

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

# TOKO-GINECOLOGÍA

# PRÁCTICA

Marzo-Abril 2023

Año MMXXIII

789

## ARTÍCULO ORIGINAL

**Citomegalovirus congénito: factores epidemiológicos maternos en un hospital terciario. Estudio de cohortes retrospectivo**

*Belloc Boira E, Colomé Romero N, Salinas Badía A, Artal López N, Pascual Mancho J*

**Estudio clínico acerca de la eficacia del uso del suplemento alimentario Densifort en la mejoría de los síntomas de la menopausia**

*Palacios S, Ramirez M, Villa P, Lilue M*

**Factores predictores de riesgo obstetrico en gestantes con síndrome antifosfolípido y lupus eritematoso sistémico**

*Belloc Boira E, Benito Recio V, Cortés Costa M, Beltrán Murillo E, De Bonrosto Torralba C*

## REVISIÓN DE CONJUNTO

**Sarcomas de mama, una entidad infrecuente. Revisión bibliográfica a propósito de los casos en nuestro centro**

*Pando Ruiz B, Gonzalo García I, Alonso Gutiérrez T*

## CASO CLÍNICO

**Tumor anexial de probable origen wolffiano. Diagnóstico, manejo quirúrgico y complicaciones postquirúrgicas**

*García Sos JM, Vizcaíno Agote E, Ramiro Arcediano Elía, Escribano Tórtola JJ*

**Endometriosis en hernia umbilical**

*López-Olmos J, Navarro P*

## INFORMACIÓN TERAPEÚTICA

**Vitamina D, implicación en preconcepción y embarazo. ¿Qué hay nuevo?**

*Palacios S*

## TRIBUNA HUMANÍSTICA

**La obstetricia y ginecología de fenicios, griegos y romanos en la península ibérica**

*Bajo Arenas JM*





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.

**editorial**  
**SELENE**

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:**  
Calle Jérez, 21  
28231 Las Rozas  
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€

**Correo electrónico:**  
[mpazle@tokoginecologiapractica.com](mailto:mpazle@tokoginecologiapractica.com)

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

**Periodicidad:**  
6 números al año

**ISSNO:** 0040-8867

**Disponible en Internet:**  
[www.tokoginepractica.com](http://www.tokoginepractica.com)

**DEPÓSITO LEGAL:** M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

# TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

**DIRECTOR HONORÍFICO**

Cruz y Hermida, J

**DIRECTOR**

Bajo Arenas, J.M

**DIRECTOR CIENTÍFICO**

Huertas Fernández, M.A

**EDITORES**

Palacios Gil-Antuñano, S  
Mendoza Ladrón de Guevara, N

**SECRETARIOS DE REDACCIÓN**

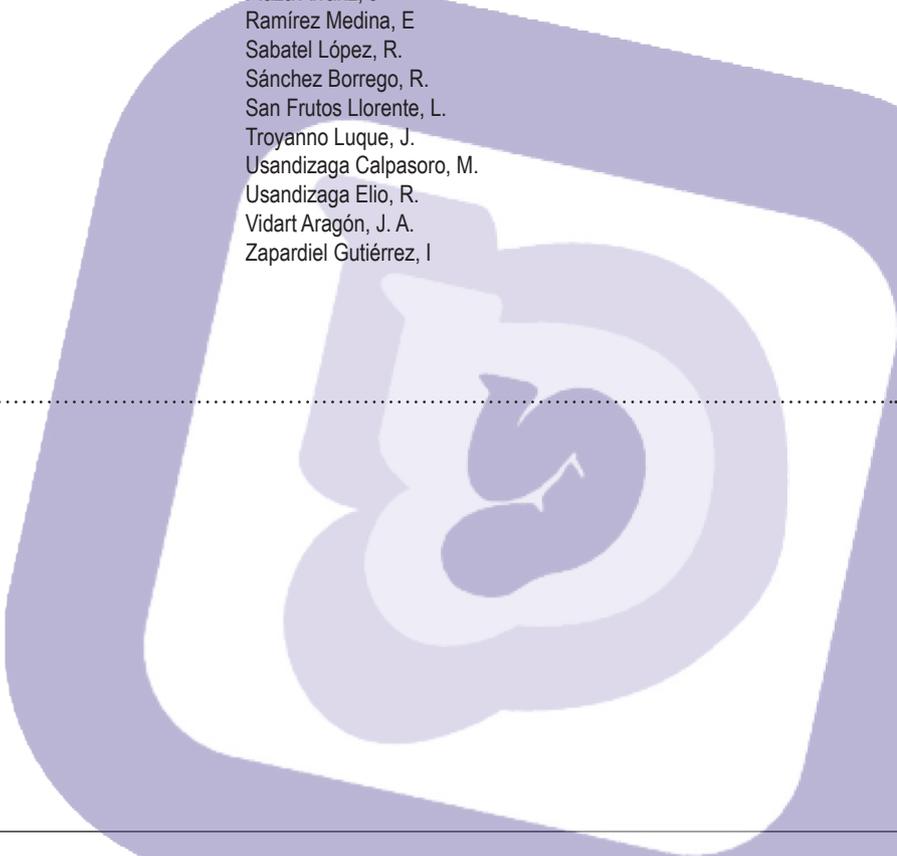
Escribano Tórtola, J.J  
Marcos Fernández, M

---

**COMITE CIENTÍFICO**

Acién Álvarez, P.  
Álvarez de los Heros, J.I.  
Álvaro Navidad, P  
Balagueró Lladó, L.  
Barri Ragué, P. N.  
Barrio Fernández, P. del  
Becerro de Bengoa, C.  
Bonilla Musoles, F.  
Bruna Catalan, I.  
Calleja Abu-Amshah, J.  
Castelo-Branco, C.  
Carrasco Rico, S.  
Cortés Bordoy, J.  
Criado Enciso, F.  
Cristóbal García, I.  
Díaz Recasens, J.  
Espuña Pons, M.  
Ferrer Barriendos, J.  
Fuente Pérez, P. de la  
Fuente Ciruela, P. de la  
Fuente Valero, J. de la  
Galindo Izquierdo, A

García Benasach, F  
González González, A.  
Hernández Aguado, J.J.  
Jurado López, A.R  
Lailla Vicens, J. M.  
López García, G.  
Martínez Pérez, O.  
Martínez-Astorquiza, T.  
Miguel Sesmero, J. R. de  
Novo Domínguez, A.  
Pérez-Medina, T.  
Pingarron Santofimia, MC  
Plaza Arranz, J  
Ramírez Medina, E  
Sabatel López, R.  
Sánchez Borrego, R.  
San Frutos Llorente, L.  
Troyanno Luque, J.  
Usandizaga Calpasoro, M.  
Usandizaga Elio, R.  
Vidart Aragón, J. A.  
Zapardiel Gutiérrez, I





# SUMARIO

AÑO MMXXIII ♦ MARZO-ABRIL 2023 ♦ NÚMERO 789

## ARTÍCULO ORIGINAL

**Citomegalovirus congénito: factores epidemiológicos maternos en un hospital terciario. Estudio de cohortes retrospectivo**

*Belloc Boira E, Colomé Romero N, Salinas Badía A, Artal López N, Pascual Mancho J* ..... 72

**Estudio clínico acerca de la eficacia del uso del suplemento alimentario Densifort en la mejoría de los síntomas de la menopausia**

*Palacios S, Ramirez M, Villa P, Lilue M* ..... 79

**Factores predictores de riesgo obstetrico en gestantes con síndrome antifosfolípido y lupus eritematoso sistémico**

*Belloc Boira E, Benito Recio V, Cortés Costa M, Beltrán Murillo E, De Bonrostro Torralba C* ..... 86

## REVISIÓN DE CONJUNTO

**Sarcomas de mama, una entidad infrecuente. Revisión bibliográfica a propósito de los casos en nuestro centro**

*Pando Ruiz B, Gonzalo García I, Alonso Gutiérrez T* ..... 94

## CASO CLÍNICO

**Tumor anexial de probable origen wolffiano. Diagnóstico, manejo quirúrgico y complicaciones postquirúrgicas**

*García Sos JM, Vizcaíno Agote E, Ramiro Arcediano Elía, Escribano Tórtola JJ* 103

**Endometriosis en hernia umbilical**

*López-Olmos J, Navarro P* ..... 108

## INFORMACIÓN TERAPEÚTICA

**Vitamina D, implicación en preconcepción y embarazo. ¿Qué hay nuevo?**

*Palacios S* ..... 113

## TRIBUNA HUMANÍSTICA

**La obstetricia y ginecología de fenicios, griegos y romanos en la península ibérica**

*Bajo Arenas JM* ..... 125



# CONTENTS

MMXXIII YEARS ♦ MARCH-APRIL 2023 ♦ NUMBER 789

## ORIGINAL ARTICLES

**Congenital cytomegalovirus: maternal epidemiological factors in a tertiary hospital. Retrospective cohort study**

*Belloc Boira E, Colomé Romero N, Salinas Badía A, Artal López N, Pascual Mancho J* ..... 72

**Clinical study on the efficacy of the use of the Densifort food supplement in improving the symptoms of menopause**

*Palacios S, Ramirez M, Villa P, Lilue M* ..... 79

**Predicting factors of obstetric risk in pregnant women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus**

*Belloc Boira E, Benito Recio V, Cortés Costa M, Beltrán Murillo E, De Bonrostro Torralba C* ..... 86

## REVISION

**Breast sarcomas, an uncommon entity. Literature review and cases in our center**

*Pando Ruiz B, Gonzalo García I, Alonso Gutiérrez T* ..... 94

## CASE REPORT

**Female adnexal tumor of probable wolffian origin. diagnosis, surgical management and post-surgical complications**

*García Sos JM, Vizcaíno Agote E, Ramiro Arcediano Elía, Escribano Tórtola JJ* 103

**Endometriosis in umbilical hernia**

*López-Olmos J, Navarro P* ..... 108

## THERAPEUTIC INFORMATION

**Vitamin D, implication in preconception and pregnancy. What's up?**

*Palacios S* ..... 113

## TRIBUNA HUMANÍSTICA

**The obstetrics and gynecology of phonicians, greeks and romans in the iberian peninsula**

*Bajo Arenas JM* ..... 125

## Artículo Original

# Citomegalovirus congénito: factores epidemiológicos maternos en un hospital terciario. Estudio de cohortes retrospectivo

Congenital cytomegalovirus: maternal epidemiological factors in a tertiary hospital. Retrospective cohort study

Belloc Boira E, Colomé Romero N, Salinas Badía A, Artal López N, Pascual Mancho J

Hospital Universitario Miguel Servet. Unidad de Diagnóstico Prenatal

### RESUMEN

El Citomegalovirus (CMV) es la infección de tipo viral frecuente entre las gestantes, condicionando gran morbilidad y mortalidad. Muchos estudios evalúan el CMV en este periodo, pero pocos lo hacen centrándose en la epidemiología materna del Citomegalovirus congénito (CMVc).

Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo de fetos afectados y neonatos hasta 21 días de un hospital de tercer nivel desde el 30 de enero de 2015 hasta el 9 de noviembre de 2021. La muestra se dividió por subgrupos en función de las características maternas y fetales.

A pesar de que el desarrollo de la enfermedad está ligado a la presencia de factores de riesgo maternos, en el 37,5% de los casos estos no se preguntaron en las entrevistas del embarazo. El 25% de los recién nacidos presentaron alteraciones en el crecimiento uterino así como el parto prematuro. De forma similar ocurre con la hipoacusia, siendo los potenciales evocados el 10% del estudio

diagnóstico. Los neonatos diagnosticados prenatalmente presentaron más secuelas y de mayor gravedad que los diagnosticados postnatalmente.

Las campañas de concienciación y prevención de la enfermedad evitarían un alto porcentaje de los casos.

**Palabras clave:** Prevención, infección congénita, citomegalovirus, citomegalovirus congénito, embarazo, factores de riesgo, cribado población, hipoacusia, prematuridad.

### ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) is the frequent viral infection among pregnant women, causing high morbidity and mortality. Many studies evaluate CMV in this period, but few do so by focusing on the maternal epidemiology of congenital Cytomegalovirus (cCMV).

A retrospective cohort study of affected fetuses and neonates up to 21 days old from a tertiary hospital was conducted from January 30, 2015 to November 9, 2021. The sample was divided into subgroups based on maternal and fetal characteristics.

Despite the fact that the development of the disease is linked to the presence of maternal risk factors, in 37.5% of the cases these were not asked in the pregnancy interviews. 25% of the newborns presented alterations in uterine growth as well as premature birth. Similarly, it occurs with hearing loss, evoked potentials being 10%

### CORRESPONDENCIA:

#### Ester Belloc Boira

Hospital Materno Infantil Miguel Servet  
Paseo Isabel La Católica 1-3 50009 Zaragoza  
esther.belloc.eb@gmail.com

of the diagnostic reason. Neonates diagnosed prenatally present more and more serious sequelae than those diagnosed postnatally.

Awareness and disease prevention campaigns would prevent a high percentage of cases.

**Keywords:** Prevention, congenital infection, cytomegalovirus, congenital cytomegalovirus, pregnancy, risk factors, population screening, hearing loss, prematurity.

