pregnancy rate. *Reprod Biomed Online*. 2011 Aug;23(2):187–95.
23. Martinez F, Rodriguez I, Devesa M, Buxaderas R, Gómez MJ, Coroleu B. Should progesterone on the human chorionic gonadotropin day still be measured? *Fertil Steril*. 2016 Jan;105(1):86–92.
24. Venetis CA, Kolibianakis EM, Bosdou JK, Tarlatzis BC. Progesterone elevation and probability of pregnancy after IVF: a systematic review and meta-analysis of over 60 000 cycles. *Hum Reprod Update*. 2013 Oct;19(5):433–57.
25. Criterios ASEBIR de Valoración Morfológica de Oocitos, Embriones Tempranos y Blastocistos Humanos [Internet]. Asebiri. 2015 [cited 2018 Feb 6]. Available from: <http://asebir.com/cuadernos-asebir/criterios-asebir-de-valoracion-morfologica-de-oocitos-embriones-tempranos-y-blastocistos-humanos/>
26. Huang R, Fang C, Xu S, Yi Y, Liang X. Premature progesterone rise negatively correlated with live birth rate in IVF cycles with GnRH agonist: an analysis of 2,566 cycles. *Fertil Steril*. 2012 Sep;98(3):664-670.e2.
27. Griesinger G, Mannaerts B, Andersen CY, Witjes H, Kolibianakis EM, Gordon K. Progesterone elevation does not compromise pregnancy rates in high responders: a pooled analysis of in vitro fertilization patients treated with recombinant follicle-stimulating hormone/gonadotropin-releasing hormone antagonist in six trials. *Fertil Steril*. 2013 Dec;100(6):1622-1628.e1-3.
28. Venetis CA, Kolibianakis EM, Papanikolaou E, Bontis J, Devroey P, Tarlatzis BC. Is progesterone elevation on the day of human chorionic

- gonadotrophin administration associated with the probability of pregnancy in in vitro fertilization? A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2007 Aug;13(4):343–55.
29. Kolibianakis EM, Venetis CA, Bontis J, Tarlatzis BC. Significantly lower pregnancy rates in the presence of progesterone elevation in patients treated with GnRH antagonists and gonadotrophins: a systematic review and meta-analysis. *Curr Pharm Biotechnol*. 2012 Mar;13(3):464–70.

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

Artículo Original

Riesgo de parto pretérmino en pacientes con antecedente de conización cervical

Risk of preterm labor in patients with personal history of cervical conization

Sobrino Lorenzana L., Del Barrio Fernández P., Molpeceres San Román L, Rayo Navarro N., Ballesteros Benito E., Castellano Esparza P., Mateos Burguillo F., Huertas Fernández M.A.

Servicio de ginecología y obstetricia. Hospital Universitario de Getafe. Madrid

RESUMEN

La conización cervical es el tratamiento de elección en los casos de displasia cervical moderada o severa en pacientes sin deseo genésico cumplido. El objetivo de este estudio es determinar si el antecedente de conización cervical con electrocoagulación aumenta el riesgo de parto prematuro en gestaciones posteriores. Para ello, se seleccionaron pacientes gestantes con este antecedente quirúrgico y se estudiaron parámetros como la edad gestacional en el momento del parto, la tasa de rotura prematura de membranas o cervicometría < 25mm en ecografía de segundo trimestre. Se analizaron 49 pacientes no encontrándose diferencias significativas en las variables analizadas comparándolas con un grupo control sin factores de riesgo de parto pretérmino. Por otra parte, analizando otras variables como la anatomía patológica de la pieza de conización, la necesidad de reintervención o el tiempo transcurrido entre la cirugía y el parto, vimos que no tenían influencia significativa en los resultados perinatales posteriores. De acuerdo a estos hallazgos, se

podría reconsiderar el antecedente de conización como factor de riesgo de parto pretérmino en gestaciones futuras.

Palabras clave: Conización. Displasia cervical. Parto pretérmino. Rotura prematura de membranas.

Abstract

The cervical conization is the gold standar treatment in cases of moderate or severe cervical dysplasia in patients with non-accomplished gestational desire. The objective of this study is to determine if the loop electrosurgical excision procedure (LEEP) increases the risk of preterm labor in posterior pregnancies. In that regard, we selected pregnancy patients with this surgical history and some parameters were been studied like the gestational age in the moment of the labor, the rate of premature rupture of membranes or shortened cervix. 49 patients were analyzed and no significant differences were found in the variables analyzed, compared to a control group without risk factors for preterm delivery.

On the other hand, analyzing other variables such as the pathological anatomy of the conization piece, the need for reoperation or the time elapsed between surgery and delivery, we saw that it had no significant influence on subsequent perinatal results. According to these findings, the history of conization could be reconsidered as a risk factor for preterm delivery in future pregnancies.

Key words: Conization. Cervical dysplasia. Preterm labor. Premature rupture of membranes.

CORRESPONDENCIA:

Sobrino Lorenzana L
larasl6888@gmail.com

INTRODUCCIÓN

En nuestro medio, la prematuridad continúa siendo la principal causa de morbimortalidad neonatal(1). Por ello, conocer los factores implicados en su existencia y el manejo de aquellos modificables, constituye uno de los objetivos principales de la medicina perinatal.

Numerosos estudios defienden la relación causal entre el antecedente de cirugía cervical y el parto prematuro(2-9). No obstante, en la literatura existen discrepancias sobre si el riesgo se ve incrementado por el acortamiento cervical sufrido por la cirugía o por la presencia de displasia y/o del virus del papiloma humano (VPH).(4,5)

En las últimas décadas, y de forma más acusada en población joven, la incidencia de infección por el VPH ha aumentado considerablemente; y con ello, la presencia de lesión preinvasivas en mujeres con deseo genésico no cumplido.

Esto ha motivado un cambio en la terapéutica de la displasia cervical, convirtiéndose el tratamiento local en el de elección, especialmente en pacientes premenopáusicas. La conización es el tratamiento escisional local que permite confirmar la histología y extirpar la totalidad de la lesión, con tasas de curación descritas de hasta el 97%.

Actualmente, la ecografía transvaginal del cuello uterino se utiliza comúnmente en el segundo trimestre para evaluar la longitud cervical en mujeres con alto riesgo de parto prematuro(10-12). Cuando el acortamiento del cuello uterino se descubre antes de las 24 semanas de gestación, algunos consideran que esto es sugestivo de incompetencia cervical, y por tanto se supone que la gestante tiene más riesgo de parto prematuro. Actualmente, en la mayoría de los centros se realiza cribado ecográfico de la prematuridad, realizándose la medición de la longitud cervical en todas las gestaciones, tanto de alto como de bajo riesgo considerando la exploración patológica cuando la medición de la longitud cervical por ultrasonografía vaginal es inferior a dos desviaciones estándar para la edad gestacional. Sin embargo, no existen tablas de normalidad de la longitud cervical en gestantes sometidas a conización.

Clásicamente, cuando las conizaciones se realizaban con bisturí frío se eliminaban mayor cantidad de tejido que las actuales y era más posible la afectación del orificio cervical interno, con la consiguiente incompetencia del cérvix para retener una gestación que iba incrementando su tamaño y peso; se tenía bien establecido que esas gestantes tenían ciertamente mayor riesgo de parto pretérmino.

En la actualidad, al realizarse una técnica más conservadora, la alteración de la anatomía y fisiología del cérvix es menos probable, aunque se sigue considerando

a estas pacientes como de riesgo de parto pretérmino.

Nos planteamos responder a la pregunta clínica de si las pacientes sometidas a conización mediante LEEP tienen más riesgo de complicaciones obstétricas y/o parto prematuro.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio 49 gestaciones controladas en consulta de alto riesgo obstétrico del hospital Universitario de Getafe desde enero de 2009 hasta enero de 2017 con antecedente de conización por displasia cervical (grupo estudio o GE). Las principales variables estudiadas fueron la tasa de parto prematuro, la rotura prematura de membranas pretérmino (RPPM) y el acortamiento cervical durante el segundo trimestre de gestación.

Estos datos son comparados con un grupo control (GC) constituido por pacientes del mismo área geográfica, con gestaciones controladas en el mismo centro hospitalario, sin antecedente de conización ni otros factores de riesgo de parto prematuro (n=3608). Algunas características epidemiológicas de los grupos se ponen de manifiesto en la tabla 1 donde se puede comprobar que no existen diferencias en cuanto a la edad, tipo de parto ni paridad, lo que permite compararlos de forma fiable.

La técnica para la conización empleada en todos los casos fue con asa diatérmica (LEEP) y legrado endocervical, realizándose el seguimiento postquirúrgico en el mismo centro hospitalario.

Para el análisis estadístico se utilizó Chi-cuadrado (χ^2) y test de Fisher para variables cualitativas, así como t-student para las cuantitativas, considerando adecuado para la significación un intervalo de confianza (IC) del 95% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Se incluyeron inicialmente 54 pacientes, de las que se excluyeron 5 (2 por estar en el segundo y tercer trimestre al inicio del estudio y 3 por presentar abortos sin gestación posterior).

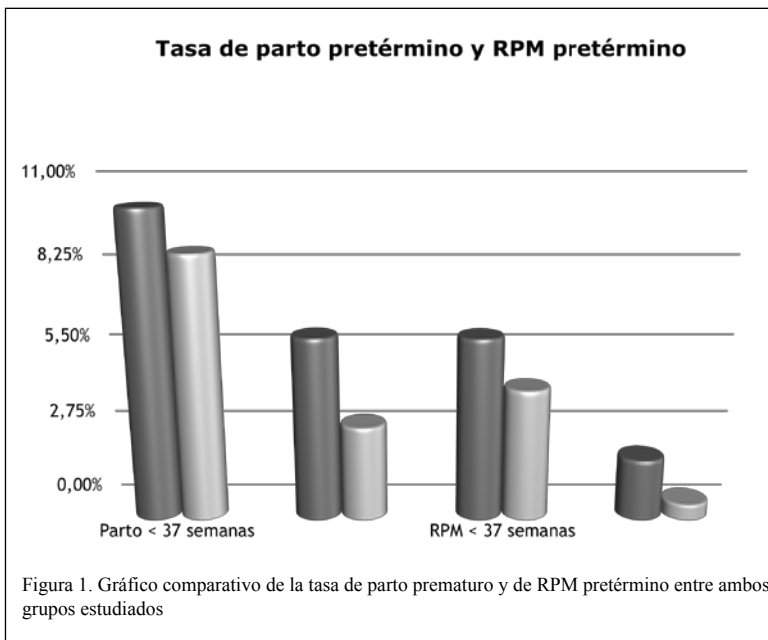
De las 49 pacientes restantes, la tasa de partos prematuros < 37 semanas fue 10.2% (5/49) en el grupo de estudio. De estos 5 casos, cuatro fueron por indicación médica; una inducción por muerte fetal anteparto, otro por inestabilidad hemodinámica fetal en el contexto de un feto con diagnóstico prenatal de CIR y otros dos casos fueron inducciones en la semana 34 por RPPM tras ingreso hospitalario y tratamiento antibiótico. El otro caso de parto prematuro fue un parto espontáneo tras RPPM.

La tasa de prematuridad en el GC fue de 8.8%

Tabla 1. Características epidemiológicas de grupo de estudio y grupo control sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas.