## INTRODUCCIÓN

La infección congénita por citomegalovirus (CMVc) es la principal causa de pérdida auditiva neurosensorial no hereditaria, pudiendo causar otras discapacidades auditivas, intelectuales y del neurodesarrollo. La prevalencia de infección por CMVc, que no implica necesariamente el desarrollo de enfermedad con secuelas, se estima en el 0.6% en países desarrollados. Parece que la presencia de afectación fetal es mayor si la infección se produce durante el primer trimestre del embarazo y más severa en casos de primoinfección que de reactivación. Clásicamente se ha considerado el contacto estrecho con niños pequeños el principal factor de riesgo para la primoinfección, sin embargo, consideramos importante la revisión de los factores epidemiológicos maternos dada la alta prevalencia de la enfermedad y la posibilidad de realizar prevención primaria a través de la actuación sobre los factores de riesgo que la provocan.

## OBJETIVOS

Identificar variables maternas y fetales que se asocian a infección por CMV congénito. Averiguar las diferencias existentes entre los casos diagnosticados prenatal y postnatalmente.

Determinar las diferencias entre los neonatos con y sin secuelas.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio de cohortes retrospectivo de los factores epidemiológicos maternos y neonatales que presentaron PCR positiva para citomegalovirus en líquido amniótico u orina durante los primeros 21 días de vida, en un hospital terciario entre el 30 de enero de 2015 y el 9 de noviembre de 2021.

La cohorte se dividió en Diagnóstico prenatal o postnatal así como en neonatos con secuelas o sin secuelas.

Se incluyeron también pacientes que no llegaron a nacer vivos ya sea por Interrupción legal del embarazo (ILE) o por muerte fetal debido a las secuelas provocadas por el CMV.

Los datos fueron recogidos en una base única y anonimizada custodiada y mantenida desde 2018 por la Sección de Diagnóstico Prenatal. Los resultados de las muestras urinarias fueron aportados por el servicio de Microbiología.

Para el cálculo de resultados se diseñó una hoja en SPSS versión 28 en la que se incluyeron variables maternas (edad, número de hijos, profesión, país de origen, lugar de residencia y factores de riesgo materno para contagio), fetales ( edad gestacional, hallazgos ecográficos, retraso de crecimiento, diagnóstico prenatal, ILE, muerte fetal, positividad en líquido amniótico) y neonatales (semanas de gestación, peso al nacimiento, sexo, días de vida al diagnóstico, motivo de estudio en orina, síntomas, signos y secuelas).

Inicialmente se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables recogidas en cada uno de los grupos de pacientes habiendo comprobado previamente la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test Shapiro-Wilk. La descripción de las variables continuas se realizó mediante media y desviación estándar (DS) en caso de variables de distribución normal; y mediana y rango intercuartílico (RIC) si la distribución no era normal. Para las variables categóricas se utilizó frecuencias absolutas y relativas, así como porcentajes.

Posteriormente, se llevó a cabo un estudio analítico de las variables cualitativas y cuantitativas mediante contraste de hipótesis.

En las primeras, en caso de seguir una distribución normal, se utilizó Chi cuadrado y test exacto de Fisher si la frecuencia esperada era menor de 5 en al menos una casilla de las tablas de contingencia y test no paramétricos en aquellas que no seguían una distribución normal. En las variables cuantitativas se utilizó la comparación de medias con el test T de student. El límite mínimo de significación aceptado en todo cálculo estadístico se fijó en el 95% ( $p < 0,05$ ).

El proyecto fue aprobado por Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón.

## RESULTADOS

Desde el 30 de enero de 2015 hasta el 9 de noviembre de 2021, se registraron un total de 56 casos de CMV congénito, con una incidencia de 0,21% para 26000 partos.

En la Tabla 1 se pueden observar las características obstétricas. De esos 56 casos analizados, llegaron a nacer vivos el 80,4% (45). Un 17,9% (10) fueron ILE debido a lesiones fetales graves. Un caso murió a las 37 semanas intraútero, mientras que otro murió a las 4 horas de nacer (1,8% respectivamente).

N=56	
<i>Edad gestacional al nacimiento (días) (M+/-RIC)</i>	38 +/- 3
<i>Peso RN (gramos) (m+/-DS)</i>	2569 +/- 765
<i>PEG o CIR</i>	25% (14)
<i>Sexo masculino</i>	42,9% (24)
<i>Diagnóstico prenatal</i>	28,6% (16)
<i>Días de vida al diagnóstico (M+/-RIC)</i>	3 +/-7

RIC: Rango intercuartílico. M: Mediana; m: media; DS: Desviación standard

**Tabla 1.** Características obstétricas y neonatales

La edad media al diagnóstico fue de 3 días y la edad gestacional media al nacimiento fue de 38 +/- 3 semanas, habiéndose perdido las ILE.

El promedio de peso al nacimiento fue de 2569 gramos, detectando en un 25% de la muestra un percentil menor a 10 en el momento del parto.

La distribución según el sexo fue muy similar 42,9% (24) de los pacientes afectados de CMVc varones, y 48,2% (27) mujeres.

Un 28,6% (16) se diagnosticaron prenatalmente mientras que un 71,4% (40) se diagnosticaron postnatalmente. Las principales características maternas se muestran en la tabla 2.

El 58,9% (33) de las madres eran primigestas. Casi un tercio de las madres tenían hijos de menos de 6 años y mas de un tercio de las madres no se les investigó los factores de riesgo profesionales, siendo éstos desconocidos.

Los motivos diagnósticos más frecuentes fueron la prematuridad (17,5%) y las alteraciones del crecimiento intrauterino (15% respectivamente). Figura 1.

La mitad de los neonatos con Citomegalovirus congénito (CMVc) no presentaron síntomas al nacimiento. La hipoacusia fue el signo más frecuente entre los sintomáticos. Figura 2.

Las características de los fetos afectados prenatalmente se muestran en la tabla 3.

El 43,8% (7) de estos pacientes presentaron anomalías del SNC, 31,3% (5) anomalías multisistémicas, 18,8%

N=56	
<i>Edad de la madre (M+/-RIC)</i>	34 +/-6
<i>Nº hijos previos (M+/-RIC)</i>	0 +/-1
<i>Primigestas</i>	58,9% (33)
<i>FR materno</i>	
<i>Hijo &lt;6 años</i>	32,1% (18)
<i>Profesión de riesgo</i>	12,5% (7)
<i>Desconocido</i>	12,5% (7)
<i>Varias</i>	5,4% (3)
<i>No se ha preguntado</i>	37,5% (21)
<i>País de origen materno</i>	
<i>España</i>	80,4% (45)
<i>Marruecos</i>	3,6% (2)
<i>Europa del este</i>	5,4% (3)
<i>Sudamérica</i>	3,6% (2)
<i>África subsahariana</i>	3,6% (2)
<i>Otros</i>	1,8% (1)
<i>No se ha preguntado</i>	1,8% (1)
<i>Lugar de residencia</i>	
<i>Urbana</i>	73,2% (41)
<i>Rural</i>	19,6% (11)

RIC: Rango intercuartílico. M: Mediana. FR: Factor de riesgo

**Tabla 2.** Características maternas

<i>Hallazgo prenatal mediante ecografía</i>	100% (16)
<i>Alteración SNC</i>	43,8% (7)
<i>CIR extremo</i>	18,8% (3)
<i>Multisistémico</i>	31,3% (5)
<i>Otros</i>	6,3% (1)
<i>ILE</i>	62,5% (10)
<i>Muerte fetal al nacimiento</i>	1,8% (1)
<i>FR materno</i>	50% (8)

ILE: Interrupción legal del embarazo. FR: Factores de riesgo.

**Tabla 3.** Características de los fetos afectados prenatalmente.

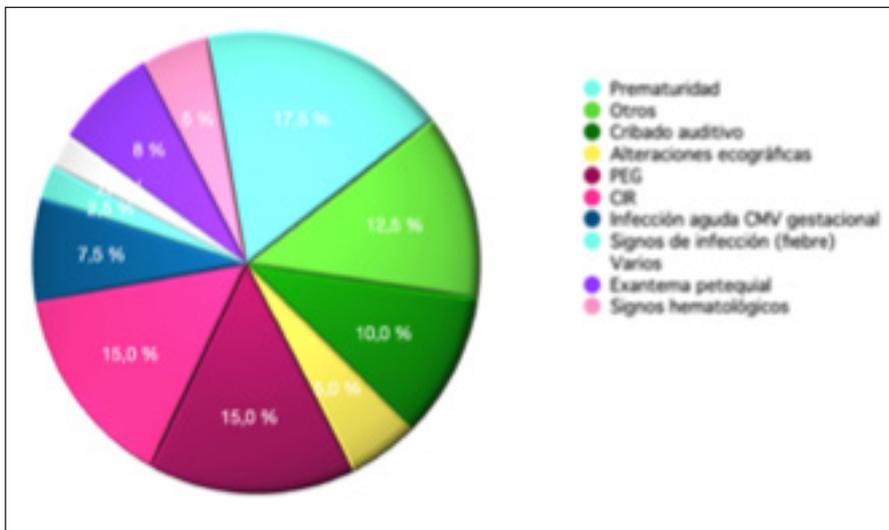


Figura 1

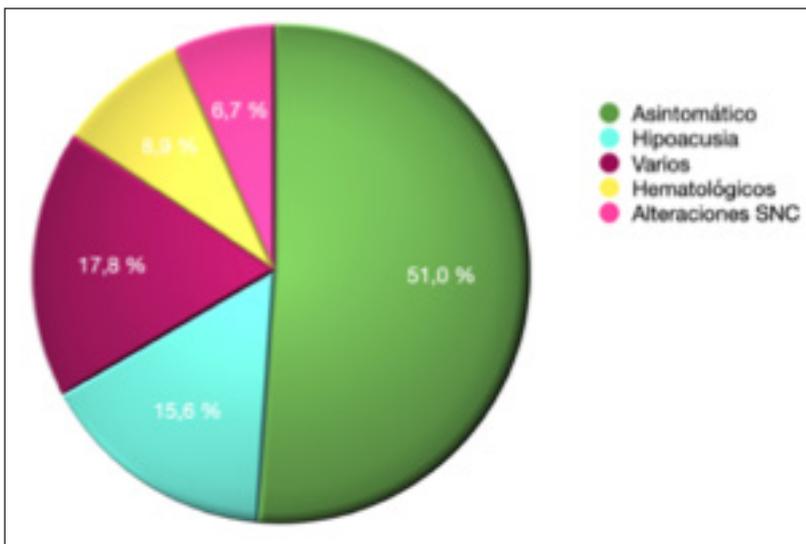


Figura 2. Diagrama de sectores. Síntomas al nacimiento.

(3) fueron CIR extremos mientras que 6,3% (1) presentó otro tipo de alteraciones ecográficas.

La edad gestacional media al diagnóstico prenatal fue de 20 semanas. El 50% de las madres presentaron factores de riesgo para contraer la enfermedad y transmitirla al feto.

### ANÁLISIS DE SUBGRUPOS DIAGNÓSTICO PRENATAL VS POSTNATAL

Más de la mitad de los pacientes diagnosticados postnatalmente fueron asintomáticos siendo esta diferencia significativa frente a los diagnosticados prenatalmente que la mayoría presentaron síntomas multisistémicos (80%).

Tabla 4. También se evidenciaron mayores secuelas (100% de afectados). No obstante, la tasa de sordera al nacimiento fue similar en ambos grupos.

### PRESENCIA DE SECUELAS POSTNATALES

La presencia de secuelas no se asoció de forma estadísticamente significativa con ninguna de las variables analizadas. Los neonatos más sintomáticos al nacimiento presentaron un mayor número de secuelas postnatales. Tabla 5.

### DISCUSIÓN

Este estudio proporciona información importante acerca de los factores epidemiológicos en madres y neonatos afectados de CMV.

La prevalencia durante estos casi 6 años ha sido menor a la publicada(34) 0,21% versus 0,6% según series. Esto puede ser debido a que nuestra cohorte fue extraída de la fuente de laboratorio de microbiología, y solo el 10-15% de los neonatos son sintomáticos al nacimiento<sup>1</sup>.

No hemos obtenido un perfil concreto materno, pero si observado que la mayoría de las madres (58,9%) son primigestas, a diferencia de lo establecido en la literatura como factor de riesgo (presencia de hijos menores de 6 años), que alcanzó el 32,1%<sup>2</sup>.

Apartado importante como la profesión, reconocido factor de riesgo para CMV congénito no quedó recogido en la cartilla electrónica de embarazo en el 37,5% de las pacientes incluidas. Este hecho, podría denotar la falta de advertencia por parte del clínico obstetra en destacar la importancia del establecimiento

de medidas profilácticas higiénico-sanitarias tal y como recomiendan las principales guías de práctica clínica <sup>3</sup>.

Respecto al origen materno no hubo una clara predominancia hacia un país concreto y el lugar de residencia. Los datos obtenidos (73% de pacientes residentes en núcleo urbano) son reflejo de la distribución poblacional aragonesa, concentrada especialmente en ciudades<sup>4</sup>.