	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL	
EDAD	33.1 +/- 8	33.91 +/- 8	P=0,1
PARTOS VAGINALES	85,7% (42) Eutócicos:77,6% (38) Fórceps:6,1% (3) Ventosas:2,0% (1) Espátulas: 0 (0)	76,8% (2771) Eutócicos:68,2% (2461) Fórceps:5,9% (213) Ventosas:2,1% (75) Espátulas: 0,6% (22)	P=0,1 P= 0,2 P=0,9 P= 0,9 P>0,05
CESÁREAS	14,3% (7)	23,11% (834)	P=0,4
PARIDAD	P0 53,1% (26) P1 28,6% (14) Multí. 18,4% (9)	P0 42,4% (1530) P1 35,7% (1288) Multí 21,9% (790)	P= 0,1 P= 0,2 P= 0,4
MORTALIDAD PERINATAL	2,0% (1)	0,5% (19)	P=0,1
P0:primíparas, P1: secundíparas, Multí: multiparas			

(316/3608) no encontrando diferencias significativas con la población de estudio (GE) [$\chi^2=0,56$ P=0,4]. Del mismo modo no encontramos diferencias si seleccionamos los casos de RPM pretérmino, con una tasa en el grupo control del 2,5% [$\chi^2= 2,6$ p=0,1].



Tomando como punto de corte las 34 semanas de gestación no se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos analizados en la tasa de parto prematuros (GE:6,1% y GC:3,1%) [$\chi^2=1,3628$ p=0,2] ni en la tasa de RPM (GE: 2,0 %, GC: 0,5%) [$\chi^2= 2,0618$ p=0,1].

Teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde la conización y el momento del parto analizamos los partos pretérminos dividiendo en dos subgrupos a las pacientes

con conización: aquellas con parto anterior a los 24 meses posteriores a conización (n=13) y aquellas con partos posteriores a dicho periodo (n=34). En el primer grupo hubo un caso (7,7%) mientras que en el subgrupo de parto posterior a 2 años hubo 4 casos (11,8%) sin encontrar diferencias significativas entre ellos [$\chi^2=0.2$ p=0.7]

Por otra parte, analizamos el resultado anatomopatológico (AP) de la pieza de la conización, comprobando que, en los casos en los que se halló displasia severa o carcinoma in situ (n= 43), la tasa de partos prematuros fue del 11,6% (5/43). No obstante, en aquellas pacientes en las que el resultado de AP fue de displasia leve o moderada (n=6) no hubo ningún caso de prematuridad, sin hallarse diferencias significativas al comparar estadísticamente ambos subgrupos.

En el 6,1% de las conizaciones (3/49) fue necesaria realizar reintervención por afectación de los márgenes quirúrgicos por displasia. De ellos, hubo un caso de parto pretérmino por inducción médica tras RPPM. Al compararlo con el subgrupo con una única intervención (4/46) no encontramos diferencias significativas [$\chi^2= 1,9$ p=0,2].

En cuanto a la prevalencia de cervicometría < 25mm a las 20 semanas, encontramos 2 casos en el grupo de estudio (4,1%) a las que se les trató con progesterona consiguiendo parto a término. Cuando lo comparamos con el grupo control (13 casos) se verificó que la tasa de acortamiento era significativamente mayor en el GC [χ^2 p<0,05]. No obstante al analizar la tasa de prematuridad con acortamiento cervical (GC 22%) no se encontraron diferencias [p>0,05].

DISCUSIÓN

En nuestro estudio, el antecedente de conización cervical no ha incrementado el riesgo de parto pretérmino ni de rotura prematura de membranas en comparación con un grupo control similar sin dicho antecedente y sin otros factores de riesgo de prematuridad.

Al igual que en nuestro estudio, Conner et al(2), en su revisión sistemática, afirma que el antecedente de conización cervical mediante LEEP no incrementa por sí mismo el riesgo de parto pretérmino. No obstante, defiende que la presencia de displasia cervical y de otros factores de riesgo puede influir en que en estas pacientes haya mayor incidencia de prematuridad.

Otras publicaciones(13) respaldan que la tasa de prematuridad se encuentra en relación con la profundidad

de la pieza quirúrgica extirpada durante la conización. Esto puede justificar que en nuestro estudio no encontremos diferencias, ya que con la técnica LEEP el grosor de la conización es menor comparado con otras técnicas más agresivas. No obstante, en nuestro caso el seguimiento posterior a la cirugía se realizó en el mismo centro, con citología normal a los 2 años en todos los casos.

Las gestantes con antecedente de conización son seguidas estrechamente en la consulta de alto riesgo obstétrico con medidas sucesivas de la longitud cervical. Estas diferencias en el seguimiento de la gestación respecto a la población general podrían influir positivamente en la tasa de prematuridad, lo cual justificaría la inversión de recursos sanitarios que se realiza sobre estas pacientes.

Por otra parte, este seguimiento acarrea un sesgo en nuestro estudio, pues el grupo control que se utilizó para comparar la tasa de acortamiento cervical está basado en cervicometría realizadas en la semana 20, de modo que es posible que el acortamiento cervical esté infradiagnosticado en pacientes sin el antecedente quirúrgico, a las que por algún motivo (otro área sin dicho screening, gestación mal controlada) no se les realizara medida cervical.

Dado los resultados anatomopatológicos obtenidos en las piezas de la conización, ha habido concordancia entre la biopsia y el resultado definitivo de la pieza quirúrgica en el 87,5% de los casos, sin influir de forma significativa el grado de displasia y la reintervención cervical en la tasa de prematuridad.

La principal limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral que no permite la comparación de eventos poco frecuentes. Esto, además conlleva que no se hayan podido contemplar la influencia de factores de riesgo de prematuridad como gestaciones múltiples o alteraciones citológicas posteriores a la conización y/o durante la gestación. Sería recomendable ampliar el número de pacientes para confirmar de forma más fiable nuestra hipótesis y valorar otros posibles factores de riesgo sobreañadidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad, Servicios sociales e igualdad. Documento de Estándares y recomendaciones de calidad. Unidades de neonatología. Informes, estudios e investigación. 2014
2. Conner SN, Frey HA, Cahill AG, Macones GA, Colditz GA, Tuuli MG. Loop electrosurgical excision procedure and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *ObstetGynecol*. 2014 Apr; 123(4):752-61.
3. Danhol N, Kamphuis E, Limpens J, Van Lonkhuijzen LRCW, Pajkrt E, Mol B. The risk of preterm risk of treated versus untreated cervical intraepithelial neoplasia (CIN): a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Feb 2015
4. Van Velthoven K, Poppe W, Verschuere H. Pregnancy outcome after cervical conization: a 2nd retrospective cohort study in the Leuven University Hospital. *European Journal of obstetrics & gynecology and reproductive biology*. 2015
5. Arbyn M, Kyrgiou M, Simoons C, et al. Perinatal mortality and other severe adverse pregnancy outcomes associated with treatment of cervical intraepithelial neoplasia: meta-analysis. *BMJ* 2008; 337:a1284
6. Kyrgiou M, Mitra A, Arbyn M, et al. Fertility and early pregnancy outcomes after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2014; 349:g6192
7. Bruinsma FJ, Quinn MA. The risk of preterm birth following treatment for precancerous changes in the cervix: a systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2011;118:1031-41.
8. Albrechtsen S, Rasmussen S, Thoresen S, Irgens LM, Iversen OE. Pregnancy outcome in women before and after cervical conisation: population based cohort study. *BMJ* 2008;337-343
9. Noehr B, Jensen A, Frederiksen K, Tabor A, Kjaer SK. Loop electrosurgical excision of the cervix and subsequent risk for spontaneous preterm delivery: a population-based study of singleton deliveries during a 9-year period. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:33-36.
10. Bosch FX, Broker TR, Forman D, Moscicki AB, Gillison ML, Doorbar J, et al. Comprehensive Control of Human Papillomavirus Infections and Related Diseases. *Vaccine*. 2013;31(8):11-31.
11. GLOBOCAN 2012. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. *Internacional Agency for Research on Cancer*
12. Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2007 Aug;110(2 Pt 1):405-15.
13. Kyrgiou M. Adverse obstetric outcomes after local treatment for cervical preinvasive and early invasive disease according to cone depth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016, Jul 28;354:i3633

25 y 26 de octubre de 2019

Granada

8ª 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

Incarceración uterina: a propósito de un caso

Uterine incarceration: about a case

Altés Planas A, Furriols Raulí; B, Danés Barris A, Valldeperas Abad L, Celades Filella M, Sargatal Rakosnik J, Carabias Meseguer P

Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de Mataró, Cataluña, España

RESUMEN

La incarceration uterina es una complicación infrecuente de la gestación que consiste en el mal posicionamiento del útero grávido entre la sínfisis del pubis y el sacro. Se presenta el caso de una incarceration uterina en una gestante de 19,6 semanas.

El objetivo de este artículo es revisar esta entidad tan poco frecuente, incluyendo la presentación clínica, las posibles complicaciones secundarias a esta, el diagnóstico y su manejo.

Palabras clave: Incarceración uterina; complicaciones en la gestación.

ABSTRACT

Uterine incarceration is an infrequent complication of pregnancy that consists in the wrong positioning of the gravid uterus between the symphysis pubis and the sacrum. The case of a uterine incarceration in a 19.6 weeks pregnant woman is presented.

The aim of this article is to review this rare entity, including the clinical presentation, the

possible secondary complications, the diagnosis and its management.

Keywords: Uterine incarceration; pregnancy complications.

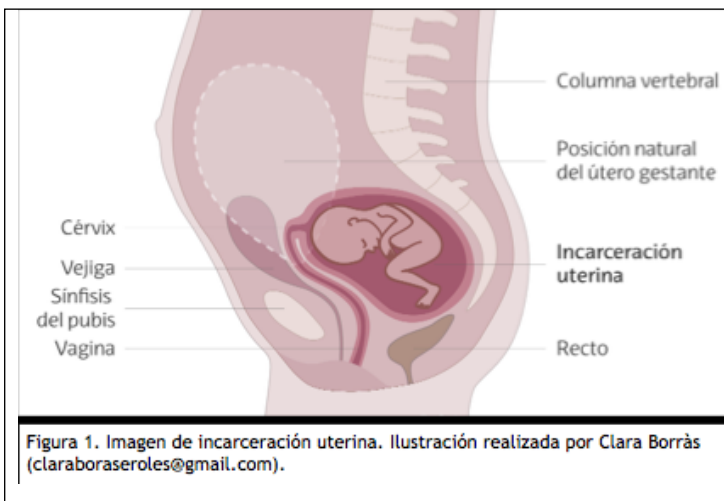


Figura 1. Imagen de incarceration uterina. Ilustración realizada por Clara Borràs (claraboraseroles@gmail.com).

CORRESPONDENCIA:

Àngels Altés i Planas

Hospital de Mataró (Mataró, Barcelona)
Carretera de Cirera, 230, 08304, Mataró (Barcelona)
angelsalpl@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La incarceration uterina es una complicación infrecuente en la gestación que se produce hacia el tercer o cuarto mes de embarazo en que el útero grávido se posiciona en retroversión fija en la cavidad pélvica, entre la sínfisis del pubis y el sacro, acodándose y dificultando el progresivo crecimiento de la matriz y el feto.

Aproximadamente el 15% de las gestaciones se dan en úteros en posición de retroflexión¹, pero se estima que

la incarceration uterina solo se produce en uno cada 3.000 o 10.000 embarazos según distintos autores^{2,3}.

CASO CLÍNICO

Paciente de 33 años, gestante de 19,6 semanas que acudió al servicio de urgencias por presentar dolor en el hipogastrio de pocos días de evolución que empeoraba con ciertos movimientos o posiciones.

No presentaba antecedentes familiares ni personales de interés, excepto una apendicectomía por laparoscopia. En los antecedentes ginecobstétricos destacaba un parto pretérmino por vía vaginal a las 29 semanas tras una rotura prematura de membranas a las 27 con el diagnóstico de corioamnionitis. El control del embarazo había cursado hasta el momento con normalidad.

En la exploración de ingreso la paciente se encontraba afebril, sin molestias miccionales ni otra sintomatología de interés. Al realizar la exploración abdominal presentaba dolor importante a la palpación de hipogastrio, con predominio en fosa ilíaca izquierda, sin signos de irritación peritoneal. Al colocar el espéculo no se conseguía visualizar el cérvix uterino. Al realizar el tacto vaginal protruía una masa en pared vaginal posterior y se palpaba el cérvix en el fondo de la cara anterior de vagina con mucha dificultad.

Como pruebas complementarias se realizaron un análisis de orina, cuyo resultado fue normal; una ecografía ginecológica transvaginal donde resultaba imposible visualizar el cérvix uterino y una ecografía abdominal que observó un útero grávido en marcada retroflexión con un feto en presentación podálica con latido cardíaco positivo y movimientos fetales activos. El líquido amniótico era normal. El cuerpo uterino protruía en vagina y se visualizaba el cérvix a nivel retropúbico. Los anejos eran ecográficamente normales y no se objetivaba líquido libre en el fondo de saco de Douglas.

Con la orientación diagnóstica de incarceration uterina, se colocó a la paciente en posición de Trendelenburg y se intentó realizar una rectificación manual del útero con mejoría parcial del dolor. Se mantuvo a la paciente en esta posición durante unas horas mejorando la clínica del dolor, por lo que pudo ser dada de alta hospitalaria.

A la semana del primer episodio, la paciente acudió de nuevo por persistencia del dolor, objetivándose la recidiva de la incarceration a pesar de las correcciones posturales. Se decidió conjuntamente con la paciente



Figura 2. Ecografía de la paciente realizada a las 19,6 semanas que muestra útero en marcada retroflexión y cérvix a nivel retropúbico. C: cérvix. P: pubis. F: feto. S:

realizar una sedación para rectificar manualmente la posición uterina y colocar un pesario cervical de cerclaje tipo ASQ perforado de silicona de 65/25/35 mm. El procedimiento se realizó con éxito, colocándose dicho



Figura 3. Pesario cervical perforado tipo ASQ 65/25/35

pesario y administrándose una dosis de indometacina 100 mg por vía rectal, que se repitió a las 12 horas.

DISCUSIÓN

En las gestaciones tempranas de úteros en retroflexión, la mayoría de las veces, a medida que el útero aumenta de tamaño, se corrige progresivamente su posición a ante flexión (el fondo uterino avanza a nivel ventral y el cérvix retrocede hacia una posición posterior). Pero en algunos casos, el fondo uterino se encaja debajo del promontorio sacro y el cérvix se desplaza verticalmente quedando detrás o por encima de la sínfisis del pubis, pudiendo empujar uretra y vejiga urinaria. Con la evolución de la gestación, la pelvis es incapaz de adaptarse al crecimiento uterino y la pared uterina inferior anterior se adelgaza creando una saculación⁴.

Los factores que pueden influir en la incarceration uterina son todos aquellos que modifican la anatomía pélvica como las adherencias uterinas (p. e. cirugías uterinas anteriores, endometriosis profunda o antecedente de enfermedad inflamatoria pélvica), los leiomiomas de gran tamaño, algunas malformaciones uterinas como el útero didelfo o los cuernos rudimentarios no diagnosticados, entre otras. También podría influir el hecho de tener un promontorio sacro sobresaliente o la laxitud de los tejidos de soporte uterinos.

A pesar de todo esto, también se han descrito casos en pacientes que no cumplen ningún factor de riesgo^{5,6}.

La mayoría de las pacientes presentan síntomas vagos de sensación de presión en la pelvis durante el segundo trimestre de embarazo. Estos síntomas pueden ser constantes o intermitentes. En raros casos, la presentación inicial de síntomas se da en el tercer trimestre de gestación⁷. Es muy infrecuente la incarceration uterina asintomática⁸.

Entre los signos y síntomas más frecuentes encontramos el dolor (que puede ser abdominal, suprapúbico o lumbar), los síntomas urinarios (frecuencia, sensación de vaciado incompleto, disuria), los síntomas gastrointestinales como estreñimiento o tenesmo y el sangrado vaginal.⁹ (Tabla 1).

Las complicaciones que puede causar son graves, aunque poco frecuentes. La compresión de la vejiga puede acabar provocando una retención urinaria y, en raras ocasiones, la ruptura de la misma. Si se comprimen los uréteres entre el útero y los músculos psoas, puede producirse una uremia que puede derivar a una sepsis, peritonitis e incluso la muerte. La mala posición que adquiere el útero puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo, causar la restricción del crecimiento fetal, provocar oligohidramnios o ser responsable de una hemorragia decidual. Además, puede haber más riesgo de rotura prematura de membranas y de parto pretérmino¹². Otras complicaciones posibles podrían ser la trombosis por compresión de las venas pélvicas (Tabla 2).

Tabla 1. Síntomas
Síntomas urinarios
- Disuria
- Urgencia
- Sensación de vaciado incompleto
- Incontinencia urinaria
- Micción por rebosamiento
Síntomas álgicos
- Dolor abdominal
- Dolor suprapúbico
- Dolor lumbar
Síntomas gastrointestinales
- Estreñimiento
- Presión rectal
- Tenesmo
Síntomas ginecológicos
- Sangrado vaginal

Tabla 2. Complicaciones
Complicaciones del tracto urinario
- Retención urinaria
- Hidronefrosis
- Infección del tracto urinario
- Ruptura vesical
- Uremia
- Sepsis
- Peritonitis
- Insuficiencia renal
- Edema en extremidades inferiores
Complicaciones obstétricas
- Hemorragia decidual
- Aborto espontáneo
- Oligohidramnios
- Restricción del crecimiento fetal
- Muerte fetal
- Rotura prematura de membranas
- Parto prematuro
- Necrosis de la pared uterina
- Desarrollo de fístula cervicovaginal
Complicaciones gastrointestinales
- Gangrena rectal
Complicaciones vasculares
- Trombosis (embolia pulmonar postparto)

El hallazgo clave en la exploración física radica en la dificultad para visualizar el cuello uterino con el espéculo y la ocupación de la pared posterior de la vagina por el abombamiento del útero incarcerationado¹⁰.

El diagnóstico diferencial incluye la gestación ectópica, la torsión anexial, la apendicitis aguda, la presencia de un mioma posterior, la litiasis renal y el dolor musculoesquelético, entre otros¹¹.

La ecografía abdominal permite realizar un diagnóstico definitivo visualizando la posición del cérvix y su relación con la vejiga y la sínfisis púbica, así como la posición del fondo uterino junto al sacro⁴. Se puede utilizar la resonancia magnética para confirmar el diagnóstico en caso de dudas².

Al ser una entidad poco frecuente, la evidencia de la

mejor opción de tratamiento es limitada. El más utilizado consiste en la reducción manual del útero previo al vaciamiento vesical. Su éxito depende de la edad gestacional en el momento del diagnóstico; cuanto más precoz sea, mejores resultados se obtienen, especialmente antes de las 15 semanas de gestación¹³.

La reducción manual se puede realizar con la paciente en distintas posiciones, como en posición de litotomía (empujando el fondo uterino fuera de la pelvis con o sin ayuda de un tacto rectal), en posición de Trendelenburg o en posición fetal (traccionando suavemente el labio posterior del cérvix). Para realizar esta técnica se puede plantear el uso concomitante de la ecografía y de alguna técnica anestésica como la sedación o la anestesia epidural¹⁵.

Existen otras opciones descritas en la literatura, aunque menos utilizadas, como la reducción pasiva (colocar a la paciente en posición fetal durante 10 minutos un mínimo de 3 veces al día durante una semana¹¹), la reducción por vía colonoscópica¹⁶ (reducir el útero con la ayuda del gas de la colonoscopia) o la reducción por laparoscopia o laparotomía (se realizaría una ventrofixación del fondo uterino con suturas reabsorbibles¹⁷).

Después de la reducción uterina se recomienda dormir en posición prono y realizar ejercicios posturales en posición fetal¹⁸. Además, se puede ofrecer la colocación de un pesario para intentar reducir la posibilidad de recidiva^{5,11,19}.

A partir de las 20 semanas no se recomienda la reducción uterina debido a que la probabilidad de éxito descende de manera importante y aumenta el riesgo de parto pretérmino y de pérdida gestacional¹⁴. En estos casos, se recomienda realizar ecografías de seguimiento (para controlar el crecimiento fetal y el líquido amniótico) y finalizar la gestación por cesárea electiva.

En el raro caso de que persistiera la incarceration hasta el tercer trimestre, se recomienda finalizar la gestación por cesárea a las 36 semanas por el riesgo aumentado de rotura uterina intraparto^{7,14}. Como la anatomía suele estar muy distorsionada, estaría indicado realizar una resonancia magnética preoperatoria para planificar la cirugía y, si fuera necesario, en vez de realizar una incisión de Pfannenstiel se prefiere una incisión vertical supraumbilical para minimizar la posibilidad de lesión a nivel de vejiga, cérvix o vagina²⁰.

Desafortunadamente, la incarceration uterina puede recurrir en gestaciones futuras, sobretodo si persisten las causas conocidas como las malformaciones uterinas o las adherencias. Es importante tener en cuenta este antecedente para evitarla o detectarla de manera precoz en gestaciones futuras y poder ofrecer así el tratamiento más adecuado^{5,21}.

Como conclusión, recordar que la incarceration uterina es una complicación muy poco frecuente del embarazo pero que puede tener repercusiones muy importantes para el feto y la gestante. Su tratamiento es efectivo y sencillo siempre que se realice un diagnóstico precoz. Por este motivo, los profesionales sanitarios deben pensar en esta patología para poder ofrecer el mejor manejo.

BIBLIOGRAFIA

1. Lettieri L, Rodis JF, McLean DA, Campbell WA, Vintzileos AM. "Incarceration of the gravid uterus". *Obstet. Gynecol.* 1994 *Surv.* 49 (9): 642-6.
2. Van Beekhuizen HJ, Bodewes HW, Tepe EM, et al. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of incarceration of the gravid uterus. *Obstet Gynecol* 2003; 102:1134.
3. Hess LW, Nolan TE, Martin RW, Martin JN Jr, Wisner WL, Morrison JC. Incarceration of the retroverted gravid uterus: report of four patients managed with uterine reduction. *South Med J.* 1989;82(3):310-312.
4. Gottschalk EM, Siedentopf JP, Schoenborn I, Gartenschlaeger S, Dudenhausen JW, Henrich W. Prenatal sonographic and MRI findings in a pregnancy complicated by uterine sacculaton: case report and review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:582e6.
5. Jacobsson B, Wide-Swensson D. Incarceration of the retroverted gravid uterus--a review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78:665.
6. Katopodis C, Menticoglou S, Logan A. Incarcerated fibroid uterus: the role of conservative management. *J Obstet Gynaecol Can* 2013;35(6):536-538.
7. Singh MN, Payappagoudar J, Lo J, Prashar S. Incarcerated retroverted uterus in the third trimester complicated by postpartum pulmonary

- embolism. *Obstet Gynecol* 2007; 109:498.
8. Al Wadi K, Helewa M, Sabeski L. Asymptomatic uterine incarceration at term: a rare complication of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; 33:729.
 9. Shnaekel KL, Wendel MP, Rabie NZ, Magann EF. Incarceration of the gravid uterus. *Obstet Gynecol Surv* 2016;71:613–619.
 10. Feusner AH, Mueller PD. Incarceration of a gravid fibroid uterus. *Ann Emerg Med* 1997; 30:821.
 11. Sadath H, Carpenter R, Adam K. Uterine incarceration in a primigravidretroverted bicornuate uterus. *BMJ Case Rep*. 2016. pii:bcr2016215245.
 12. Van Winter JT, Ogburn PL Jr, Ney JA, Hetzel DJ. Uterine incarceration during the third trimester: a rare complication of pregnancy. *Mayo Clin Proc* 1991; 66:608.
 13. Grossenburg NJ, Delaney AA, Berg TG. Treatment of a late second trimester incarcerated uterus using ultrasound guided manual reduction. *Obstet Gynecol*. 2011;118(2 Pt 2):436–439.
 14. Van Winter JT, Ogburn PL, Ney JA, et al. Uterine incarceration during the third trimester: a rare complication of pregnancy. *Mayo Clin Proc*. 1991;66:608–613.
 15. Algra LJ, Fogel ST, Norris MC. Anesthesia for reduction of uterine incarceration: report of two cases. *Int J Obstet Anesth*. 1999;8(2): 142-143.
 16. Seubert DE, Puder KS, Goldmeier P, Gonik B. Colonoscopic release of the incarcerated gravid uterus. *Obstet Gynecol*. 1999;94(5 pt 1):792- 794.
 17. Pabuccu EG, Kiseli M, Yarci Gursoy A, Bostanci A, Caglar GS, Dincer Cengiz S. Successful vaginal delivery at term following ventrofixation procedure for uterine incarceration. *J Obstet Gynaecol*. 2016;36(7):869-872.
 18. Sweigart AN, Mattercci MJ. Fever, sacral pain, and pregnancy: an incarcerated uterus. *West J Emerg Med*. 2008;9:232–234.
 19. Patterson E, Herd AM. Incarceration of the uterus in pregnancy. *Am J Emerg Med*. 1997;15:49–51.
 20. Hachisuga N, Hidaka N, Fujita Y, et al. Significance of pelvic magnetic resonance imaging in preoperative diagnosis of incarcerated retroverted gravid uterus with a large anterior leiomyoma: a case report. *J Reprod Med* 2012; 57:77.
 21. Van der Tuuk K, Krenning RA, Krenning G, Monincx WM. Recurrent incarceration of the retroverted gravid uterus at term - two times transvaginal caesarean section: a case report. *J Med Case Rep* 2009; 3:103.