El CMVc tiene un cuadro neonatal bien definido donde el bajo peso al nacer entendido como CIR o PEG y la prematuridad son consecuencias bien descritas<sup>5</sup>. Del mismo modo ocurre en nuestra muestra, donde el 25% de

	Prenatal (n=16)	Postnatal (n=40)	P value
<b>Edad materna</b>	32,50	32,55	0,981
<b>Sexo masculino</b>	36,4% (4)	50% (20)	0,508
<b>Edad gestacional</b>	38,40	36,75	0,384
<b>Peso al nacimiento (gramos)</b>	2598	2565,87	0,931
<b>PEG o CIR</b>	37,5% (6)	30,8% (12)	0,752
<b>Primigestas</b>	57,1% (8)	62,5% (25)	0,758
<b>Factores de riesgo</b>			0,837
Hijo <6 años	31,3% (5)	32,5% (13)	
Profesión de riesgo	18,8% (3)	10% (4)	
Desconocido	6,3% (1)	15% (6)	
Varias	6,3% (1)	5% (2)	
No se ha preguntado	37,5% (6)	37,5% (15)	
<b>País de origen materno</b>			0,319
España	81,25% (13)	80% (32)	
Marruecos	0% (0)	5% (2)	
Europa del este	0% (0)	7,5% (3)	
Sudamérica	0% (0)	5% (2)	
África subsahariana	6,25% (1)	2,5% (1)	
Otros o desconocido	12,5% (2)	0% (0)	
<b>Lugar de residencia actual</b>			0,460
Urbana	71,4% (10)	81,6% (31)	
Rural	28,6% (4)	18,4% (7)	
<b>Síntomas</b>			0,003
Asintomático	0% (0)	57,5% (23)	
Hipoacusia	20% (1)	15% (6)	
Hematológicos	0% (0)	10% (4)	
Alteraciones SNC exclusivamente	0% (0)	7,5% (3)	
Varios	80% (4)	10% (4)	
<b>Secuelas</b>	100% (5)	27,5% (11)	0,004
Hipoacusia	20% (1)	25% (10)	1

**Tabla 4.** Características maternas, fetales y neonatales en niños diagnosticados de CMVc según si el diagnóstico fue prenatal o postnatal

los RN tuvieron alteraciones en el crecimiento intrauterino y parto prematuro. De forma similar ocurre con la hipoacusia, siendo la alteración de los potenciales evocados el motivo principal del diagnóstico en el 10% de los neonatos. Esto ya ha sido planteado previamente por otros grupos de investigadores como Stehel et al. <sup>6</sup> que determinaron que el 6% de los RN que no

superaban el cribado auditivo tenían infección por CMVc siendo el 75% identificados únicamente por esta prueba.

El 100% de los neonatos diagnosticados prenatalmente presentaron secuelas y estas fueron de mayor gravedad que en los casos con diagnóstico postnatal. Las gravedad de las alteraciones ecográficas detectadas ( un 44% en SNC y un 33% multisistémicas) explican estos resultados. Por este motivo, el 62% de los padres incluidos

	N=56
<b>Edad de la madre (M+/-RIC)</b>	34 +/-6
<b>Nº hijos previos (M+/-RIC)</b>	0 +/-1
<b>Primigestas</b>	58,9% (33)
<b>FR materno</b>	
Hijo <6 años	32,1% (18)
Profesión de riesgo	12,5% (7)
Desconocido	12,5% (7)
Varias	5,4% (3)
No se ha preguntado	37,5% (21)
<b>País de origen materno</b>	
España	80,4% (45)
Marruecos	3,6% (2)
Europa del este	5,4% (3)
Sudamérica	3,6% (2)
África subsahariana	3,6% (2)
Otros	1,8% (1)
No se ha preguntado	1,8% (1)
<b>Lugar de residencia</b>	
Urbana	73,2% (41)
Rural	19,6% (11)

**Tabla 5.** Características maternas, fetales y neonatales según la presencia de secuelas o no debido al CMVc.

optaron por la realización de una interrupción legal del embarazo ante estos hallazgos de gravedad.

En la mitad de los casos con diagnóstico prenatal, se identificaron factores de riesgo materno conocidos ampliamente en la literatura al igual que en el diagnóstico prenatal. No obstante, madres con riesgo profesional fueron superiores en los casos diagnosticados prenatalmente (19 vs 10% respectivamente).

Cuando la presencia de síntomas hematológicos era asilada se asociaba a menos secuelas (14% frente a 0%) y, por el contrario, cuando los síntomas al diagnóstico eran multisistémicos las secuelas eran mas frecuentes (44 frente a 3%). Del mismo modo, si el CMV congénito se diagnosticaba por un CIR o PEG de forma aislada, la probabilidad de no tener secuelas era mayor (38%) y, por el contrario, los neonatos prematuros tenían mas porcentaje de secuelas (27 versus 14%).

El carácter retrospectivo y la pequeña población incluida en este estudio limitan la aplicabilidad de los datos obtenidos a la practica clínica. Sin embargo, los resultados obtenidos, permiten generar nuevas hipótesis y abrir

nuevas líneas de investigación a la vez que destacan la importancia de incidir en la prevención de factores de riesgo maternos en la consulta de tocología<sup>7</sup>.

## CONCLUSIONES

El diagnóstico prenatal de CMVc se asocia en el 100% de los casos a la presencia de secuelas y estas son más graves que las diagnosticadas postnatalmente.

El retraso en el crecimiento intrauterino y la prematuridad, son los signos que más frecuentemente promueven el diagnóstico de CMVc postnatal. El perfil del neonato afecto avala la validez de los criterios clínicos de screening neonatal que actualmente se aplican en nuestro centro.

En el 37,5% de los casos no se investigaron correctamente los factores de riesgo en la primera consulta obstétrica, de tal manera que no se pudieron disponer las adecuadas medidas de prevención.

Los datos disponibles indican que la mayoría de infecciones fetales por CMV son prevenibles o tratables y dados los altos costos financieros asociados con las mismas, esta estimación es lo suficientemente alta como para justificar las intervenciones apropiadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Aloy JF, Mussons FB, Domínguez EÁ. Infecciones por citomegalovirus en el periodo neonatal. *Anales de Pediatría Continuada*. 2012 Nov;10(6):305–12.
2. Marshall BC, Adler SP. The frequency of pregnancy and exposure to cytomegalovirus infections among women with a young child in day care. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2009;200(2):163.e1-163.e5.
3. Alarcn Allen A, Baquero-Artigao F. Review and guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of posnatal cytomegalovirus infection. *Anales de Pediatría*. 2011;74(1).
4. DATOS BÁSICOS DE ARAGÓN · Instituto Aragonés de Estadística [Internet]. [cite 2022 May9]. Available from [https://www.aragon.es/documentos/20127/674325/03\\_Poblacion.pdf/adff310e-4dee-df29-5387-21710bbe46f8](https://www.aragon.es/documentos/20127/674325/03_Poblacion.pdf/adff310e-4dee-df29-5387-21710bbe46f8).
5. Romero H, Ruiz G, Contreras ME. Artículo de revisión: Infección congénita por citomegalovirus. Vol. 22, *Repert.med.cir*. 2013.
6. Stehel EK, Shoup AG, Owen KE, Jackson GL, Sendelbach DM, Boney LF, et al. Newborn Hearing Screening and Detection of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatrics*. 2008 May 1;121(5):970–5.
7. McCarthy FP, Giles ML, Rowlands S, Purcell KJ, Jones CA. Antenatal interventions for preventing the transmission of cytomegalovirus (CMV) from the mother to fetus during pregnancy and adverse outcomes in the congenitally infected infant. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 Mar 16.

Save  
the date



29 de  
septiembre de  
2023

# IV Jornadas en Salud Postreproductiva de la Mujer

Directora:  
Dra. Carmen Pingarrón



**Universidad  
Europea** MADRID



Hospital  
**quirónsalud**  
San José

Hotel Rafael Atocha • **Madrid**

## Artículo Original

# Estudio clínico acerca de la eficacia del uso del suplemento alimentario Densifort en la mejoría de los síntomas de la menopausia

Clinical study on the efficacy of the use of the Densifort food supplement in improving the symptoms of menopause

Palacios S, Ramirez M, Villa P, Lilue M

Clinica Palacios de salud y Medicina de la mujer. Madrid España

Los síntomas climatéricos son consecuencia de la disminución brusca de estrógenos que suceden en la menopausia, esta deprivación hormonal puede ser natural o iatrogénica (postquirúrgica, tras radioterapia y/o quimioterapia). En muchas ocasiones los síntomas afectan a la calidad de vida (1).

En España, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), hay más de 22 millones de mujeres. De ellas, más de 8 millones tienen 50 años o más (2).

Los síntomas más reconocidos a esta edad son los sofocos y sudores. Entre el 80% y el 90% de estas mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas experimentarán estos síntomas. Estos síntomas pueden afectar como media durante 5 a 7 años (3).

El insomnio y los trastornos del sueño en general son los síntomas más frecuentes durante la menopausia. En un estudio multiétnico (el Study of Women's Health Across the Nation [SWAN]) que incluyó a mujeres durante 10 años a lo largo de la menopausia, el insomnio estaba

presente en el 46-48% de las mujeres menopáusicas frente al 38% de las mujeres premenopáusicas (4). Más del 20% de las mujeres europeas buscan tratamiento por esta razón (5).

Por otra parte, los cambios de humor y la depresión son muy comunes en este periodo, así como el deterioro de la memoria y la concentración. Varios estudios poblacionales demuestran que la probabilidad de padecer un estado de ánimo depresivo es 3 veces mayor en la transición a la menopausia que en la etapa premenopáusica, incluso después de ajustar por variables (1,3). En la cohorte de Penn Ovarian Again Study (POAS) la probabilidad de presentar, en la transición a la menopausia, trastornos de ansiedad era similar a la de trastornos depresivos. El punto de máxima frecuencia de trastornos de ansiedad, así como de irritabilidad y cambios de humor se producía al inicio de la transición a la menopausia (6).

Otra consecuencia del hipoestronismo de la menopausia es el síndrome genitourinario, el cual afecta sobre todo a la esfera sexual de la mujer. Las cifras varían según los estudios, pero en España, lo sufren hasta el 90% de las mujeres postmenopáusicas de 55 a 75 años. Los síntomas más importantes que presenta son sequedad vaginal, prurito, dispareunia e incontinencia urinaria (7).

Otra comorbilidad que se da junto con la menopausia es la osteoporosis, que es una enfermedad esquelética, progresiva y sistémica que se caracteriza por una disminución de la resistencia ósea (densidad y calidad ósea) que predispone a un mayor riesgo de fracturas (1). En el estudio FRAVO, que incluye mujeres posmenopáusicas

### CORRESPONDENCIA:

**Santiago Palacios**

Clinica Palacios de salud y

Medicina de la mujer

Madrid España

entre 50 y 87 años, se observa una prevalencia de osteoporosis del 27% en columna lumbar y del 15% en cuello de fémur (8).

La terapia hormonal menopáusica (THM) es el tratamiento más eficaz de los síntomas de la menopausia (1). La base de este tratamiento es la administración de estrógenos solos o en combinación con progestágenos. Ahora bien, no todas las mujeres son subsidiarias de este tratamiento, bien por contraindicación médica (por ejemplo: antecedente de cáncer ginecológico hormono-dependiente) o bien por decisión de la paciente (9). Por ello es necesario el ofertar a estas pacientes tratamientos alternativos. De hecho, se han ido utilizando a lo largo de los años una gran variedad de opciones terapéuticas como antidepressivos, fitoestrógenos, acupuntura, medicina tradicional china, extracto de polen y la cimicifuga racemosa[10,11).

La propia necesidad de las pacientes de tratamientos alternativos para mejorar su calidad de vida y la evolución de la investigación nos llevan a ofrecer a nuestras pacientes nuevas alternativas de tratamiento no hormonal, con la intención de mejorar su calidad de vida en la menopausia (10,11).

Una de las nuevas opciones recientemente desarrollada para el tratamiento de los síntomas de la menopausia es el DENSIFORT, suplemento natural. Este estudio se ha realizado para comprobar la seguridad y eficacia de la toma de densifort diaria.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### Descripción del estudio

Ha sido un estudio prospectivo, no comparativo, realizado en un solo centro.

El estudio se llevó a cabo en un solo centro Clínica Palacios (Madrid, España) Ha sido un estudio prospectivo, abierto y aleatorizado (protocolo IP-DENSI). El estudio se adhirió a la Declaración de Helsinki y recibió la aprobación del comité de ética institucional correspondiente. Todas las voluntarias fueron informadas de la naturaleza del estudio, del protocolo de registro y firmaron el formulario de consentimiento informado de forma previa (más de 24 horas del inicio del tratamiento). Se reclutaron 15 pacientes de la consulta según los siguientes criterios de elegibilidad recogidos en la Tabla 1.

El objetivo principal de este estudio ha sido evaluar la mejoría de los síntomas de la menopausia tras 12 semanas de tratamiento con DENSIFORT, a través de la Menopause Rating Scale (MRS) (12). Como objetivos secundarios evaluar cambios en la masa ósea mediante marcadores de telopeptido en el terminal de colágeno en orina (13),

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes de sexo femenino con edad <math>\geq</math> 50 años.</li> <li>• Mujeres menopáusicas con más de un año de amenorrea.</li> <li>• Cumplir al menos con dos síntomas clínicos de la menopáusica (cansancio, irritabilidad, molestias musculares y articulares, trastornos del sueño, sofocos, ansiedad).</li> <li>• Mujeres que estén dispuestas a participar, y que sean capaces de entender la explicación que se les realice sobre la naturaleza del estudio.</li> <li>• Consentimiento informado por escrito.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes con enfermedades crónicas descompensadas</li> <li>• Condición mental que le impida consentir a su participación en el estudio</li> <li>• Sangrado vaginal anormal no diagnosticado.</li> <li>• Alergia a uno de los compuestos del producto.</li> <li>• Uso concomitante de otros productos nutricionales o productos sexuales femeninos,</li> <li>• hormonas durante el estudio y 8 semanas antes (no encontrarse en ningún otro estudio antes de 8 semanas o durante este)</li> </ul>

evaluar cambios en la calidad del sueño mediante el test de melatonina en saliva (14) y evaluar el índice de satisfacción mediante el cuestionario sobre la satisfacción con el medicamento (TSQM) (15)

Se las administro para toma diaria un sobre del producto ‘Densifort’, que está compuesto por: L-glicina, azúcar de coco ecológico, fosfato tricálcico, jarabe en polvo de glucosa, L-Arginina clorhidrato, L-Glutamina, L-Lisina clorhidrato, L-Alanina, citrato de magnesio, citrato de potasio, L- Leucina, antiaglomerante (dióxido de silicio), aroma natural de manzana, acidulante (ácido cítrico anhidro), aromas (contiene edulcorante: acesulfamo K), extracto seco Ginseng (raíz y hojas Panax Ginseng) 20-30 % ginsenoides, L-ascorbato cálcico (vitamina C), Griffonia de alta pureza), extracto seco regaliz desglycyrrinizado (max 2 % ácido glicirricico) raíz Glycyrrhiza Glabra, S-adenosyl-l-metionina (SAME), extracto seco SOJA 40 % isoflavonas (semilla Glycine Max), bisglicinato de hierro, bisglicinato de cinc, Bilavit Digestive Health Plus (Bifidobacterium lactis, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus paracasei, Bifidobacterium breve, Bifidobacterium longum), extracto seco de bambu sup. 70 % sílica (tallo Bambousa Arundinacea), menaquinona (vitamina K), Synbalance Premix8 olivine 50B (L. bulgaricus, S. thermophilus, B. bifidum, B. animalis lactis, B. infantis, L. acidophilus, L. casei, L. rhamnosus), aroma masker bitter (contiene edulcorante: sucralosa), edulcorante: glucósidos de esteviol, ácido bórico, nicotinamida (niacina),saccharom

yesboulardii, gluconato de cobalto, citrato de manganeso, acetato de retinilo (vitamina A), clorhidrato de piridoxina (vitamina B6), melatonina, colecalciferol (vitamina D).

## METODOLOGIA DEL ESTUDIO

### Visita 1 (visita previa)

En esta visita se firma el Consentimiento Informado y se confirman todos los criterios de inclusión y de exclusión. Se asigna un número de participante al sujeto que consta de las letras IP-DENSI y dos números empezando por el 01 (por ejemplo, IP-DENSI-01). Se registran las patologías y tratamientos actuales, el resultado de la exploración física, y constantes vitales (TA, peso, talla, IMC). La paciente completa la Menopause Rating Scale (MRS), y se realiza la toma de muestra de orina para telopeptido y saliva para melatonina (Tabla 2).

### Visita 2 (4 semanas post-tratamiento)

Se registran los acontecimientos adversos y la medicación concomitante. La paciente realiza Menopause Rating Scale (MRS) y escala de satisfacción con el tratamiento (TQSM) y se registran eventos adversos.

### Visita 3 (12 semanas post-tratamiento)

Se registran los acontecimientos adversos y la medicación concomitante. La paciente realiza Menopause Rating Scale (MRS) y escala de satisfacción con el tratamiento (TQSM), se realiza la toma de muestra de orina y saliva respectivamente.

## DETERMINACIONES

### Determinación del telopeptido

Se solicitó determinación plasmática del CTX, medido mediante método ELISA. Es un inmunoensayo por electroquimioluminiscencia (ECLIA) de Roche que utiliza dos anticuerpos monoclonales, que se analizan en el autoanalizador MODULAR ANALYTICS E170 (Roche). El valor de coeficiente de variación intraserie es de 2,5% y el interserie de 4,1%. Los valores de referencia de la prueba son: 0,01-1,008 ng/mL. La determinación se realizó dentro del periodo de un mes antes de la visita del facultativo

### Determinación de la melatonina en saliva

La melatonina en la saliva se analizó con un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas competitivo (ELISA). Este procedimiento ha sido descrito previamente (16). En resumen, se instruyó a los participantes para que recolectaran muestras

de saliva al atardecer entre la merienda y la cena

### Analisis estadístico

El tamaño muestral del estudio se determinó para un diseño de análisis de la varianza unifactorial, para un error muestral del 5%, una potencia del 70% y un tamaño del efecto moderado ( $f = 0,25$ ). De manera general y cuando aplique, las variables categóricas se describirán mediante frecuencias absolutas y relativas. Y para la descripción de las variables continuas se utilizará la media, la desviación típica, el intervalo de confianza de la media del 95%, la mediana, los percentiles 25 y 75, y el mínimo y máximo, incluyendo el número total de valores válidos. Para el estudio de la evolución de la puntuación de la escala MRS, se realizó la prueba ANOVA de dos factores con medidas repetidas.

## RESULTADOS

La muestra final del estudio se ha constituido con 15 pacientes con edades comprendidas entre los 50 y 74 años con un promedio de 62 años (DT = 7,9).

**Tabla 3.** Medias (DT) y contrastes estadísticos dimensiones escala Cervantes.

	Visita			Efecto intra sujetos	
	V1	V2	V3	Tiempo	
	Media (DT)	Media (DT)	Media (DT)	F(2;28)	p-valor ( $\eta^2$ )
MRS Total	21,73 (8,2)	14,87 (10,7)	14,07 (10,0)	9,69	0,001 (0,409)

$\eta^2$ : eta cuadrado parcial (tamaño efecto)

**Tabla 4.** Comparación puntuaciones medias entre visitas (corrección de Bonferroni).

	Visita, diferencia medias (p-valor)		
	V1-V2	V1-V3	V2-V3
MRS Total	6,87 (0,031)	7,67 (0,009)	0,80 (0,998)

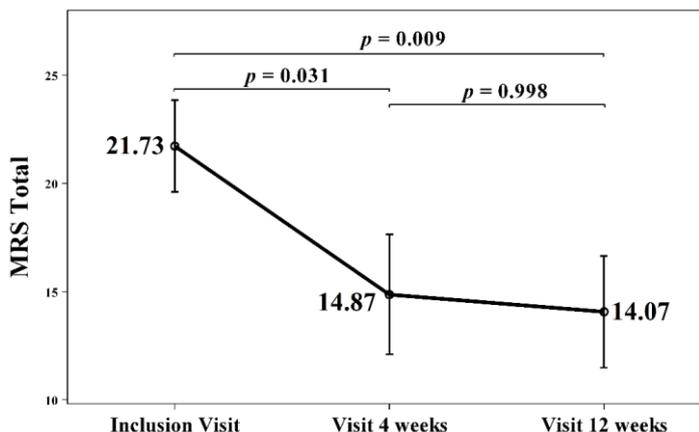


Figura 1. Evolución puntuación escala MRS

En relación a las puntuaciones obtenidas se observa que las puntuaciones de las visitas 2 y 3 fueron significativamente inferiores con respecto a la visita

inicial, mientras que entre las visitas 2 y 3 no se observó diferencia significativa (tabla 3). En la Figura 1 se muestran las diferencias y en la Tabla 4 se muestran las diferencias entre cada una de las visitas y los p-valores.

**Tabla 5.** Descriptivo y comparativo telopéptido y melatonina.

	Visita, media (DT)		Prueba t-Student	
	V1	V3	t (14)	p-valor
Telopéptido- CTX	50,37 (20,31)	49,18 (15,84)	0,217	0,832
Melatonina	10,42 (16,12)	14,10 (15,74)	-0,749	0,467

Con respecto a los valores de telopéptido y melatonina (Tabla 5), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la visita inicial y la final en ninguna de ellas, sin embargo se observa en la determinación del telopeptido (CTX) en suero una reducción del 2,37% a las 12 semanas y un aumento del 35,31 en la melatonina de la saliva tras usar DENSIFORT. En la Figura 2 se muestra la evolución del nivel de melatonina y telopéptido.

En relación a la satisfacción (TSQM), fue muy alta y no se observó diferencia significativa entre las visitas 2 (44,8±12,89) y 3 (41,8±4,31). En la Figura 3 se muestra la evolución.

Con respecto a los efectos secundarios, existió ligeras dispepsia en una tercera parte de las pacientes a la semana 4 de su utilización, que desaparecieron con el tiempo y que no motivo la retirada de la medicación no se observó ningún efecto secundario grave.

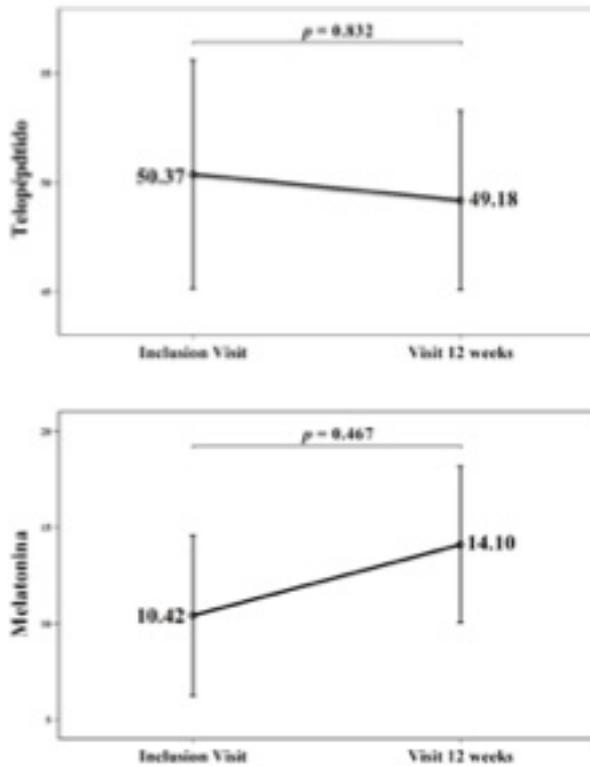


Figura 2. Evolución telopéptido y melatonina

## DISCUSIÓN

Nuestro estudio ha demostrado una mejoría clara y significativa de la calidad de vida, tan pronto como a las 4 semanas de la toma de densifort, manteniéndose al mismo nivel a las 12 semanas y siendo también muy significativo en comparación a la visita inicial.

No es de extrañar los efectos positivos del nutraceutico en estudio, dada su composición. Así las isoflavonas han sido durante muchos años el tratamiento alternativo para los síntomas relacionados con la menopausia (17). Es cierto que existe una gran controversia en cuestión de eficacia (18), sin embargo la mayoría concuerda de la dependencia de los resultados dependiendo del procesamiento de soja y tipos de isoflavonas (daidzeína, genisteína y S-equol) y suplementos y su extracción y análisis (17). Los procesos de preparación (limpieza, secado, trituración y descascarillado) y extracción de la soja se han implementado para conseguir mejores resultados (17).

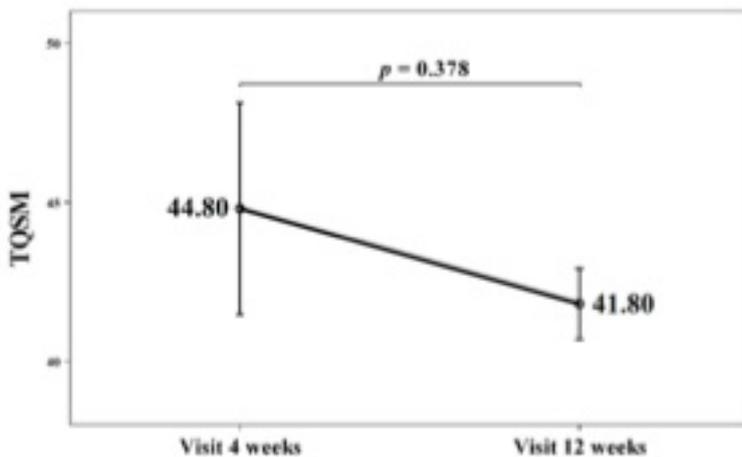


Figura 3. Evolución telopéptido y melatonina

Por otra parte entre las muchas virtudes de la vitamina B6, esta la de disminuir la severidad de los síntomas vasomotores. Así recientemente, se ha realizado un análisis transversal de los registros de primera visita de 262 mujeres de 40 a 65 años. La gravedad de sus sofocos (HF) y sudores nocturnos (NS) y su consumo dietético de nutrientes se evaluaron utilizando el Cuestionario de calidad de vida relacionada con la salud menopáusica y el Cuestionario de historial de dieta autoadministrado de tipo breve,

respectivamente. Las relaciones entre la gravedad de HF/NS y la ingesta dietética se analizaron por separado para 43 nutrientes principales. Luego evaluamos diferentes alimentos como fuentes de nutrientes. Después del ajuste por edad, índice de masa corporal, estado menopáusico y factores de fondo relacionados significativamente con los sofocos, solo la vitamina B6 (VB6) se relacionó significativamente con la gravedad de los mismos (19)

Es interesante, ya que muy pocos nutraceuticos lo llevan, el analizar los posibles efectos positivos que ha podido tener el extracto seco de bambu que llevaba nuestro producto en estudio. Se sabe desde hace muchos años que el extracto seco de bambu principalmente sirve como tratamiento de afecciones inflamatorias, hecho que concuerda con muchas sensaciones osteoarticulares de las pacientes (20)

Por otra parte, hemos determinado en saliva la melatonina, implicada en la regulación del sueño [21]. Se observa un aumento del 35% de sus niveles en plasma con el uso de Densifort, lo que resulta un dato a tener en cuenta aunque no haya resultado significativo estadísticamente. La razón es el pequeño número de pacientes y la poca duración, sin embargo el aumento de un 35% consideramos que son cifras suficientes para justificar junto con la disminución de los síntomas vasomotores, la clara mejoría de los trastornos del sueño

En cuanto a los niveles del telopéptido, marcador de resorción ósea [22], disminuyeron en un 2%, resultado no significativo estadísticamente. En un análisis combinado de ocho estudios con vitamina D, los telopéptidos séricos de colágeno tipo 1 (C-terminal: CTx) disminuyeron significativamente en los grupos de intervención (diferencia de medias = -0,027, valor P = 0,018, IC 95%: - 0,05 a -0,005). Entendemos que en nuestro caso, el resultado ha dependido del poco tiempo de tomar el nutraceutico y por lo tanto la vitamina D (solo 12 semanas) y el pequeño número de pacientes incluidas, nos parece un porcentaje para analizar en los próximos estudios.