Seguro de Automóvil



Sonia tiene que pasar la ITV,
pero está muy *tranquila*

Porque con su Seguro de Automóvil, en A.M.A. pasamos la ITV de su coche por ella.

Así de fácil...

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

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

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

LA MUTUA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

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





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
- pH=5, ligeramente ácido adaptado a la zona genital interna
- Acción lubricante, facilita las relaciones sexuales
- Compatible con la utilización de preservativos de preservatives



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)
- Peri y posmenopausia
- Protección frente a **agresiones externas** (uso de salvasilip, compresas, depilación íntima...)



Palomacare® espuma sensitiva vulvo-vaginal

Frasco de 150ml

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

Caso Clínico

Episiotomía

Episiotomy

Agüero, M.

Hospital del Mar. Barcelona

CASO CLÍNICO

Mujer de 35 años, gestante de 41.3 semanas a la que se indica realizar una inducción del parto por gestación cronológicamente prolongada.

AP: No AMC. No HT. No antecedentes médicos de interés. Intervenciones quirúrgicas: miopía.

AGO: Menarquia 12 años, TM 5/27, TPAL 0.0.1.0 (1 aborto bioquímico) FUR 02/12/18.

Seguimiento gestacional: correcto, gestación de bajo riesgo. Destaca cultivo vaginal negativo para *Streptococo agalactiae*.

EVOLUCIÓN

Se inicia inducción del parto mediante maduración cervical con Dinoprostona vaginal, hasta conseguir el inicio de la fase activa del trabajo de parto, con una evolución correcta, hasta una dilatación completa (tercer plano de Hodge). Tras re-evaluar se decide aplicar Forceps de Naegele, para abreviar el expulsivo y se practica una episiotomía lateral derecha.

Resultado perinatólogico correcto, obteniendo un

CORRESPONDENCIA:

Agüero, M.
Hospital del Mar. Barcelona

recién nacido femenino 3304 g. Apgar 9/10/10 pHv: 7.31. Lactancia materna inhibida con Cabergolina.

La paciente es dada de alta a las 48 horas posparto con una evolución satisfactoria del puerperio mediato.

Tras 5 días de puerperio, consulta a la comadrona por presentar dolor de fuerte intensidad a nivel de la episiorrafia, con incapacidad para sedestación y leve mejoría tras analgesia.

A la exploración la episiorrafia era normal, no se



Basal

objetiva dehiscencia de sutura ni signos de infección. Se observan signos de inflamación y destaca dolor al tacto.

Se decide iniciar Palomacare® gel vulvar tópico a demanda (mínimo 2 veces al día) y control en 1 semana.

PRIMERA SEMANA

Refiere haber utilizado Palomacare® gel vulvar 2-3 veces al día con mejoría del dolor y leve alívio al sentarse.

A la exploración: a nivel de la piel hay disminución de la zona inflamada y menos dolor al tacto. Mucosa con una evolución de cicatrización correcta. No se observan signos de infección. Se visualiza material de sutura pero ningún punto doloroso. Mantenemos tratamiento con Palomacare® gel vulvar.



Control 1ª semana

SEGUNDA SEMANA

Control tras 2 semanas de uso de Palomacare® gel vulvar a nivel de episiotomía.

Refiere mejoría significativa del dolor y sensación de alivio tras aplicarse el producto. Ya puede sentarse y caminar sin dolor.



Control 2ª semana

A la exploración: a nivel de piel, en angulo de episiotomía persiste pequeña induración secundaria a la sutura con escaso dolor al tacto. Mucosa vaginal completamente cicatrizada.

No se evidencian signos de infección. No se visualiza material de sutura.

CUARTA SEMANA

Control tras 4 semanas de uso de Palomacare® gel vulvar a nivel de episiotomía.

Actualmente asintomática, sedestación correcta.

No presenta otra sintomatología. Refiere notar mucho alivio tras aplicarse el producto.

A la exploración: destaca una correcta cicatrización de la mucosa vaginal sin zonas de retracción ni pérdida de elasticidad. A nivel de piel, una cicatrización correcta.

Tras confirmar una evolución satisfactoria se decidió alta del seguimiento.



Control 4ª semana

TRIBUNA HUMANÍSTICA

APUNTES MÉDICOS SOBRE LA BELLA E HISTORICA CIUDAD DE DUBROVNIK

Medical notes on beautiful and historic city of Dubrovnik

Recientemente los días 20-22 de marzo tuvo lugar en Dubrovnik el vigésimo tercer congreso mundial de ultrasonidos 3D-4D en obstetricia y ginecología bajo la dirección y organización de los prof Merz de Alemania (figura 1) y Kurjak de Croacia (figura 2). Pocas ciudades en el mundo expresan en su desarrollo e historia un espíritu de superación tan grande como Dubrovnik que ha estado permanentemente adaptándose y perdurando a las variadas civilizaciones que tuvieron en ella “La perla del Adriático” su objetivo

invasor.



Figura 1. Prof Mertz



Figura 2. Prof Kurjak



Figura 3. Dubronik o Ragusia

Ya su fundación en el año 614 por greco-romanos huyendo de los barbaros eslavos que invadieron el imperio le imprime este carácter de supervivencia. Buscaron una roca inexpugnable llamada Lausa (figura 3) que fue convenientemente amurallada (figura 4) para resistir los asedios. Llamada también “Thesaurum mundi” y Ragusia, basó su prosperidad en el comercio marítimo, siendo expertos navegantes que transportaban telas, especias, sal, maderas, minerales y viandas diversas. Versados armadores de barcos, parte de las naves de la malograda

armada invencible los encargó Felipe II a constructores de Dubrovnik con independencia de los que se hicieron en las atarazanas sevillanas. Paseando por sus calles informéme el guía, tras ser conocedor de mi profesión, de aspectos médicos resaltables de la ciudad que fue muy avanzada respecto a su entorno y epocas.

Desde su establecimiento los habitantes de Dubrovnik estaban familiarizados con la elaboración de recetas. De hecho la zona es rica en plantas y yerbas propicias, con las que formulaban remedios para tratar dolencias mucho antes de que las farmacias

existieran como tales. En los Estatutos de la ciudad ya se escribía de floras mencionándolas como "species" y a los futuros farmacéuticos se les nominaba entonces 'speciari'. Se calcula que hacia 1212 San Francisco de Asís fundó el convento franciscano de la ciudad que está situado pasada la puerta de Pile a la izquierda, en la arteria central de



Figura 4. Muralla de Dubrovnik

la ciudad, el Stradum o Placa como la denominan los ciudadanos (figura 5). En el convento se habilitó un establecimiento, herbolario, botica de especies, plantas, aromas y licores. (Figura 6). Es harto conocido que tanto recetas de cocina como la preparación de bebidas espirituosas tienen una estrecha relación con los monjes que fueron hábiles destiladores y se supone que buenos bebedores (figura 7) delatados por sus narices rojas. En principio las pócimas eran para los propios frailes



Figura 5. Calle central y convento de San Francisco a la izquierda

enfermos, pero pronto adquirió fama en el mundo medieval y se convirtió en farmacia pública que cubría las necesidades de todos los habitantes de la ciudad a partir de 1317. (figura 8) Sigue



Figura 6. Entrada a la Farmacia-Museo Franciscana

en activo hoy día accediéndose a través del bello claustro (figura 9) por lo que a más de ser una de las más antiguas de la historia de la humanidad, junto a las italianas que fueron pioneras como es harto conocido, al seguir abierta y funcionando al público (figura 10) es sin duda la que más recorrido ha tenido.



Figura 7. Frailes tomando vino

En 1347 se construyó un Lazareto (figura 11), probablemente también de los primeros de Europa antes del de Venecia (1403), para prevenir más que tratar, enfermedades infecciosas. Tenía una serie de compartimentos (figura 12) dónde se tenía en cuarentena a los posibles afectados que venían de navegar por tierras con epidemias o susceptibles de contagio. No impidió sin embargo que la peste, arrasara la ciudad entre



Figura 8. Farmacia Franciscana

1348 y 1374 causando 25.000 muertes, Como es bien sabido se originó en Asia, llegando a Europa a través de la ruta de la seda y de las navegaciones del Adriático y Mediterráneo, transmitida por las picaduras de pulgas que succionaban la bacteria "Yersinia pestis" de su reservorio en las ratas. Las consecuencias para toda Europa fueron devastadoras acabando según estimaciones con el 50% de su población. Había que enterrar a los muertos "Miserere nobis". En Dubrovnik se creó un cuerpo especial de funcionarios

officiates cazamortuorum garantes de disponer los ordenamientos para proteger la seguridad de los ciudadanos. Tenían gran poder e influencia y capitanes, marineros y navegantes que mintieran cuando eran examinados por los “cazamorti” podían ser penalizados, multados encarcelados e incluso mutilados con la sección de las orejas.

Dos Instituciones “Hospital Magnun” y “Hospital de la Misericordia” jugaron un papel importante en la salud de la ciudad. El primero, que era un hospital de la caridad en sus inicios,

se transformó pronto en hospital general llamado “Domus Christie” que existe en la actualidad como asilo por lo que es uno de los más antiguos de Europa. En el segundo se trataban a niños huérfanos y mujeres embarazadas pobres, manteniéndose mediante donaciones monetarias. Las matronas jugaban un papel importante en los partos, que se atendían en las casas existiendo constancia de un registro oficial de ellas.

Las epidemias sirvieron como acicate para mejorar las condiciones higiénicas de la ciudad ya que Dubrovnik, como el resto de las ciudades medievales, (figura 13) tenía calles estrechas y sucias, en las que se vertían basuras y en las que los animales convivían con las personas, esparciendo todos las heces a las vías públicas las más de las veces desde las ventanas, ocasionando desagradables sorpresas a los viandantes. En fecha tan temprana como 1407 decidieron las autoridades de Ragusa algo ciertamente novedoso para la época: pavimentar la ciudad, derribando

las casas de madera para soslayar incendios, instalando sistemas de alcantarillado, ordenando la recogida de basuras y prohibiendo que se arrojaran a las calles para mediante huecos en las murallas lanzarlas al mar. Los tenderos y comerciantes debían limpiar las zonas situadas delante de sus negocios cada sábado cuando acababa el trabajo.