Como puntos débiles de nuestro estudio esta el pequeño tamaño muestral, ya que se recogieron datos de 15 pacientes, que no presenta grupo control y la duración del estudio de 12 semanas. Hecho que invita a un estudio más amplio para confirmar resultados

En conclusión, el estudio de este complejo polivitamínico ha supuesto una herramienta eficaz como opción terapéutica en el tratamiento de los síntomas del síndrome climatérico. La toma de decisiones compartidas entre médico y paciente con la explicación de beneficios y riesgos de las diferentes alternativas, será uno de los puntos fundamentales para la satisfacción y cumplimiento de la paciente. Además presenta una posología cómoda y una gran seguridad.

## BIBLIOGRAFIA

1. Palacios S, Stevenson JC, Schaudig K, et al. Hormone therapy for first-line management of menopausal symptoms: Practical recommendations. *Womens Health (Lond)*. 2019 Jan-Dec;15:1745506519864009. doi: 10.1177/1745506519864009
2. Nieto L, Bravo EM, Cuerva MJ. Manual básico de Menopausia [Internet]. 2020. 1–107 p. Available from: [https://aeem.es/wp-content/uploads/2020/05/n1870\\_libro-jovenes-aeem-04-05-20-baja12.pdf](https://aeem.es/wp-content/uploads/2020/05/n1870_libro-jovenes-aeem-04-05-20-baja12.pdf)
3. Palacios S. Prevalence and impact on quality of life of vasomotor symptoms. *Menopause*. 2021 May 17;28(8):850-851
4. Proserpio P, Marra S, Campana C, Agostoni EC, Palagini L, Nobili L, et al. Insomnia and menopause: a narrative review on mechanisms and treatments. *Climacteric* [Internet]. 2020;23(6):539–49.
5. Genazzani AR, Schneider HP, Panay N, et al. The European Menopause Survey 2005: women's perceptions on the menopause and postmenopausal hormone therapy. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:369-375
6. Gracia CR, Freeman EW. Onset of the Menopause Transition: The Earliest Signs and Symptoms. *Obstet Gynecol Clin North Am* [Internet]. 2018;45(4):585–97
7. Palacios S, Mejía A, Neyro JL. Treatment of the genitourinary syndrome of menopause. *Climacteric*. 2015;18 Suppl 1:23-9
8. Palacios S. Medical treatment of osteoporosis. *Climacteric*. 2022 Feb;25(1):43-49
9. Baber RJ., Panay N., Fenton A. et al.: 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric* 2016, 19: 109-50

10. Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopausal Society. *Menopause* 2015; 11: 1155-1172.
11. Rada G, Capurro D, Pantoja T, Corbaán J, Moreno G, Letelier LM, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2010; 9: CD004923
12. Heinemann K, Ruebig A, Potthoff P, et al. The Menopause Rating Scale (MRS) scale: A methodological review. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:1–8.
13. Brown JP, Don-Wauchope A, Douville P, 2et al. Current use of bone turnover markers in the management of osteoporosis. *Clin Biochem*. 2022 Nov-Dec;109-110:1-10
14. McIntyre IM, Norman TR, Burrows GD, et al. Melatonin rhythm in human plasma and saliva. *J Pineal Res*. 1987;4(2):177-83
15. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2004;2:1–13.
16. Sundberg, M. Ramklint, M. Stridsberg, et al Salivary melatonin in relation to depressive symptom severity in young adults. *PLoS One*, 11 (2016), Article e0152814
17. Chen LR, Chen KH. Utilization of Isoflavones in Soybeans for Women with Menopausal Syndrome: An Overview. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 22;22(6):3212. doi: 10.3390/ijms22063212. PMID: 33809928; PMCID: PMC8004126
18. The role of isoflavones in menopausal health: consensus opinion of The North American Menopausal Society. *Menopause*. 2000 Jul-Aug;7(4):215-29
19. Odai T, Terauchi M, Hirose A, Kato K, Akiyoshi M, Miyasaka N. Severity of hot flushes is inversely associated with dietary intake of vitamin B6 and oily fish. *Climacteric*. 2019 Dec;22(6):617-621
20. Siddiqui MZ. *Boswellia serrata*, a potential antiinflammatory agent: an overview. *Indian J Pharm Sci*. 2011 May;73(3):255-61
21. Laudisio D, Barrea L, Pugliese G, Aprano S, Castellucci B, Savastano S, Colao A, Muscogiuri G. A practical nutritional guide for the management of sleep disturbances in menopause. *Int J Food Sci Nutr*. 2021 Jun;72(4):432-446
22. Shaarawy M, Hasan M. Serum bone sialoprotein: a marker of bone resorption in postmenopausal osteoporosis. *Scand J Clin Lab Invest*. 2001;61(7):513-21

# Mejorar la CALIDAD de VIDA de la mujer menopáusica

## Aportar RESISTENCIA y FLEXIBILIDAD para nuestros huesos



Excelente NUEVO sabor naranja



### PREVENIR HOY la Salud de MAÑANA

Para el control de los síntomas del climaterio y PREVENCIÓN de la OSTEOPOROSIS

A partir de los 45 años se inicia el periodo de climaterio.

SE PRODUCE: ↓ **ESTRÓGENOS**



**A CORTO PLAZO**  
aparición de síntomas como:

**Ansiedad-Depresión**

**Sofocos y sudoraciones**

**Insomnio-Despertares**

**Hinchazón abdominal**

REDUCCIÓN de la BIODISPONIBILIDAD de los NEUROTRANSMISORES

+ ENVEJECIMIENTO = ↓ PRODUCCIÓN de MELATONINA

DEBILIDAD de las MUCOSAS (incluida la intestinal)

**A MEDIO PLAZO**

**OSTEOPOROSIS**  
(La epidemia silenciosa)

Causa el 80% de las fracturas en mujeres menopáusicas de más de 50 años.

Afecta a más de 3,5 millones de personas en España, siendo causa de más de 3.000 muertes al año.

# DENSIFORT®

Mejora tu CALIDAD de VIDA, NATURALMENTE.

**CÓMODO**

Envase para un mes

**EFICAZ**

Evidencia científica

**SEGURO**

Ausencia de efectos secundarios (sólo productos naturales)

**FÁCIL DE TOMAR**

Única toma al día (al atardecer) y con agradable sabor a naranja.

NUEVO SABOR NARANJA



## Artículo Original

# Factores predictores de riesgo obstetrico en gestantes con síndrome antifosfolípido y lupus eritematoso sistémico

Predicting factors of obstetric risk in pregnant women with antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus

Belloc Boira E, Benito Recio V, Cortés Costa M, Beltrán Murillo E, De Bonrosto Torralba C

Hospital Universitario Miguel Servet. Unidad de Medicina Materno Fetal.

### RESUMEN

Los estudios dirigidos a delimitar el impacto de el Síndrome Antifosfolípido (SAF) y el Lupus Eritematodo Sistémico (LES) en la gestación han aportado resultados contradictorios. El objetivo de este estudio fue definir y determinar aquellas variables clínicas o analíticas capaces de predecir las complicaciones de origen placentario o perinatales en gestantes afectas.

Diseñamos un estudio analítico observacional retrospectivo a través de la revisión de historias de pacientes con diagnósticos de SAF y/o LES con parto entre enero de 2018 a abril de 2021 en un Hospital de tercer nivel.

Del total de 104 gestantes destaca la alta tasa de pérdidas gestacionales previas (60,6%) y de gestaciones obtenidas por técnicas de reproducción asistida (20,2%). El desarrollo de evento perinatal adverso se relacionó de manera significativa con la presencia de un

registro cardiotocográfico fetal intraparto patológico o prepatológico ( $p=0,00$  OR 0,071 IC 95% 0,10-0,28).

El seguimiento clínico y la adecuación del tratamiento médico reducen la aparición de eventos obstétricos adversos. El principal factor predictor de desarrollo de acidosis intraparto es el valor patológico del registro cardiotocográfico fetal.

**Palabras clave:** Síndrome Antifosfolípido (SAF), Lupus Eritematodo Sistémico (LES), Enfermedades autoinmunes embarazo, Resultado perinatal adverso, Insuficiencia placentaria, Acidosis intraparto.

### ABSTRACT

Studies aimed at delimiting the impact of Antiphospholipid Syndrome (APS) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE) in pregnancy have provided contradictory results. The objective of this study was to define and determine those clinical or analytical variables capable of predicting complications of placental or perinatal origin in affected pregnant women.

We designed a retrospective observational analytical study by reviewing the records of patients diagnosed with APS and/or SLE who delivered between January 2018 and April 2021 in a tertiary hospital.

Of the total of 104 pregnant women, the high rate of previous pregnancy losses (60.6%) and pregnancies obtained by assisted reproductive techniques (20.2%)

### CORRESPONDENCIA:

#### Ester Belloc Boira

Hospital Materno Infantil Miguel Servet  
Paseo Isabel La Católica 1-3 50009 Zaragoza  
esther.belloc.eb@gmail.com

stand out. The development of an adverse perinatal event was significantly related to the presence of a pathological or prepathological intrapartum fetal cardiotocographic record ( $p=0.00$  OR 0.071 95% CI 0.10-0.28).

Clinical follow-up and appropriate medical treatment reduce the occurrence of adverse obstetric events. The main predictive factor for the development of intrapartum acidosis is the pathological value of the fetal cardiotocographic record.

**Key words:** Antiphospholipid Syndrome (APS), Systemic Lupus Erythematosus (SLE), Pregnancy autoimmune diseases, Adverse perinatal outcome, Placental insufficiency, Intrapartum acidosis.

## INTRODUCCIÓN

Los estudios dirigidos a dilucidar el impacto de determinadas enfermedades autoinmunes como el Síndrome Antifosfolípido (SAF) y el Lupus Eritematoso Sistémico (LES) en la gestación han aportado resultados contradictorios.

En este tipo de pacientes existen características clínicas o analíticas que podrían resultar útiles para la predicción de resultados obstétricos adversos.

En general, el resultado perinatal anómalo se ha asociado en ambas entidades con el funcionamiento placentario deficiente, dando lugar a problemas relacionados directamente con este hecho<sup>1</sup>.

La terapia con ácido acetil salicílico a baja dosis (AAS) y heparina de bajo peso molecular (HBPM) se recomienda hoy día en gestantes que cumplan criterios. Sin embargo, estas recomendaciones se basan fundamentalmente en opiniones de expertos haciendo necesaria la disposición de más ensayos en este campo<sup>2</sup>.

La obtención de factores predictores de resultado adverso se hace necesaria en este contexto ya puede aportar resultados para mejorar la práctica clínica.

## OBJETIVOS

Determinar aquellas variables clínicas o analíticas capaces de predecir las complicaciones de origen placentario o perinatales en pacientes gestantes diagnosticadas de Lupus o Síndrome Antifosfolípido.

Definir las características clínicas y epidemiológicas de las pacientes con patología autoinmune de la muestra y describir sus principales resultados perinatales.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio analítico observacional retrospectivo a través de la información obtenida por medio de la revisión de historias de pacientes citadas en la consulta monográfica de enfermedades autoinmunes en el embarazo y de los informes clínicos de alta tras parto con diagnóstico de SAF y/o LES entre los años 2018, 2019, 2020 y abril de 2021 en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Se incluyeron gestantes con parto entre enero del 2018 y abril de 2021 exigiendo control gestacional exhaustivo (al menos 6 visitas durante el embarazo) y determinación analítica de anticuerpos con una antigüedad máxima de 1 año previo a la gestación. Se excluyó a aquellas gestantes en las que a pesar de un seguimiento adecuado durante la gestación no se disponía de registro de parto.

Para el cálculo de resultados se diseñó una hoja en SPSS versión 21 en la que se incluyeron variables maternas (edad, número de hijos, procedencia, raza, historia de autoinmunidad, determinación de los anticuerpos, técnicas de reproducción asistida, historia obstétrica actual y previa entre otras), neonatales (RCTG, peso, apgar, pH neonatal y necesidad de ingreso en neonatos) y otras calculadas a posteriori como la edad gestacional en el parto y la dicotomización de las previas.

Los datos de los resultados se expresaron con porcentajes para variables cualitativas. En caso de variables cuantitativas, los datos se expresaron mediante mediana y rango intercuartílico en caso de distribución no normal y media y desviación estándar en caso de distribución normal. Para conocer la distribución de las variables y confirmar o descartar su normalidad, se usó el test de Kolmogorov-Smirnov.

Para el análisis bivariante, en caso de comparar variables cualitativas se usó el test de Chi Cuadrado o Test exacto de Fisher. En caso de comparar una variable cualitativa dicotómica con una cuantitativa normal, se usó el estadístico t de Student o test de Welch en función de la Prueba de Levene para igualdad de varianzas entre los grupos. En caso de no ser una cuantitativa no normal, se usó la U de Mann-Whitney. Se consideró estadísticamente significativo valor de  $p < 0,05$ .