Mención especial merece la gran fuente de Onofrio (figura 14) justo enfrente del convento franciscano. Construida por el arquitecto-ingeniero napolitano Onofrio de la Cava en 1437. A través de un acueducto se traía desde 12 kms de distancia, agua potable que era ofrecida gratuita a toda la urbe. Tiene forma redonda y sirve también de reserva o depósito de agua. Es junto a la torre Minceta (figura 15) uno de los sitios emblemáticos que aparece en las postales más típicas de la ciudad y que continua sirviendo en nuestros días, muestra del magisterio en la construcción



Figura 9. Claustro del convento franciscano



Figura 10. Entrada Farmacia



Figura 11. Grabado del Lazareto

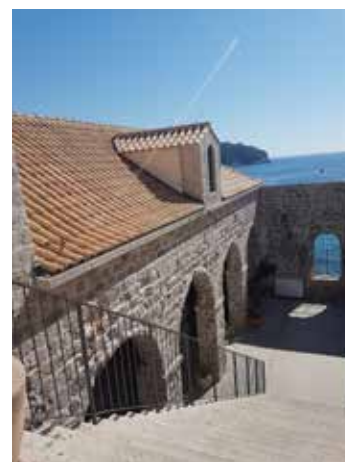


Figura 12. Lazareto en la actualidad

Ya al final del siglo XV existían conocimientos para dividir a los médicos en dos categorías según ejerciera la medicina general "magister medicus physicus", "doctor artis medicinae"; o cirugía "magister medicus chirurgus". Es curioso que fuera el estado el que le daba un salario fijo y al parecer bastante digno por atender a toda la población y

sólo podían cobrar cuando el paciente era foráneo o visitante en claro avance de lo que sería un Servicio Nacional de salud en la actualidad

Cursaban sus estudios en Italia, particularmente en Padua cuya universidad abrió en 1222, la facultad de medicina un poco más tarde, con la particularidad de admitir estudiantes extranjeros sin cortapisa alguna. Leían libros



Figura 13. Calle de la edad media

doctos traducidos de Aristóteles, Hipócrates, Avicena y Galileo como se ha podido constatar en hallazgos recientes, evidenciando que Dubrovnik era consciente de la importancia de los médicos en la salud de la sociedad y en el mantenimiento de la cultura.

También eran valorados como en resto de la Europa medieval hasta el siglo XIX los barberos. No tenían formación académica y lo que practicaban eran operaciones menores como sangrías y extracciones dentales, pero tenían reconocida habilidad en la curación de heridas (figura 16). Eran

considerados por las autoridades como personas autorizadas para cuidar de la salud de la población. Tenían ayudantes jóvenes a los que enseñaban "las artes quirúrgicas de los barberos". Quizás la mejor descripción de su papel en la edad media la encontremos en el libro de Noah Gordon "El Medico" encarnado en su personaje "Barber" que ha sido llevado con éxito a la pantalla.

La republica de Dubrovnik abolió la esclavitud al inicio del siglo XV, la palabra "Libertas" flamea en todas sus banderas y es altamente valorada en esta ciudad como un bien inajenable. No es pues de extrañar que cuando los judíos fueron expulsados de España en 1492 uno de los sitios de destino fuese Dubrovnik donde fueron admitidos sin dilación fundando un barrio judío. Eran en su mayoría comerciantes y banqueros pero también había excelentes médicos. Recordemos que muchos de los galenos de los reyes castellanos, aragoneses y navarros, así como de la alta nobleza eran judíos, y que en muchos aspectos su medicina estaba más avanzada que la cristiana. Los sefardíes, así llamados porque la península ibérica era La Sefarad bíblica, eran también versados exegetas, filósofos traductores y literatos por lo que su aportación a la cultura de Dubrovnik fue muy valiosa.

El último y no por ello menos traumatizante evento al que tuvo que sobreponerse Dubrovnik fue la guerra de secesión de los Balcanes que tuvo lugar en 1991. Dubrovnik permaneció cercada y bombardeada durante 7 meses por el ejercito Serbio sufriendo pérdidas humanas y daños en su estructura arquitectónica. Precisamente el convento Franciscano sirvió como sede operacional



Figura 14. Fuente de Onofrio



Figura 15. Torre Minceta



Figura 16. Gerrit-Ludens Sutura herida menor en una barbería

a la Cruz Roja internacional para tratar y evacuar a los heridos. Tras los trabajos de restauración afortunadamente Dubrovnik supo volver a florecer renaciendo la maravillosa ciudad que fue, en la que el viajero se siente trasladado a otro tiempo.

Respecto al congreso de ultrasonidos, las tecnologías siguen avanzando. Moderé la mesa sobre 3D en oncología ginecológica en la que España estuvo representada por el profesor Juan Luis Alcázar de la Universidad de Navarra, que disertó con gran solvencia, ya que es un experto mundial, sobre las tumoraciones de ovario y su diagnóstico mediante ultrasonidos.

Dubrovnik en el pasado y en el presente.

José Manuel Bajo Arenas
CATEDRÁTICO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA UAM

INMUNIDAD BACTERIANA

Financiado por
el Sistema
Nacional de Salud

¿Cómo evitar las infecciones urinarias
de repetición ITU?



AUTOVACUNAS
bacterianas

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 los pacientes del tercer año estuvieron libres de infecciones recurrentes.

INMUNOTERPIA

Hacia una solución individualizada



Lugar de inducción

Efectos protectores a distancia

Lugares efectores

↑ IgA

INMUNIDAD DE MUCOSAS
Efectos sobre la inmunidad específica e inespecífica



Financiado por el Sistema Nacional de Salud

Indicaciones



MUJER

Infecciones urinarias recurrentes (ITU)
Cistitis



HOMBRE

Cistitis
Prostatitis
Uretritis
Orquitis
Pielonefritis

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

Financiado por
el Sistema
Nacional de Salud

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



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: Timersal (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 energicamente 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-Crudo 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 adjuvants: 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, Schanaz 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.

Departamento Comercial: 639 13 00 67 / 629 10 04 10



Vacunas fabricadas por Biowise Pharmaceuticals

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

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

Cruz González, Julio.- (Enero 1955)

Si presumo de traer a estas páginas de evocación, a personas que dejaron huella en mi vida, no podía faltar Julio, mi hijo mayor y primer eslabón de la cadena de descendencia de sus padres. Tener un hijo es siempre importante, pero si hablamos del primigenio (primero en su línea), lo que se contempla adquiere tonos de especial grandeza. Es la puerta que se abre a una, hasta entonces, desconocida paternidad, por no haber habido otra; a un misterio oído, pero no experimentado; a una incógnita de futuro, que solo el futuro desvelará.

Nació en la tarde de un 13 de Enero de 1955, en el Paritorio de la madrileña Clínica de La Milagrosa. Aquella criatura (evidencia de un presente y esbozo de un mañana); de no más de 3260 gramos de peso; y edad cifrada en: "primeras horas de vida", pesa hoy 94 kilos, mide 1,82 cm de altura, y ha cumplido 61 años. Lo que era una hipótesis de vida, es hoy una tesis de presente, que mira hacia el atrás de un lejano pasado de niñez y juventud, y abre más los ojos para intentar adivinar un futuro, que va empezando a oler a senescencia.

La memoria me incita a rememorar el pasado. Tenía la ilusión de que, ya que le había engendrado, poder ayudarle personalmente a venir a este mundo (ilusión que se ha cumplido con los demás hijos, con todos los nietos y con muchos sobrinos); pero me parecía un momento de tal trascendencia, que opté por ceder ese privilegio a **Don Vicente López-Coterilla**, uno de mis maestros y consejeros en la iniciación formativa de la Especialidad, para que controlara el embarazo de mi joven esposa y asistiera su parto. Eran tiempos en que el control clínico posicional del feto era manual y, por tanto, imperfecto, en comparación con el actual diagnóstico ecográfico. Ello explicó la sorpresa del Dr.Coterilla y del padre de la criatura, al comprobar que ésta iba a nacer en un peligroso "parto de nalgas"(podálico), con los "pies por delante".

Existe la errónea leyenda urbana de que quien "nace de pie" tiene la suerte asegurada, lo que no se compadece con la realidad obstétrica. Efectivamente, "el que nace de esta guisa tiene prisa, por nacer, y por eso saca el pie", como lo anuncia el refrán, pero la realidad es que la suerte es la de sobrevivir al parto y de que no haya graves secuelas en el futuro. Afortunadamente, Julio sobrevivió y no hubo secuelas, gracias a la pericia tocúrgica de Don Vicente. Mi hijo puede presumir de haber nacido enseñando las nalgas y los pies en el Paritorio, y hoy recordarlo con el orgullo de un sobreviviente.

Cursó los estudios de Bachiller Superior en el Colegio Calasancio, y posteriormente inició las Carreras de Farmacia y Psicología en el CEU, sin llegar a terminarlas, porque todo lo que tiene de incansable trabajador en su madurez, lo tuvo de mal estudiante en su primera juventud.



Profesor Julio Cruz y Hermida

Muy inteligente, de carácter fuerte e inquieto, autodidacta, y amigo de sus amigos, sin distinción de clases sociales, hizo Cursos de formación de Economía, y Administración de Empresas, siendo en la actualidad Apoderado y Director Adjunto de un importante Grupo Empresarial Español. El dominio de la Informática le permite que su Ordenador sea un almacén de recuerdos, de fechas, de aniversarios y todo tipo de efemérides sociales.

Merced a ello, siempre queda bien con la familia y los amigos para recordarles en fechas felices o tristes. Desde hace más de treinta años, es una aplicación Informática que tiene una base de datos con más 13000 archivos familiares y laborales, desde donde anota el día a día de su vida siendo fuente de consulta para familiares, amigos y su propio trabajo, cuando se requiere esa información.

Aparte de la Informática, le considero un eficaz "manitas" que arregla persianas, cisternas de baño, cerraduras, averías de electricidad y de teléfonos y móviles, tanto propios como de los ajenos que le solicitamos ayuda. Una suerte tener en casa al "rey del bricolaje".

Sabe sacar tiempo para la lectura, la fotografía y los Videos, sin que ello le impida desatender, con la ayuda de su hijo Julito (que es tan amante de los animales como su padre) a las numerosas especies que les acompañan: perros, gatos, gallinas, faisanes, codornices, canarios, periquitos y hasta saurios (una serpiente y un lagarto). Su Chalet de Pozuelo, autentico Zoo, la noche del 31 de Diciembre se transforma en cálido centro de acogida familiar, para que padres, hijos, y nietos compartan unidos el tránsito al Nuevo Año, y se atraganten con alborozo la gestión de las tradicionales Uvas. Una hermosa costumbre familiar que se repite todos los años.

Julio nunca ha sido seguidor de los deportes, que no los practica, pero sí muestra empeño en presenciarlos. Todo lo más que hace de ejercicio físico, son tranquilos paseos acompañado de su mujer y los perros. Excepcionalmente, su hijo le arrastra a madrugar los Domingos y vísperas de guardar, para que sus padres le vean como juega al fútbol en el equipo de su Colegio. Un tirano de criatura.

Recuerda, sin nostalgia, que usó, poco, la bicicleta que le regalamos. Siempre ha preferido utilizar vehículos que lo lleven a uno (coches y motos), que los que uno debe llevar (la bicicleta, y el triciclo en su tierna niñez).

El arte de conducir un coche lo explicitó claramente en Agosto del 2012. Veraneando en el precioso pueblo de Cambados, tuvo un grave y doloroso episodio abdominal: una oclusión intestinal, a la que los Médicos de allí la dieron dos opciones: o ingresar urgentemente en un Hospital De Vigo, o efectuar, con igual urgencia, un traslado a Madrid en una Ambulancia. Julio pensó que tenía fuerzas para conducir el coche hasta Madrid y, pese a los dolores, lo consiguió recorriendo de un tirón los 600 kilómetros de trayecto. Llegó al Sanatorio y a la puerta le estaba esperando su gran amigo y excelente Cirujano, el Dr. **Carlos Durán** -que se había desplazado a Madrid desde Valladolid, donde veraneaba-, quien confirmó la gravedad del abdomen agudo. En el Quirófano, la laparotomía ratificó el diagnóstico y se aclaró el origen de la oclusión: una retorcida espina de pescado que había perforado la pared intestinal. Carlos Durán, con sus hábiles manos le salvó la vida. Julio, con su arrojo y valentía de conductor, se autotransportó, retorciéndose de dolor pero haciendo posible llegar a tiempo para ser operado. Para todos, Julio Cruz fue un valiente. Para su padre, un valiente insensato. A lo mejor es que la "suerte de nacer de pie", funcionó.

En 1995 inició una nueva vida familiar al casarse con **Belén García**, una guapa y estupenda mujer, de arrolladora simpatía, que le transmitió juventud y serenidad, valores que se complementan y refuerzan. La juventud le ha dado un soplo fresco de vitalidad, y la serenidad, sensatez; un punto de apoyo de reflexión, que atempera su carácter impulsivo.

También le ha dado dos magníficos hijos: Miriam, una soñadora y romántica niña de 19 años, y Julito, un fornido mocetón de 15, que ha heredado el azul de los ojos de su abuela Pili, y el corazón blanco del Real Madrid, de su viejo abuelo paterno.

Desconozco el "por qué" de mi hijo Julio (como otros "por qué", que también ignoro), de dejarse crecer abundante bigote y barba cana, lo que le hace aparentar mucha más edad. Si algún día se rasurara, se quitaría



de encima 8-10 años y yo me sentiría un padre más joven. Pero le gusta su pilosidad facial, y no ha nacido barbero que se la afeite. Mi hijo Julio es hoy un "joven viejo" ¿Le convencerá algún día su mujer, de que tiene que cambiar de "rol" ?.

Para su madre y para mí ha sido un buen hijo y, como tal, no tenemos reproches que hacerle. Solicito siempre en la ayuda y compañía de los momentos más o menos difíciles de la vida, ha ejercido siempre de hijo mayor y responsable.

De nosotros ha aprendido a ser un buen padre -quizá más transigente con sus hijos, que lo fuimos nosotros con él- y bien quisiéramos que lo siga siendo y confirme esa bondad, como abuelo. Es un deseo que un viejo sabio quizá lo escribiera para él: "Hijo fuiste, padre serás. Cual lo hiciste, contigo lo harán"

Nosotros recogemos hoy lo que ayer sembramos y, ciertamente, no nos podemos quejar de la cosecha.

Cruz González, Juan – (Agosto. 1.957)

Tras la llegada de Luis Javier, el segundo de los hijos varones, pensábamos, con absurda lógica, que el tercero que venía en camino, sería una esperada niña; y lo hacíamos en función de un mentiroso cálculo de probabilidades, que nos falló, porque en aquella época, al no disponer de tecnología biogenética y ecográfica apropiada, acertar con el sexo intraútero del feto era hartamente difícil. Mentees cándidas e iletradas, trataban de predecir el sexo aún desconocido, a través de refranes y otros dichos populares; algunos de los cuales merecen ser recordados aquí:

*- Según San Bernardino de Siena había en su época una creencia que sostenía que "si no se expulsaban las moscas del recinto do estaba la parturienta, ésta pariría una hembra".

*- "si el calostro se adhiriese a cualquier objeto en que se depositase, ello anunciaría varón".

*- "si las arrugas de la frente de la parturienta no son paralelas, esta anomalía geométrica, indicaría la existencia de una niña".

*- (una firme creencia onubense):" si la forma del vientre de la madre es redondeada anuncia un varón; si es ovalada: hembra".

*-<"Si la preñada no tiene paño en la cara (cloasma),el feto será una niña. El refrán lo dice:"cara de reina, cara de hembra">

*- "si las contracciones uterinas en el parto se reflejan en la zona lumbar, el mal llamado "dolor de riñones", anuncian un varón ("de los riñones salen los varones")

*- Según Plinio y Aristóteles los embarazos prolongados de mas de 9 meses, se producen porque el feto es hembra. El refrán lo corrobora:"preñez larga y parir hija"

*- (creencia astronómica, de origen cacereño):" si al iniciarse el parto, la Luna está en cuarto creciente, tendremos varón". Otro refrán desdice a los extremeños: "La Luna es una embustera, y será lo que Dios quiera."

Pasados casi 60 años del nacimiento de Juan y, en mirada retrospectiva, no tengo ninguna seguridad de que las predicciones comentadas, aplicadas a mi mujer, nos hubieran sacados de dudas. Lo cierto es que, hasta que el niño nació, no nos percatamos de su varonía. A mi padre, que estaba a la sazón en Bilbao, le comuniqué la buena nueva con un lacónico telegrama, en clave cinematográfica de Orson Welles: "Acaba de nacer el tercer hombre".

Independientemente del orden de nacimiento en el seno familiar, todo hijo forma parte del núcleo principal sociológico de la familia. Es el primer y directo eslabón de la cadena de descendencia de los padres, que se continúa con los hijos de los hijos (nietos) y sucesivos descendientes, en los que incide el factor genético con sello de herencia biológica. Por ello Juan, "el tercer hombre", tiene la misma importancia biológica que sus dos hermanos mayores, y que sus dos hermanas menores.

Hizo el Bachillerato en los Calasancios, como sus hermanos Julio y Luis, y al terminarlo se planteó comenzar la Carrera de Arquitectura, pero un serio accidente de ciclomotor frenó sus aspiraciones y tuvo que optar por su segunda vocación universitaria, la Psicología, que ahora es la primera, y su razón de ser profesional.

Dentro de esta ciencia del saber mental, eligió la faceta Clínica, desde que le pude introducir para una mejor formación, en el Servicio de Psiquiatría y Psicología de mi Hospital de la Cruz Roja, que dirigía mi buen amigo el **Doctor Esteban Acosta**. Fue su primer trampolín hacia otras piscinas profesionales.

Desde muy joven siempre ha tenido una gran personalidad y un acendrado sentido de independencia, rechazando ser tutelado por ningún tipo de Institución, que le imponga normas de conducta y asistenciales, ajenas a las propias. Por ello ha renunciado a puestos de trabajo fijos más cómodos y con remuneración garantizada, pero rutinarios. En una palabra,

ha optado por ser "cabeza de ratón", en vez de "cola de león".

En sus tareas de divulgación, se autodefine como Comunicador. Y de ello ejerce en Simposios, Reuniones, Conferencias y Charlas, en las que tiene la habilidad de empatizar pronto con el público, al que va introduciendo en la dinámica de su discurso haciéndole coprotagonista del mismo, lo cual integra al conferenciante con el auditorio, convirtiendo el acto en una simpática Reunión de exposición, preguntas y respuestas.

También es cierto que, como buen Psicólogo, sabe adentrarse en la mente de los demás, pero también sabe impedir que nadie lo haga en la suya con lo que se blindaba astutamente del entorno. Yo llamaría a esta técnica "secretismo mental de autoprotección".

En el Colegio Oficial de Psicólogos de Madrid, ha sido Coordinador y miembro fundador del Grupo de Trabajo en enfermedades neurodegenerativas (Parkinson, Esclerosis múltiple, E.L.A. y Alzheimer), en las que es un experto en el apoyo psicológico a las mismas. De hecho, ha colaborado activamente en el Libro "Guía de apoyo psicológico para Enfermedades raras", editado en Mayo del 2009 por FEDER (la Federación española de Enfermedades Raras), y está finalizando un Libro de divulgación en el que el Cerebro es el eje central.

Entre sus trabajos sobre Psicología Clínica, merece destacarse el que lleva por título: "Los abusos sexuales en la infancia y su repercusión psicológica en la edad adulta", importante estudio personal sobre esta grave contingencia, que ha servido y sigue sirviendo como referente para los estudiosos en el tema.

Colabora altruistamente en el madrileño Centro DATO, de atención integral de personas con discapacidad física gravemente afectadas, y en LA CASA ENCENDIDA, de la Fundación Obra Social y Monte de Piedad de Madrid, en donde imparte desde el 2002, Cursos de divulgación y asesoramiento, dentro del Área de Solidaridad y Educación.

Dentro de sus actividades profesionales propias, merece comentarse un Método de tratamiento psicoterápico ideado por él, avalado y apoyado por la Universidad Europea de Madrid, que recibe el nombre de "Terapia de la Naturaleza", y consiste en un psicoentrenamiento en el hermoso marco de la Naturaleza, en el que aplica sus conocimientos psicológicos terapéuticos a algunos de sus pacientes. En vez de, en su Gabinete de Consulta y el diván psicoanalítico, en la propia Naturaleza, de forma peripatética; es decir, caminando por las frondas de la madrileña Casa de Campo, mientras va escarbando y limpiando el cerebro de sus pacientes, con el sosiego y la paz que propicia tan singular escenario. Bien es cierto que no todos los pacientes reúnen las condiciones para ser tratados con este tipo de psicoterapia, pero, los que sí las reúnen y aceptan sin la más mínima influencia coactiva ser tratados con esta modalidad psicoterapéutica, me consta que terminan encantados con este tipo innovador de terapia y sus positivos y benéficos resultados.

Juan, cuando tuvo un mínimo y responsable status económico para formar una familia, transformó a su novia, M^a Eugenia de Molina (Geni, para los íntimos) en su esposa, ante Dios y ante los hombres. Geni es una excelente mujer, hija de un alto tomando militar, que siguió la condición paterna como funcionaria administrativa en el Ejército de Tierra, donde trabaja desde hace más de 25 años, sintiendo por la MILICIA especial adhesión y afecto.

Es persona seria y educada, con una buena cualidad: el sentido común y la sensatez, que emplea abundante, para mejor comportarse en la vida y como ayuda al marido, aplicándolo a las decisiones importantes que pueda adoptar el matrimonio.

Esta filial pareja, con los años, se convirtió en un serio núcleo de Familia numerosa, con la llegada de cuatro hijos, que nacieron ayudados por las emocionadas manos del abuelo paterno, como el resto de los "hijos de otros hijos": **Fátima, Roberto, Rocío y Laura**, son sus nombres. Todos quieren a los abuelos, y éstos les corresponden con similar cariño.

Aunque tenemos las naturales discrepancias convivenciales con Juan-tan frecuentes en todas las familias-, hemos de reconocer, como padres, que es un magnífico hijo; que se desvive con nosotros, prestándonos su valiosa ayuda en todo momento, y velando siempre porque no nos falte nada.

Decía el Clásico que "quien tiene hijos al lado, no morirá olvidado". Nosotros los tenemos y esperamos irnos de este mundo rodeado de ellos, encargándose de prepararnos un "adiós", con más recuerdo que olvido.

Cruz y Martín, Angel.- (Madrid. 1895/Madrid. 1993)

Venerable y venerada figura, que trasciende su propia biografía para entrar en la mía con arrolladora fuerza, iluminando la apagada evocación del lejano pasado, hasta el punto de considerarle como la persona que dejó más importante huella en mi vida. Todas las alabanzas que suscitan su recuerdo, no son las típicas y tópicas que un hijo puede lanzar a su padre, sino las que obedecen a la más estricta verdad, y que yo, como notario excepcional de convivencia familiar durante más de 60 años, puedo constatar con legítimo orgullo.