El proyecto fue aprobado por Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón.

## RESULTADOS

Se revisaron los informes de alta de un total de 11521 partos producidos entre enero de 2018 y abril de 2021 en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

La búsqueda se realizó a través del programa HP Doctor gracias a la obtención de tablas Excel con la codificación de los diagnósticos maternos al alta. De ellos,

se seleccionaron aquellas con diagnóstico de Lupus y / o SAF.

Un total de 135 pacientes estaban diagnosticadas de SAF y/o Lupus en el momento del parto. 31 pacientes fueron excluidas. 25 a consecuencia de la falta de datos de anticuerpos durante la gestación o previos a la misma (considerando un año previo el máximo periodo para la

obtención de los mismos) y 6 por control irregular del embarazo. Los datos se representan en la figura 1.

### CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA. ESTUDIO DESCRIPTIVO DE DATOS

La edad media de las pacientes estudiadas fue de 33,52 años con una desviación típica de 7,17 y la mediana de 35 años. Todas las pacientes eran de raza blanca siendo 90 de ellas (86,5%) de procedencia hispánica y 14 (13,5%) no hispánica. Solo 6 pacientes (5,8%) presentaban hábito tabáquico.

El IMC medio fue de 24,32, con una mediana de 22 y una desviación

típica de 5,49. El 64,4% de la muestra (67 pacientes) padecía SAF (51,9 %) o probable SAF (12,5%). El 23,1 % (24 pacientes) padecían Lupus (20,2%) o probable Lupus (2,9%) y el 9,6% (10 pacientes) padecían Lupus y SAF.

Casi la mitad de las pacientes (45,2%) tenían además alguna enfermedad autoinmune concomitante. La patología más repetida fue el hipotiroidismo,

seguida de las trombofilias y las enfermedades del tejido conectivo (Tablas 1y 2).

El 20,2% de las gestaciones estudiadas se obtuvieron a través de técnicas de reproducción asistida. El 92,3% de las pacientes tomó Tromalyt® (150 mg de aspirina) durante el embarazo.

El tratamiento más utilizado fue la heparina de bajo peso molecular (HBPM) combinada con aspirina a baja dosis con un 55,8% de las pacientes que tomaban ambos tratamientos.

Así mismo, la aspirina pudo combinarse con hidroxiclороquina o con hidroxiclороquina y

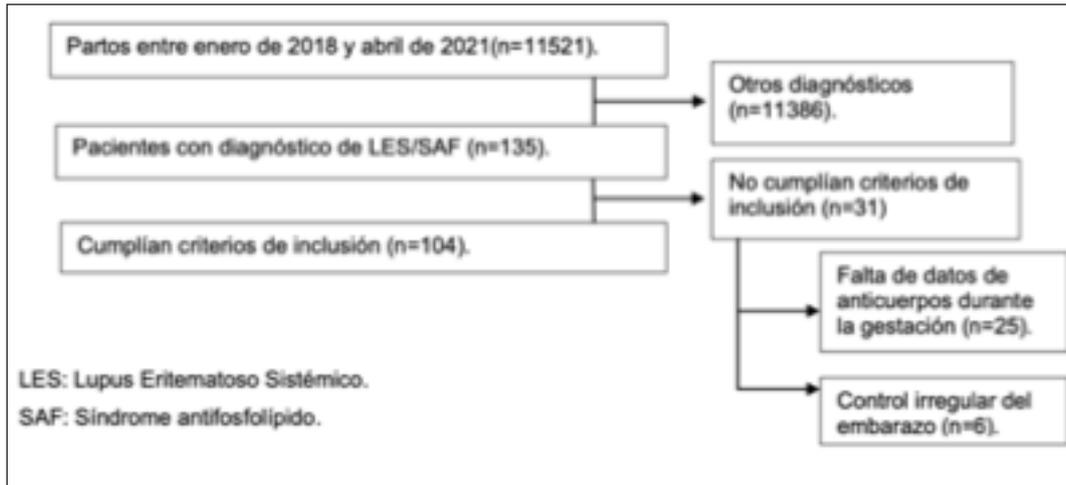


Figura 1. Selección de pacientes a estudio

PATOLOGÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SAF	54	51,9%
Probable SAF	13	12,5%
LUPUS	21	20,2%
Probable LUPUS	3	2,9%
LUPUS+ SAF	10	9,6%
LUPUS + Probable SAF	1	1%

SAF: Síndrome antifosfolípido.

Tabla 1. Principales afecciones a estudio

PATOLOGÍA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Ninguna	57	54,8%
Conectivopatía	5	4,8%
Hipotiroidismo	13	12,5%
Gastritis atrófica	2	1,9%
Artritis Juvenil	2	1,9%
Trombofilia	9	8,7%
Sjögren	4	3,8%
Espondilitis	1	1%
Raynaud	5	4,8%
Celiaquia	3	2,9%
Otros	3	2,9%

Tabla 2. Principales afecciones concomitantes

HBPM con o sin prednisona. Los porcentajes de adhesión aparecen representados en la tabla 3.

TRATAMIENTO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
AAS	8	7,7%
AAS+HCQ	8	7,7%
AAS+HBPM	58	55,8%
AAS+HBPM+HCQ	18	17,3%
AAS+HBPM+HCQ+PRED	6	5,8%
HCQ+PRED	2	1,9%
HCQ+AAS	3	2,2%
Ninguno	1	1%

AAS: Ácido acetil Salicílico, HBPM: Heparina de bajo peso molecular, HCQ: Hidroxicloroquina, PRED: Prednisona.

Tabla 3. Tratamiento durante la gestación

Un 26% de las pacientes presentaron diabetes. 13 de ellas (12,5%) la controlaron bien con dieta (DA1) mientras que 9 (8,7%) precisaron insulino terapia (DA2). Además, se registró un caso de diabetes pregestacional y 4 de intolerancia a hidratos de carbono (3,8%).

Más de la mitad de las pacientes (53,8%) habían presentado al menos un aborto a lo largo de su vida. Casi 1/5 de las pacientes (19,35%) tenían antecedentes de pérdida gestacional de segundo o tercer trimestre. (Tabla 4).

Nº ABORTOS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	48	46,2%
1	21	20,2%
2	19	18,3%
3	9	8,7%
≥4	7	6,7%

Nº PÉRDIDAS	FRECUENCIA	PORCENTAJE
0	84	80,8%
1	19	18,3%
2	1	1%

Tabla 4. Número de abortos y pérdidas gestacionales previas

La enfermedad hipertensiva del embarazo se registró en el 10,6% de la muestra. En total 9 gestaciones se diagnosticaron de feto pequeño para la edad gestacional (PEG) y otras 9 de crecimiento intrauterino restringido (CIR) 8,7%.

El estudio Doppler resultó alterado en 5 pacientes. Encontrando 3 casos de alteración exclusiva del flujo de la arteria cerebral media (ACM) y 2 casos de alteración concomitante del flujo umbilical.

Un 33,7% de la muestra presentó positividad para algún anticuerpo antifosfolípido durante la gestación. El 17,8 % y el 9,9% de las pacientes con antecedentes de abortos de primer trimestre y pérdidas gestacionales respectivamente presentaba anticuerpos positivos durante la gestación.

Un 79,8% de los pH fueron superiores a 7,20. El peso medio de los recién nacidos fue de 2999,86 gr.

El 90,4% de las pacientes no presentó complicaciones puerperales.

## PREDICTORES DE RIESGO OBSTÉTRICO: INSUFICIENCIA PLACENTARIA Y RIESGO DE PÉRDIDA DEL BIENESTAR FETAL

### Insuficiencia placentaria

Se agrupó en un solo conjunto a aquellas pacientes que habían presentado durante la gestación algún factor de insuficiencia placentaria. Se consideraron como posibles factores la enfermedad hipertensiva del embarazo (EHE) y las alteraciones del crecimiento fetal como el pequeño para la edad gestacional (PEG) y el crecimiento intrauterino restringido (CIR).

### Pérdida del bienestar fetal

Para el estudio de los factores que influían en resultados neonatales adversos intraparto, se agrupó a las pacientes de la muestra en dos conjuntos en dependencia de la puntuación del test de Apgar y el pH neonatal tal y como se ha recogido

	INSUFICIENCIA PLACENTARIA		SIGNIFICACIÓN (p)
	SI	NO	
Edad	34,90	34,69	0,156
IMC	24,83	22,72	0,094
Procedencia Hispánica	24,4%	75,6%	0,110
Fumadora	16,7%	83,3%	0,236
DM	30,4%	69,6%	0,762
No AAS	25%	75%	0,834
Hª Trombosis	0%	100%	2,122
Abortos	26,8%	73,2%	0,206
Pérdidas	40%	60%	2,971
Abortos+Pérdidas	25,4%	74,6%	0,908
Técnicas reproducción	19%	81%	0,497
Anticuerpos positivos	28,6%	71,4%	0,224
Prematuridad	38,5%	61,5%	1,43
Acidosis en pH cordón	38,1%	61,9%	2,40

Tabla 5. Factores predictores de insuficiencia placentaria

	RPBF INTRAPARTO		SIGNIFICACIÓN (p)	OR	IC(95%)
	SI	NO			
Edad	34,41	35,11	0,534	-	-
IMC	23,79	24,63	0,456	-	-
Procedencia Hispánica	37,8%	62,2%	0,882	-	-
Fumadora	37,8%	62,2%	0,828	-	-
Hª Trombosis	16,1%	83,6%	0,278	-	-
Abortos	35,7%	64,3%	0,685	-	-
Pérdidas	25%	75%	0,199	-	-
Abortos+Pérdidas	34,9%	65,1%	0,501	-	-
Multipara	35,7%	64,3%	0,757	-	-
Técnicas Reproducción	46,7%	53,3%	0,428	-	-
DM	34,8%	65,2%	0,419	-	-
No AAS	57,1%	42,9%	0,276	-	-
Insuficiencia placentaria	42,3%	57,7%	0,559	-	-
Prematuridad	38,5%	61,5%	0,939	-	-
EHE	45,5%	54,5%	0,564	-	-
PEG	55,6%	44,4%	0,242	-	-
CIR	33,3%	66,7%	0,787	-	-
Alteración Doppler	46,7%	53,3%	0,428	-	-
Insuficiencia placentaria	42,3%	57,7%	0,559	-	-
Acs positivos	31,4%	68,6%	0,520	-	-
Inducción del parto	40%	60%	0,612	-	-
RPBF patológico	100%	0%	<0,001	2,92	1,88-4,54

IMC: Índice de masa corporal Hª: Historia, DM: Diabetes mellitus, AAS: Ácido acetil salicílico, EHE: Enfermedad Hipertensiva del embarazo, PEG: Pequeño para la edad gestacional, CIR: Crecimiento intrauterino restringido, Acs: Anticuerpos, NST: Registro Cardiotocográfico.

Tabla 6. Factores predictores de riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto

en el apartado de material y métodos. Los resultados aparecen representados en la tabla 6.

### DISCUSIÓN

El Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y el Síndrome Antifosfolípido (SAF) son dos entidades íntimamente relacionadas que tradicionalmente se han vinculado con el aumento de la patología obstétrica en la gestante afecta<sup>3</sup>.

#### ¿Cómo de probable es padecer otra enfermedad autoinmune?

El 45,2% de la muestra presentó alguna enfermedad autoinmune concomitante, siendo el hipotiroidismo la más repetida con 13 pacientes (12,5%). La alta prevalencia de esta enfermedad en la población, que llega en las series más importantes al 4,4%,<sup>4</sup> explica en parte el resultado de nuestro estudio que es 3 veces superior a la tasa global.

En nuestro trabajo, la tasa de registrada de pacientes con diabetes gestacional es similar a la encontrada en la literatura disponible que se estima entre el 2- 38% de los embarazos<sup>5</sup>.

#### ¿El LUPUS y el SAF aumentan las pérdidas gestacionales?

Los datos referentes a la cantidad de abortos de primer trimestre registrada deben interpretarse cuidadosamente dado que esta afección es muy común durante las primeras semanas de embarazo. Los resultados obtenidos en este campo reflejan un porcentaje de aborto previo del 53,8% en nuestra cohorte.

El porcentaje que otros autores han estimado en pacientes afectas de LES y/o SAF oscila entre el 8 y 20% , calculando hasta 1,5 veces más de riesgo que la población general para resultados obstétricos adversos en este periodo<sup>6</sup>.

En nuestro estudio encontramos un 20,2% de las pacientes con antecedentes de un aborto previo, 18,3% con 2, 8,7% con 3 , un 6,7% con 4 o más perdidas gestacionales precoces y un 19,2% de pérdidas superiores a las 10 semanas.

Los resultados son acordes con los presentados en otros estudios similares que datan esta cifra entre el 15 y el 25 % de las pacientes con anticuerpos antifosfolípido o lúpicos positivos<sup>5</sup>.

#### ¿Influye el perfil de autoinmunidad en el resultado perinatal adverso?

No está claro si las mujeres con anticuerpos antifosfolípido que no cumplen con los criterios de SAF tienen un mayor riesgo de morbilidad durante

el embarazo. El conjunto de pruebas sugiere un aumento mínimo o nulo del riesgo en este grupo 7.

En la muestra, un 40,4% de las pacientes presentó en algún momento del seguimiento positividad para alguno de los anticuerpos antifosfolípido estudiados. De ellas, 10 pacientes lo hicieron estando diagnosticadas de Lupus, ocurriendo en solo 6 de estos casos asociado a SAF.

Dado que los antifosfolípido se pueden encontrar en individuos asintomáticos, es difícil probar una relación causal entre estos anticuerpos y un evento clínico en cualquier individuo, particularmente cuando el resultado obstétrico adverso es relativamente común como es el caso de los abortos de primer trimestre o los retrasos en el crecimiento intrauterino.

Tal y como se ha demostrado en otros estudios las reducciones modestas en el perfil de autoinmunidad analítico no han demostrado cambios significativos en el riesgo obstétrico durante el embarazo. La conversión de pruebas analíticas de positivas a negativas, ocurre en tan pocos casos que su determinación durante el periodo gestacional y posterior no se recomienda de manera generalizada.

#### ¿Reduce el tratamiento durante el embarazo las tasas de resultados adversos?

De una manera más práctica, lo lógico sería plantear si realmente, independientemente de la seropositividad para anticuerpos, el tratamiento durante la gestación previene la aparición de resultados obstétricos adversos en aquellas pacientes con criterios cénicos de LUPUS o SAF.

El 78,9% de nuestra muestra recibió tratamiento con al menos ácido acetil salicílico y heparina de bajo peso molecular. Solo una de las pacientes no recibió tratamiento de ningún tipo. La escasa detección de resultados adversos neonatales en nuestra muestra nos invita a pensar que el tratamiento durante la gestación es de vital importancia para el control del riesgo gestacional en estas pacientes. La comparación de estos resultados con series históricas de nuestro propio servicio (realizada tras este estudio y pendiente de publicación), antes de que el tratamiento estuviera tan estandarizado, demuestra este dato.

Puede afirmarse, por tanto, de acuerdo con los datos disponibles en la literatura, que la administración de aspirina de baja dosis ha demostrado disminuir el riesgo de preeclampsia precoz. Las heparinas de bajo peso molecular a dosis profiláctica o terapéuticas en función de los antecedentes maternos previos han demostrado mejorar el perfil de coagulación durante el embarazo,

así como las tasas de recién nacido vivo en pacientes con SAF y antecedente de abortos recurrentes de primer trimestre.

#### ¿Qué factor se asocia más fuertemente a la pérdida de bienestar fetal intraparto?

En nuestro estudio, la valoración del riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto se realizó por medio de la formulación de una variable combinada que incluía el valor del pH y de la puntuación del test de Apgar neonatal.

El estudio comparativo reveló que el riesgo de pérdida de bienestar fetal intraparto estaba directamente relacionado con la interpretación del registro cardiotocográfico fetal como patológico o prepatológico ( $p=0,001$  OR 2,92 IC95%1,88-4,54) encontrando resultados estadísticamente significativos.

Como han demostrado otros estudios, el tratamiento adecuado de las pacientes con Síndrome Antifosfolípido y Lupus Eritematoso Sistémico durante el embarazo previene el desarrollo de resultados obstétricos adversos con tasas comparables a gestaciones de bajo riesgo.

#### CONCLUSIONES

1. El Síndrome Antifosfolípido asociado o no a la presencia de Lupus Eritematoso Sistémico se relaciona con la aparición de complicaciones obstétricas según la evidencia científica actual.
2. Ninguno de los parámetros evaluados resultó predictor de la aparición de complicaciones en relación con disfunción placentaria.
3. La presencia de alteraciones en la monitorización cardiotocográfica fetal intraparto se relaciona con el resultado perinatal adverso.
4. El adecuado tratamiento de las pacientes durante la gestación, disminuye la tasa de resultados adversos.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Yelnik CM, Lakin CA, Porter TF et al. Lupus anticoagulant is the main predictor of adverse pregnancy outcomes in aPL. positive: validation of PROMISSE study results. *Lupus Sci Med*. 2016 Jan 12;3(1).
2. Bala MM, Paszek E, Lesniak W et al. *Cochrane Databases Sys Rev*. 2018 Jul 13;7(7):cd012534.
3. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001 Aug 2;345(5):340-50.
4. Sawin CT, Castelli WP, Hershman JM, et al. *arch Intern Med* 1095 Aug;145(8):13 86-8.

5. Bilous RW, Jacklin PB, Maresh MJ et al. Diabetes Care 2021 Apr;44(4):858-864.
6. El Hasbani G, Khamashta M, Uthman I. Lupus 2020 Feb;29(2):105-117.
7. Bundhun PK, Soogund MZ, Huang F. J Autoimmun 2017 May;79:17-27.
8. LeFevre ML. Ann Intern Med 2014 Dec 2;161(11):819-26.



# BALON CLINIC

# Allurion



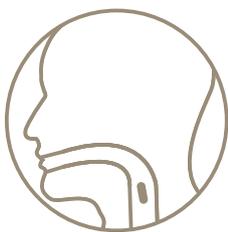
## EL ÚNICO BALÓN GÁSTRICO INGERIBLE QUE SE ELIMINA POR SÍ MISMO

Sin cirugía

Sin anestesia

En 15 minutos

### ¿CÓMO ES LA TÉCNICA DEL BALÓN GÁSTRICO SIN CIRUGÍA?



#### INGESTIÓN

El paciente traga una pequeña cápsula que se aloja en el estómago guiada por radiografía.



#### LLENADO

A través de un fino cable y consultando una radiografía se llena la cápsula.



#### ELIMINACIÓN

El balón se elimina por sí solo de forma natural a partir de las 16 semanas.



#### SEGUIMIENTO

Nuestro equipo de nutricionistas seguirá ayudándote con tu progresión hasta los 6 meses.

### ¿QUÉ BENEFICIOS APORTA EL BALÓN GÁSTRICO SIN CIRUGÍA?

PÉRDIDA ENTRE EL 10 - 15% DEL PESO CORPORAL | SENSACIÓN DE SACIEDAD |  
MEJORA Y PREVIENE LA SALUD EN GENERAL |  
AUMENTO DE AUTOESTIMA | SE MANTIENE UN 95% DE LA PERDIDA DE PESO

### ¿POR QUÉ EL BALÓN GÁSTRICO SIN CIRUGÍA DE Allurion?



BÁSCULA  
+ RELOJ + APP  
DE REGALO



SUPERVISIÓN  
MÉDICA Y  
PSICOLÓGICA



SEGUIMIENTO  
MONITORIZADO



95% DEL PESO  
PERDIDO SIN EFECTO  
REBOTE



ASESORAMIENTO  
NUTRICIONAL  
(6 MESES)

### ¿ES PARA MI? ¿CÚAL ES SU PRECIO?

Consulta en nuestra web [balongastricoingerible.es](http://balongastricoingerible.es) tu I.M.C. o llama a nuestro equipo de asesores

+34 611 166 840

## Revisión de conjunto

### Sarcomas de mama, una entidad infrecuente. Revisión bibliográfica a propósito de los casos en nuestro centro.

Breast sarcomas, an uncommon entity.  
Literature review and cases in our center.

Pando Ruiz B, Gonzalo García I, Alonso Gutiérrez T

*Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario de Burgos. Burgos, España*

#### RESUMEN

Los sarcomas de mama son una entidad muy infrecuente además de heterogénea, por lo cual la literatura se limita a pequeñas revisiones e informes de casos. Pueden desarrollarse de novo (primario) o ser secundarios, generalmente relacionados con radioterapia. Se presentan con mayor frecuencia como una masa firme, indolora, grande, bien definida y unilateral. Por lo general, son de mayor tamaño que los cánceres de mama epiteliales, y a menudo se caracterizan por un rápido crecimiento. La biopsia es de elección para el diagnóstico definitivo. La cirugía representa la única modalidad potencialmente curativa. A menudo se requiere mastectomía para angiosarcomas y para tumores que surgen del tejido previamente irradiado. Un margen de resección adecuado es el factor determinante más importante de la supervivencia a largo plazo. Requiere un manejo multidisciplinar.

Presentamos un análisis retrospectivo, descriptivo, observacional que abarca los casos diagnosticados en nuestro centro del 2000 al 2021.

**Palabras clave:** Sarcoma de mama. Diagnóstico. Cirugía. Tratamiento.

#### ABSTRACT

Breast sarcomas are a very rare and heterogeneous entity, which is why the literature is limited to small reviews and case reports. They can develop de novo (primary) or be secondary, usually related to radiotherapy. They most often present as a firm, painless, large, well-defined, unilateral mass. They are usually larger than epithelial breast cancers and are often characterized by rapid growth. Biopsy is of choice for definitive diagnosis. Surgery represents the only potentially curative modality. Mastectomy is often required for angiosarcomas and for tumors arising from previously irradiated tissue. An adequate resection margin is the most important determinant of long-term survival. It requires multidisciplinary management. This is a retrospective, descriptive, observational analysis that covers the cases diagnosed in our center from 2000 to 2021.

**Key Words:** Breast sarcoma. Diagnosis. Surgery. Treatments.

#### INTRODUCCIÓN

Los sarcomas de mama son un grupo de neoplasias mamarias que representan menos del 1% de los tumores malignos de la mama (1). Derivan del tejido mesenquimal, y se pueden clasificar en primarios o secundarios. Existen factores genéticos que podrían estar asociados a un mayor riesgo de sarcomas primarios de mama, como el Síndrome de Li-Fraumeni, poliposis adenomatosa

#### CORRESPONDENCIA:

##### Beatriz Pando Ruiz

beatrizpando9@gmail.com (B. Pando Ruiz)  
Dirección postal: Calle de José María Codón, 9, 3°C.  
09007, Burgos. Burgos, España.

familiar o neurofibromatosis tipo 1 (2,3). Pero también existen factores ambientales que podrían aumentar este riesgo como los compuestos de arsénico, alquilantes y cloruro de vinilo (4).

Los sarcomas como tumores secundarios parecen estar relacionados con irradiación previa de la mama, debido a otro proceso tumoral (5,6).

Existen varios subtipos histológicos, pero los más comunes son el fibrohistiocitoma maligno (MFH), mixo-fibrosarcoma, angiosarcoma y el sarcoma de células fusiformes. Algunos otros subtipos como el leiomiomasarcoma, liposarcoma, rhabdomyosarcoma, hemangiopericitoma, sarcoma sinovial, osteosarcoma, condrosarcoma han sido descritos con porcentajes menores (7, 8, 9).

En los casos relacionados con irradiación previa de la mama el subtipo histológico más frecuente es el angiosarcoma. 1 de cada 300 pacientes que recibieron radiación por un tumor de mama desarrollará un sarcoma en los 15 años siguientes (10, 11).

Según el estudio de Jin Sun Lee et al. que analizó las características de 991 pacientes, la frecuencia estimada de cada subtipo es la siguiente (12): Sarcoma, NOS (25,4%), sarcoma de células fusiformes (13.4%), leiomiomasarcoma (11.7%) y sarcoma de células gigantes (10.1%) teniendo el resto de subtipos histológicos una incidencia menor del 10%.

La edad media al diagnóstico es de 49.5 años (13), pues suelen aparecer en la quinta o sexta década de vida. Las pacientes que desarrollan sarcomas post- radiación suelen ser más mayores (el tiempo medio de latencia tras la irradiación ha sido descrito en torno a 5- 8 años) (14,15,16).

**Diagnóstico y estadificación.**

La estadificación de estos tumores se realiza siguiendo el sistema de clasificación en su Octava edición del American Joint Committee on Cancer (AJCC), para sarcomas de partes blandas (17).

Las pacientes suelen presentarse con una masa firme, bien definida y unilateral. Tienen un crecimiento rápido en tamaño. Raramente se asocia a dolor o retracción de piel y pezón. Es característico de los angiosarcomas la aparición de piel de color azul o morada debido a la hemorragia o vascularización de la lesión (18, 19).

En la mamografía se presentan como una masa opaca, raramente asociada a márgenes espiculados o microcalcificaciones. No tienen una imagen característica ni en ecografía ni en mamografía.

El diagnóstico se establece mediante BAG. Se desaconseja PAF ya que tiene una precisión diagnóstica baja para el sarcoma. La inmunohistoquímica es esencial en estos casos para distinguirlos de otras neoplasias. Debemos distinguirlos de los carcinomas metaplásicos, para lo cual es esencial la ausencia de reactividad a la cito-

queratina y los marcadores mioepiteliales, que descartan componente epitelial. Además, mediante inmunohistoquímica se clasifican los sarcomas en los diferentes subtipos previamente mencionados (20, 21, 22, 23).

La estadificación local se realiza mediante mamografía, ecografía y resonancia magnética (RMN). En función de la estadificación, se clasifican los pacientes en diferentes grupos con distintos pronósticos y así tratamientos específicos.

Respecto a los factores pronósticos, los que se relacionan con un peor pronóstico son, al igual que en el resto de sarcomas de tejidos blandos, los siguientes (24):

- Tamaño > 5 cm
- Alto grado histológico (G3)
- Angiosarcomas
- Márgenes de resección afectos (positivos)

### **Tratamiento**

El tratamiento debe ser multidisciplinar. La resección quirúrgica supone el primer paso del tratamiento, y el objetivo es la obtención de márgenes libres. El concepto de márgenes libres supone en este caso la presencia del tumor al menos a 1 cm del margen más próximo. Como se ha explicado anteriormente, dado que los angiosarcomas pueden comprometer la piel, es recomendable obtener en el margen más próximo a ella 3 cm libres.

Puede realizarse tumorectomía o mastectomía. Numerosos estudios demuestran que la tumorectomía con márgenes libres aporta resultados comparables a la mastectomía (24).