Al cabo de 23 años de su fallecimiento sigo viendo en él, no solo al progenitor biológico, sino al bondadoso protector de

sus cachorros sin madre, ejerciendo con ellos la impagable y ambivalente función, al mismo tiempo, de padre y madre. Veo al hombre modesto, honesto, e íntegro; al mentor, al educador; al hombre que aceptó y cumplió, con seriedad responsable, una joven viudedad. Por ello, al hablar de mi padre, entiendo que debo hacerlo con la boca limpia y el corazón entregado. Y, si es posible, de rodillas, con el respeto y devoción con que un bien nacido debe postrarse ante un padre excepcional.

Afirmaba Schiller que "no es la carne ni la sangre, sino el corazón, lo que nos hace sentirnos, padres a los padres, e hijos a los hijos"; sentencia que, en nuestro caso, reafirmaba el entrañable nexo de unión entre un padre y sus dos vástagos. Yo me permitiría apostillar, que lo difícil no es ser padre, sino ejercer como tal, y Angel Cruz ejerció, con mi hermana y conmigo, cómo un verdadero "Angel" custodio, al par que comprometido padre.

A su condición de progenitor responsable, unió la de compañero ("compartir" en la deriva latina), compartiendo con sus hijos las tristezas y alegrías de la vida, como propias y conjuntas de los tres. Si enfermábamos, él enfermaba; si nos curábamos, él también sanaba. Cuando me Licencié en Medicina (1951), él se licenció, sin pasar por la Facultad, y cuando me Doctoré (1962), él se sintió Doctor, sin serlo. También es cierto que, cuando ganaba una Oposición, él también la conseguía, y cuando no la llegaba a obtener, asumía el fracaso como propio. Se producía un mimetismo especial en logros y derrotas.

Pilar, tras casarnos (Mayo 1953), compartió con él, el cariño sincero de un nuevo padre, potenciando el que a ella le faltaba por su orfandad. Si mi padre quería -y mucho- a mi hermana, ese mismo cariño lo transfería a su nueva hija. Ciertamente es que Pilar, desde el primer momento, le correspondía de igual forma. Para mí, un gozoso intercambio de afectos, que me satisfacía y llenaba de emoción. La palabra "suegro" no existía para ella, en cambio se le llenaba la boca de amor al referirse a él como "padre", ante otras personas. Jamás la oí llamarle "papá" directamente; posiblemente por una recia timidez congénita, y posiblemente también, más por respeto biológico, que no se le permitía, que por respeto filial, que ese sí se lo dictaba su corazón. Cuando mi padre falleció, todo el mundo me consolaba, excepto mi mujer, para la que no había consuelo alguno y a la que todos tuvimos que arropar emocionalmente.

Volviendo al recuerdo de mi padre, me surgen con fuerza dos facetas o virtudes que adornaron su figura: el **Trabajo** y el **Amor**.

Conoció en sus propias carnes la dureza del trabajo, ya que, con tan solo 13 años de edad, al morir su progenitor, se tuvo que erigir en el pequeño Jefe de una gran familia formada por una joven madre y sus seis pequeños hijos. Con 13 años le cupo el trágico deber, como representante de aquella familia, de acompañar el cadáver del padre (sentado junto al cochero de la Carroza fúnebre tirada por un caballo), para darle sepultura en el Cementerio de la Almudena.

Aquella misma noche, familiares y amigos dieron circunstancial cobijo en sus casas, a la madre y sus pequeñuelos. Y al siguiente día, un santo varón, **Federico García López**, íntimo amigo del fallecido (a quien yo conocí personalmente y tuve la fortuna de codearme con él durante bastantes años, para seguir agradeciéndole el gesto de amparo hacia "Angelito", como así le llamaba), le proporcionó un modestísimo puesto de trabajo en su Oficina, el de chico de los recados y botones". Se trataba de una importante Empresa Minero-Metalúrgica, denominada "Los Guindos", con Minas en Jaén de plomo y plata, y Fundición en Málaga. Una Empresa que fue salvadora en las primeras necesidades familiares, y a la que, con esforzado trabajo y estudio, mi padre la sirvió durante más de 50 años, escalando sucesivos puestos de responsabilidad y gestión, desde Apoderado, Director General Administrativo, hasta llegar a ser nombrado Consejero Secretario de la misma. Trayectoria ésta que le llevó a obtener el máximo galardón que el Estado concede a un trabajador: la Medalla de Oro al Mérito en el Trabajo.

La otra faceta a comentar es la del **Amor**, en el más global sentido de la palabra: Amor de un tierno niño, con obligada función "paternal", a su madre y a sus pequeños hermanos. Amor a sus Superiores y a sus Subalternos. Amor al prójimo necesitado, a través de la benemérita "Conferencia de San Vicente de Paul (quitándose descanso en las mañanas dominicales para visitar y repartir a los necesitados de los suburbios cercanos, alimentos y asistencia económica). Y Amor sublime a sus dos hijos, queriéndoles y amparándoles en todo momento.

No hay que olvidar que mi buen padre enviudó a los 50 años de edad, un periodo de pujante madurez vital, en el que, lógicamente, pudiera haber rehecho su vida con otra mujer, que le ayudara a tutelar el crecimiento y formación a los cuasi adolescentes hijos (mi hermana tenía 14 años y yo, 3 más que ella). No lo quiso ni lo deseó hacer, dedicándose a convertirse en "padre" y "madre" a la vez de nosotros, cuidándonos con total dedicación mientras dependimos de él, y, conviviendo, posteriormente, con nosotros y los nietos, hasta su muerte a los 97 años. Nunca la palabra Amor tuvo tanta significación en el contexto familiar.

Pero el Amor descrito tuvo un paralelismo con el que profesó a mi madre, aunque éste con mayor intensidad. Ella nació para él, y él, para ser totalmente de ella. Fue su compañera ideal (véase el texto referido a Julia Hermida) y la fuerza motriz que le ayudó a sostenerse en los momentos difíciles, aportándole siempre su sereno consejo y necesario apoyo.

En el solemne acto que el "Centro de Instrucción Comercial e Industrial (prestigiosa Institución de Enseñanza en la que mi padre se formó culturalmente y como persona, y en el que uno de sus más preclaros alumnos fue el **Dr. Jiménez Díaz**, que allí estudió el Bachillerato), celebró en su honor (Diciembre 1968), al imponerle la Medalla de oro de la Institución, mi padre, dentro del Discurso de agradecimiento a tan importante concesión, pronunció un sentido y público recuerdo, que no me atrevo a dejar en el olvido: <<"Permitidme que concluya estas palabras, dedicándoselas al Bien que perdí hace veintidós años y que tengo tan presente como entonces. Al mejor de los muchos premios que Dios me ha otorgado. A la que fue sostén de mis desfallecimientos; ternura que suavizó mis asperezas; fuerte impulso en mis desmayos y freno potente en mis arrebatos. La que fue luz viva en mis muchos momentos de ceguera, y que, al asociar su memoria a éste, para mí, tan sentido homenaje, pudiera decir con el poeta :

«< Cuando miro al que sufre como hermano;
cuando ayudo a los tristes con su Cruz;
cuando parto mi pan con los que imploran;
eres tú quien me inspira, solo tú.
Pobres a quienes haya socorrido;
almas oscuras a las que diera luz;
no me lo agradezcáis, que yo no he sido.
¡Fuiste tú, mujer mía, fuiste tú!." >>

Ángel Cruz y Martín fue un gran Periodista, profesión a la que prestó devoción y Amor también. Se inclinó hacia la especialidad deportiva, llegando a ser Redactor-Jefe de Deportes del popular Diario nocturno "La Voz"; Jefe de la Sección Deportiva del Semanario "Crónica"; y colaborador de diferentes publicaciones de Prensa como "El Sol", "Informaciones", "Marca", "Madrid", etc. La ponderación de sus Críticas, le hizo merecer el mayor respeto de sus compañeros, que le auparon a la honrosa distinción de ser el "Decano de los Periodistas de la Asociación de la Prensa de Madrid".

Mi padre, que fue un Médico frustrado por los zarpazos que le dio la vida al impedirle afrontar Estudios Superiores por la penuria económica, condensó en mí toda su admiración por la Medicina, y bien que me ayudó a ser Médico. Con su inteligencia y ansias de trabajo, hubiera podido ser un fabuloso galeno.

A la sombra de mi abuelo **Gaspar**, Profesor de Escultura Anatómica de la Facultad de Medicina de San Carlos, conoció, muy de niño, a figuras tan señeras como **Ramón y Cajal**, **Tello**, **Julian Calleja**, **Federico Olóriz**, **Alonso Sañudo**, **Alejandro San Martín**, **Florencio de Castro**, y otros tantos componentes de aquel glorioso Claustro, en el que mi abuelo se integraba. Merece recogerse la simpática anécdota que, sobre la amable humanidad de Cajal, refiero en el recuerdo biográfico que dedico en este libro a Don Santiago, con mi padre de pequeño protagonista.

En su juventud y posjuventud, mi padre se mostró como un republicanote confeso, al igual que el numeroso grupo de amigos que tenía. También como un firme descreído, aunque respetuoso con las convicciones de los demás. Pero los horrores que vio y padeció en el transcurso de la Guerra Civil (los "suyos", le confundieron con un miembro de la Gestapo, ya que los altos mandatarios de su Empresa quizá sí lo fueran, y le condenaron a muerte. También es cierto que sus amigos republicanos "de peso" ejercieron como tales y pudieron evitar el fusilamiento), cambiaron sus principios: pasó a ser un convencido Liberal y un férvido creyente; más seguidor de Cristo y de San Pablo, que de Azaña o Largo Caballero. En una palabra, había nacido un Conservador y un ejemplar Católico practicante; mutación en la que le acompañaron también algunos de sus antiguos amigos y correligionarios de juventud.

Presintió su final y, como buen cristiano, se preparó para el mismo, recibiendo con unción los Últimos Sacramentos, y dictando finales voluntades de caridad, y donaciones económicas, expresadas en un largo listado de pequeños óbolos que, personalmente, cumplimenté conforme a sus deseos.

En los momentos previos a su muerte, surgieron dos emotivas anécdotas, que quiero acompañen en esta publicación la memoria de nuestro inolvidable padre. La primera ocurrió pocas horas antes del fallecimiento, en la habitación 318 de la madrileña Clínica de Loreto, en la que, a través del amplio ventanal que daba a la Avenida de Reina Victoria, mi agónico padre, quizá hubiera podido recordar los paseos que daba por aquella populosa Avenida acompañándose de su recio bastón y de Zara, la perra dálmata que no le abandonaba en sus salidas. Aprovechando un momento en que me quedé a solas con él (siempre estaba acompañado por hijos y nietos, ciertamente no se fue en soledad), me senté a su lado en el borde de la cama, apreté su mano, me acerqué a su oído y le dije en voz queda lo que, en ese momento, debía decirle: "Papá te hemos querido mucho y siempre te hemos respetado. Has sido el mejor de los padres. Nunca te

olvidaremos". Y mientras besaba su sarmentosa y querida mano, esperé una respuesta imposible; imposible porque ya hacía días que no podía hablar... pero me contestó con un gesto de agradecido amor paternal de sus apagados ojos, con dos grandes lagrimones, que me lo dijeron todo.

El otro suceso anecdótico ocurrió en el mismo momento del tránsito final, rodeado respetuosamente por todos. Su pulso y respiración, prácticamente habían desaparecido, anunciando el inminente final. Algún suave estertor, y poco más de un mínimo signo vital. Entonces, mi hijo Juan, su nieto, le apretó el brazo, sin soltarlo y, con serena madurez, que no correspondía a su joven edad, rompió el silencio de la despedida con voz alta y firme: "¡Adiós abuelo!, buen viaje. La abuela Julia te está esperando". Palabras importantes que yo quiero pensar que las pudo oír, y así emprender el postrer viaje con más fuerza e ilusión.

Finalizo este trascendental recuerdo de mi anciano padre, con los mismos versos que él hizo suyos, cuando años antes, el Ministro le impuso la Medalla al Mérito en el Trabajo, y que interpretó como apostilla final al logro de una dilatada vida, en forma de supremo deseo:

*" Un hogar en que vivir.
Un mantel con blanco pan.
Buenos libros que leer,
hijos a quienes besar,
y nietos a quien querer.
Un Cristo a quien rezar,
y en su presencia, después,
un Cielo que contemplar."*

Padre, tu deseo se cumplió. Lo conseguiste.

Cuenca Prado, Luis Alberto de (1950):

Nace en Madrid, en las postrimerías del año 1950. Un hombre culto en el más amplio sentido de la palabra: Filólogo, Escritor, Poeta, Ensayista, Columnista, Crítico y Editor literario, e Investigador cultural.

Estudia el Bachillerato en el madrileño Colegio del Pilar, e inicia, a su terminación, la Carrera de Derecho, que abandona en el 2º Curso para iniciar la de Filología Clásica, que la finaliza en 1973 con Premio Extraordinario, igual calificación que la que obtiene en el Doctorado, en 1976.

Actualmente es Miembro Numerario de la Academia de la Historia y Correspondiente de la Academia de las Buenas letras de Granada.

Nieto de un General, e hijo de un Abogado, los genes luchan porque Luis Alberto tienda hacia las Armas o Las Leyes; empresa imposible, puesto que la otra "genética", la vocacional, le empuja al mundo de las Letras, como Escritor y Poeta, fundamentalmente.

Por su amplio bagaje cultural y de Gestión es nombrado Director de la Biblioteca Nacional y, en un escarceo de cuatro años con la Política, la Ministra de Cultura, **Pilar del Castillo**, le hace su Secretario de Estado.

Respecto a estos dos altos destinos, quiero recordar mi contacto con ellos. En abril de 1998, acudí a su Despacho de la Biblioteca Nacional, para entregarle una publicación que me consta le interesaba conocer por su relación con todo lo poemático: "Poesía en las etapas biológicas de la Mujer". Tras penetrar en el mismo, se me antojaba que lo hacía en el Olimpo del Libro; con olor a tinta de los millones de volúmenes que albergaba y el polvo noble de sus páginas. Frente a mí tenía a Luis Alberto de Cuenca, el dios pagano de lo bibliográfico. Ser el "dios del Libro", parecíame ser un apodo que no le desagradaba...

En el 2003, siendo "viceministro" de Cultura, fui a verle al Ministerio del mismo nombre, en la Plaza del Rey, (al lado del Circo Price, donde los madrileños, chicos y grandes, aprendimos a culturizarnos con la risa en los años 60), a entregarle el Proyecto de un ambicioso Ciclo de Conferencias sobre "Historia de la Medicina y Humanismo Médico". Curso que organicé en el Centro Cultural de la Villa de Madrid, patrocinado por la Concejalía de Cultura del Ayuntamiento y la Sociedad Española de Médicos Escritores, en el que la experta y eficaz mano de su Directora, mi buena amiga Teresa Moreno, condujo a buen puerto. Parecíame que un "viceministro" de Cultura debiera tener conocimiento de este singular evento, al que invité a su Inauguración. De Cuenca me atendió con su clásica corrección y me recordó la amistosa relación que tenía con la competente Directora **Teresa Moreno**. Me prometió que si su Agenda se lo permitía, nos acompañaría en

el acto inaugural. La Agenda, como a casi todas las personas importantes, le fue esquivada ese día, y no pudimos disfrutar de su compañía, aunque le fué informado de la marcha del Ciclo y le hice llegar el texto de algunas de las más relevantes Conferencias.

Antes de marcharme de la Reunión le pregunté, con cierto atrevimiento, “cuándo le iban a nombrar Ministro de Cultura, que era el Cargo que le correspondía”. Sonriente me contestó: “A mí lo que me importa es la CULTURA, con mayúscula, no el ser Ministro”. Comprendí que estaba hablando, más que con un Político, con un auténtico Intelectual.

Publicista incansable, tiene en su haber 15 libros de Poesía. El primero, se publicó en 1971, con el título “Los retratos”, y el último, en 2015: “Los caminos de la Literatura”.

En el campo de la Narrativa constatamos “Héroes de papel” (1990), y “Fragmentos de novela” (1996), y entre sus traducciones: “Calímaco-epigramas” (1974), y “El tiempo y los Conways” (2012), de un gran autor: J.B. Priestley.

Me considero un impenitente seguidor suyo con la lectura de sus Críticas y Traducciones de Libros, en el prestigioso Semanal “ABC Cultural”.

El pasado año (septiembre 2015), le conceden el “Premio Nacional de Poesía” por un excelente Libro: “Cuadernos de verano”, que, en propias palabras lo define como "el Libro que escribe los veranos cuando estoy de vacaciones con mi mujer, tranquilo, relajado; entonces pongo en orden todas las ideas poéticas que se me ocurren a lo largo del año. En este Cuaderno se integran los poemas escritos en los veranos del 2009 al 2012”.

Creo que como terapia de buen gusto, merecen ser recogidos algunos versos de este “Cuaderno”, bajo el título "Amor indestructible":

*“No es tan débil tu amor como parece.
Se resquebraja a veces, se cuarteja,
pero nunca se rompe. Es un amor sorpresa,
virtual, una apariencia, un espejismo,
un embeleso, una ilusión. El sueño
de una sombra, un delirio, una quimera.
Pero resiste la presión del odio,
y perdona y olvida, como olvida
y perdona a la noche la mañana”*

En estas páginas de abundantes recuerdos, los versos de Luis Alberto de Cuenca son “su recuerdo”, con lo que nos obliga a los demás, a recordarle a él.

Delgado, Teodoro (1907–1975):

Pintor de raza, sin mentiras que fue figura relevante del Arte pictórico en la época que le tocó vivir y trabajar. Nace en los albores del s.XX, en el pueblito toledano de Campillo de la Jara.

De familia modesta, se traslada a Madrid, con ella, a la edad de once años, entrando a trabajar como meritorio en el oficio de pequeño Camarero, en un céntrico y bohemio café, en donde se reunían pintores de la talla de Bagaría, Enrique Ochoa, Rafael de Penagos y Pérez Duría. Todos acogen con simpatía al muchacho, que ya les había confesado su amor por la pintura, y que “quería llegar a ser como ellos”. Duría le adopta como ayudante, y le lleva a dibujar en el “Casón del Buen Retiro”, lugar de encuentro de jóvenes aficionados a la pintura que preparaban su ingreso en la Escuela de Bellas Artes de San Fernando; Institución en la que, posteriormente, ingresaría y comenzaría su formación artística, hasta terminarla.

Tras finalizar el Servicio militar, se traslada a París y a Buenos Aires en busca de nuevas corrientes, y allí realiza sus primeras Exposiciones de “afiches” con notorio éxito. De vuelta a Madrid, obtiene cuatro Primeros Premios, en años consecutivos, de Carteles realizados para la Feria de San Isidro, convirtiéndose en reconocido “cartelista”.

El año 1950 marca una importante evolución en su carrera artística, exponiendo Obra en Suiza y Venezuela, y tomando la decisión de abandonar la ilustración cartelista para dedicarse totalmente a la Pintura al Óleo, modalidad en la que ya sobresale por su depurada técnica y elegancia, autodefiniéndose como pintor realista y conservador.

Hasta aquí hemos hablado del Dibujante y Pintor y no del Artista, que empieza a ejercer como Abuelo. En cada parto de un nieto deja los pinceles, y allí, a la puerta del paritorio, expresa otro tipo de pintura, que muestra a un señor serio, preocupado, hasta que la Comadrona le anuncia la mejor noticia: “El Doctor ha dicho que todo ha ido muy bien, y que,

tanto la madre como el recién nacido, están perfectamente”. El mejor Cuadro que hubiera podido imaginar.

En alguna de sus Exposiciones adquirí una Obra, no para regalársela a otra persona, sino para regalármela a mí mismo.

Cada nieto que le traje a este mundo, tiene una fecha en el Registro Civil, y otra en la pinacoteca de mi casa, unida a un precioso óleo o dibujo, con lo que me mostraba generosamente una emotiva gratitud envuelta en una exquisita Obra de Arte; como es el bello retrato de mi mujer en su plena juventud, que durante años ha presidido el Despacho de mi Consulta, como testimonio de la belleza femenina. Teodoro pintó un hermoso Cuadro, pero también pintó un retazo de mi particular Historia.

En cierta ocasión me dijo: “Los artistas somos como las patatas: damos el fruto debajo de la tierra. Conserve mis Cuadros, porque cuando muera tendrán mucho más valor”. Ignoro si tenía o no razón Teodoro, porque nunca nos hemos planteado desprendernos de su Obra. Pero lo que sí es cierto es que al, paso de los años, su pintura ha rejuvenecido, y la pintura que no envejece, es porque sigue teniendo valor y Vida; la que le dio hace 40 años Teodoro Delgado.



A.M.A., elegida la Aseguradora de Responsabilidad Civil Profesional del Año

Raquel Murillo, Directora General Adjunta de A.M.A., ha recibido el Premio que concede ConSalud por los 25 años ininterrumpidos asegurando a los profesionales de la Sanidad

A.M.A. trabaja “innovando cada día” con el único objetivo de que el colectivo sanitario pueda desarrollar su trabajo con “tranquilidad, eficiencia y garantías”

Madrid. 7-05-19

A.M.A., la Mutua de los Profesionales Sanitarios, ha sido galardonada con el Premio ConSalud.es 2019 a la Aseguradora de Responsabilidad Civil Profesional del Año otorgado por la redacción del diario ConSalud que, con estos galardones, premia las iniciativas y personalidades que a lo largo del año han destacado por su contribución al sector de la Sanidad.

Para la concesión de la distinción se ha tenido en cuenta la trayectoria de A.M.A. como compañía aseguradora líder en Responsabilidad Civil Profesional por sus 25 años ininterrumpidos asegurando a los profesionales de la Sanidad.

La Directora General Adjunta de A.M.A. y Directora de Responsabilidad Civil Profesional, Raquel Murillo, ha sido la encargada de recoger el Premio, en un acto celebrado en la Casa de América, bajo la presidencia del Consejero de Sanidad de la Comunidad de Madrid, Enrique Ruiz Escudero, y al que asistieron, entre otros, el ex presidente Ángel Garrido y numerosos destacados representantes del sector sanitario.

Por parte de A.M.A. acudió también el Consejero Delegado y Secretario General, Francisco Herrera.

Durante su intervención, Raquel Murillo mostró su satisfacción por el galardón, que supone un reconocimiento al esfuerzo de los profesionales de A.M.A. que trabajan “innovando cada día” con el único objetivo de que el colectivo sanitario pueda desarrollar su trabajo con “tranquilidad, eficiencia y garantías”.

Murillo destacó la contribución de la Mutua en la atenuación de la llamada “medicina defensiva”, lo cual representa un ahorro para el sistema de Salud al evitar realizar pruebas innecesarias, al tiempo que posibilita una mejor forma de ejercer la Medicina, como, según dijo, han puesto de manifiesto los propios mutualistas, los profesionales sanitarios.

“Es una satisfacción -continuó- haber podido estar durante tantos años de manera ininterrumpida dando apoyo a los sanitarios a través de un seguro tan importante como es el profesional”, lo que sólo se consigue “con esfuerzo, experiencia y profesionalidad”.

A estas labores se dedica A.M.A. desde hace ya 25 años con jornadas de “mucho trabajo”, que se ven recompensadas con el premio concedido.



NOTA DE PRENSA A.M.A.



Actualización

EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Dr. Santiago Palacios



**Disponible el PDF por solo 10€
mpazle@seleneeditorial.com**

**editorial
SELENE**

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 posmenopáusic 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 posmenopáusic 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 ASCUS o 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), período 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 (TBG), 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 TBG. 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:** Embarazo: 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)	Incidencia 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)	Incidencia 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)	Incidencia 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 (adeps 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:** Blíster 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