Sin embargo, en tumores más grandes donde la tumorectomía aún es posible, los resultados estéticos mejoran si se realiza mastectomía y reconstrucción.

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

Realizamos un análisis retrospectivo de todos los casos de sarcomas de mama diagnosticados en el Hospital Universitario de Burgos entre el año 2000 y 2021 y encontramos 4 casos de sarcomas. Ninguna de las pacientes presentaba antecedentes de interés en relación con los sarcomas.

*Paciente 1:* 84 años. Presenta tumoración de 15x15 cm que ocupa la totalidad del cuadrante supero externo de mama derecha, ulcerada y libre de planos profundos. No adenopatías axilares. En ecografía: masa ulcerada de 10 cm con calcificaciones de aspecto maligno e infiltración de dermis cutánea. Se realizó PAF: positiva para células tumorales malignas. Estudio de extensión negativo. En abril de 2004 se realiza mastectomía total simple con injerto cutáneo. Anatomía patológica (AP): sarcoma mamario con diferenciación cartilaginosa (condrosarcoma), de 10x10 cm, grado histológico indiferenciado. Como

complicación presentó un seroma de cicatriz que precisó evacuación y curas locales.

*Paciente 2:* 68 años. Tumoración de 5x3 cm en cuadrante inferior de mama izquierda de consistencia media-quística, móvil y con alteración del contorno mamario (aplanamiento), pero sin retracción. Se tactan adenopatías móviles de 1 cm axilares izquierdas, pero no supraclaviculares. En ecografía masa de estructura heterogénea de 4x3.2 cm con márgenes polilobulados, sólida en su periferia y con áreas quísticas en su interior. Se extrae líquido para citología de las áreas quísticas y se realiza BAG. No se visualizan adenopatías axilares. BAG: tumor maligno con diferenciación mesenquimal que puede corresponder a sarcoma o tumor phillodes maligno sin componente epitelial. En julio de 2007 se realiza biopsia intraoperatoria (diagnóstico intraoperatorio de tumor maligno indiferenciado de aspecto sarcomatoide) y mastectomía total simple de mama izquierda. AP: sarcoma de MI de alto grado con diferenciación muscular (rabdiosarcoma). Estadío II (pT1a G3 N0M0).

Tratamiento quimioterápico adyuvante con ifosfamida-adriamicina 3 ciclos. Suspensión de 4º ciclo por toxicidad hematológica.

Radioterapia adyuvante sobre pared torácica izquierda 50 Gy y sobreimpresión en cicatriz 10Gy.

Intervalo libre de enfermedad: 15 años.

*Paciente 3:* 65 años. En mama derecha tumoración de consistencia media, dura y móvil, no adherida, de unos 5 cm de diámetro. No adenopatías axilares. En mamografía/ecografía (ver Figura 1): tumoración en cuadrante superior interno de MD de 5.2x3.8x4 cm, de contorno microlobulado a nivel anteroinferior, de estructura heterogénea con áreas líquidas y ecos en su interior así como una calcificación distrófica de 5 mm. BAG: tumor mesenquimal de alto grado. Estudio de extensión negativo. En octubre de 2011 se interviene realizando una mastectomía total simple sin incidentes. AP: sarcoma de alto grado de 4.2 cm con inmunofenotipo muscular (rabdiosarcoma) (positividad para actina y local para desmina). Márgenes libres.

Sarcoma de mama derecha G3 pT1 cN0 M0. Estadío II.

Tratamiento con quimioterapia adyuvante ifosfamida-adriamicina 6 ciclos y radioterapia adyuvante en pared torácica 50Gy.

Con un intervalo libre de enfermedad de 8 meses se produce recaída costal izquierda, pulmonar, pleural y ganglionar axilar derecha, indicándose tratamiento con taxotere-gemcitabina.

En 6 meses progresión de enfermedad costopleural de-

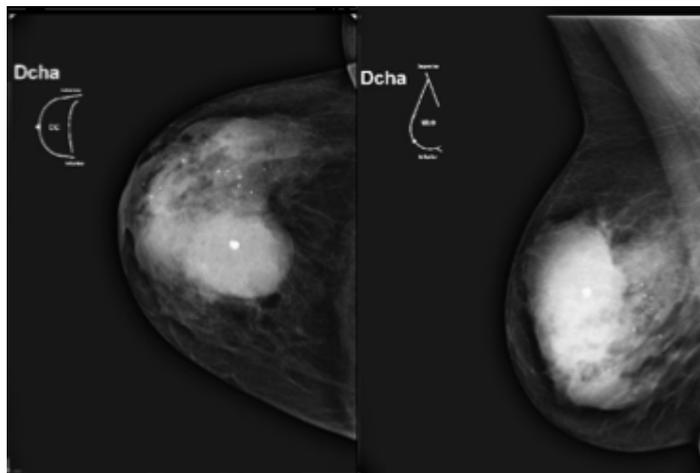


Figura 1. Mamografía de paciente 3

recha y costal izquierda, 2ª línea de tratamiento con trabectedina y toracocentesis evacuadora.

Tras este episodio se produce shock séptico y/o hipovolémico relacionado con empiema pleural, con el fallecimiento de la paciente en octubre de 2013.

*Paciente 4:* 65 años. Acudió con 64 años por un nódulo de 10 mm irregular y de consistencia dura en unión de cuadrantes externos de mama derecha bajo cicatriz de una tumorectomía previa (realizada por patología benigna). En la BAG se describieron alteraciones histológicas compatibles con fibromatosis, pero acude de nuevo a los 6 meses con un aumento significativo de tamaño (40 mm). En ecografía se visualiza en unión de cuadrantes externos de mama derecha una lesión sólida de 37.2x30.6x36.6 mm, sin alteraciones ecográficas en hueso axilar (ver Figura 2).



Figura 2. Ecografía de la paciente 4

Se realiza nueva BAG con diagnóstico de proliferación mesenquimal de bajo grado, sugestiva de fibromatosis, pero debido a su rápido crecimiento se realiza tumorectomía en septiembre de 2021. En la anatomía patológica: mixofibrosarcoma de bajo grado citológico que mide 5.5x5x4.5 cm, que no infiltra piel ni tejido vascular ni linfático y en los márgenes se encuentra a menos de 1 mm

del margen posterior o profundo. Se realiza una segunda intervención para ampliación de este margen. El estadio es IB (T2 NxMx) G2, y la paciente es remitida a radioterapia radical sobre mama derecha con sobreimpresión del lecho tumoral.

## RESULTADOS

En nuestra serie, ciertamente muy limitada dada la rareza del tumor, encontramos que la media de edad al diagnóstico son 70.5 años. La histología más frecuente es el rhabdomyosarcoma. Estos sarcomas suelen presentar un alto grado citológico (como se ha descrito anteriormente), y presentan un crecimiento rápido, como podemos demostrar por la evolución de la última paciente descrita. Respecto a la diseminación a ganglios linfáticos, encontramos en un 75% de los casos un N0, tratándose de una estadificación clínica (al no estar indicado su análisis por la baja probabilidad de diseminación linfática).

Sobre las metástasis encontramos un 75% de ausencia de metástasis. Sin embargo, una de las pacientes, la paciente n°3 presenta una recaída tras un intervalo libre de enfermedad de 8 meses con metástasis costales, pulmonares, pleurales y ganglionar axilar derecha.

Podemos observar estas características de las pacientes y del tumor en la Tabla 1. Respecto al tratamiento, hemos resumido el tratamiento utilizado en nuestra serie en la Tabla 2.

Absolutamente todas las pacientes fueron tratadas con cirugía. Cabe destacar que la paciente cuya intervención se realizó más recientemente se realizó una cirugía conservadora, pero en las otras 3 pacientes (un 75% de nuestra muestra) se realizó mastectomía total simple.

La radioterapia adyuvante fue un tratamiento de elección en un 75% de las pacientes, siendo descartada en una de ellas debido a su avanzada edad al diagnóstico (84 años). En los dos rhabdomyosarcomas la indicación de radioterapia se debió al alto grado citológico (G3), mientras que en el mixofibrosarcoma fue debido a su tamaño (> 5 cm).

La quimioterapia adyuvante fue empleada en el 50% de las pacientes, aquellas que presentaron un rhabdomyosarcoma, además en ambos casos de alto grado citológico (G3). Se empleó el régimen descrito de elección en los sarcomas, con adriamicina-ifosfamida.

## DISCUSIÓN

Los sarcomas son tumores con una incidencia realmente baja, lo que hace que las series de cada hospital (como es nuestro caso) ofrezcan muestras pequeñas.

En nuestro caso, el subtipo histológico más frecuente es el rhabdomyosarcoma, lo cual difiere de las series presentadas en otros estudios (7, 8, 9, 12). Sería necesario

continuar recogiendo datos para confirmar si este tumor es más característico en nuestra población debido a algún factor externo, o alguna mutación tipo traslocación como las descritas más prevalentes en nuestra área.

Respecto al tratamiento, se han seguido las recomendaciones que aparecen en las diferentes guías, así como la evidencia científica disponible, según la cual la cirugía es el tratamiento inicial de primera línea en este tipo de tumores, si bien observamos una tendencia a realizar una cirugía conservadora (tumorectomía) en el momento actual.

Los sarcomas normalmente se diseminan vía hematogena. Sin embargo, los angiosarcomas, rhabdomyosarcomas, sarcomas de células claras, sarcomas sinoviales y sarcomas epiteliales sí pueden tener una diseminación linfática.

En un estudio realizado por Fong et al. sobre 1772 casos de sarcomas de partes blandas, sólo existían metástasis linfáticas en un 2.6% (25).

Por todo ello, la linfadenectomía no se considera parte de la cirugía de los sarcomas de mama de forma general. En un estudio basado en la supervivencia, epidemiología y resultados finales procedentes de una base de datos desde 1988 a 2002, que reclutaba 333 pacientes con sarcoma de mama, se había realizado linfadenectomía a 129 de ellos y solo seis (el 4.7%) tenían metástasis linfáticas. Ninguno de esos 6 pacientes tuvo una supervivencia superior a 5 años y el estudio de esos ganglios no tuvo impacto en su supervivencia. Esto avala la conclusión de que las metástasis linfáticas se suelen observar en pacientes con enfermedad avanzada (26).

Los angiosarcomas sí suelen metastatizar a ganglios linfáticos regionales. Por tanto, la linfadenectomía o la BSGC deben ser considerados en pacientes de este grupo histológico, especialmente si existen otros factores de riesgo asociados con enfermedad avanzada.

Por tanto, las indicaciones respecto al manejo de la axila son las siguientes:

- En pacientes con axila clínicamente negativa: la BSGC o la linfadenectomía no está indicada de rutina.
- En pacientes con axila clínicamente positiva: se debe hacer PAAF guiada por ecografía. La presencia de metástasis nos debe hacer reevaluar la posibilidad de otra patología, encontrándose en el diagnóstico diferencial el carcinosarcoma o el carcinoma metaplásico.
- Si se confirma la metástasis linfática en paciente con sarcoma de mama, y no hay enfermedad a distancia, entonces está indicada la linfadenectomía

En casos de enfermedad localmente avanzada no sus-

ceptibles de resección primaria se puede emplear la quimioterapia neoadyuvante o radioterapia, para posteriormente realizar una cirugía con márgenes libres.

La indicación de quimioterapia o radioterapia adyuvante sigue las mismas indicaciones que los sarcomas de tejidos blandos (27):

- Tumores de alto grado histológico (II o III).
- Tamaño mayor de 5 cm.
- Márgenes afectos que no pueden ampliarse.

La alta tasa de recurrencias locales después del tratamiento sólo con cirugía (hasta 1 de cada 3 casos según ciertas series), avala el uso de la radioterapia adyuvante post cirugía. El beneficio se centra sobre todo en reducir la tasa de recurrencia locoregional, desconociendo por el momento el impacto en la supervivencia dada la ausencia de ensayos clínicos aleatorizados. Una revisión sistemática de 74 artículos, que incluía un total de 222 pacientes, en aquellos en los que se empleó radioterapia adyuvante tuvieron un mejor intervalo libre de recurrencia (27).

Barrow et al. analizaron 59 pacientes (16 con tumorectomía y 38 con mastectomía). 4 de los 16 con tumorectomía y 13 de los 38 con mastectomía recibieron radioterapia tras la intervención. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas, el 14 % de las recidivas locales ocurrieron en aquellos con tumorectomía sola y una recurrencia del 34% frente al 13% en aquellos con mastectomía sola versus mastectomía más radioterapia (28).

En aquellos sarcomas relacionados con radioterapia previa, la reirradiación, de forma hiperfraccionada se ha usado con resultados favorables, aunque los efectos secundarios deben ser tenidos en cuenta.

Respecto a la quimioterapia adyuvante, su papel también está discutido debido a la escasez de ensayos clínicos aleatorizados. Se debe valorar cada caso en función de las características y estado general del paciente, comorbilidades (incluida la edad), tamaño del tumor, localización y tipo histológico. Será por tanto una opción razonable en pacientes con tumores primarios de alto riesgo (Estadio III) o sarcomas recurrentes y, por su peor pronóstico, en angiosarcomas entre 3 y 5 cm.

La combinación más indicada es doxorubicina más ifosfamida. En pacientes con angiosarcomas relacionados con tratamientos previos que ya han recibido quimioterapia basada en antraciclina se deben emplear taxanos (29).

El Sarcoma Meta-Analysis Collaboration (SMAC) demuestra una mejora en la supervivencia del 11% con quimioterapia adyuvante versus sólo resección en tumores de las extremidades (30). Otros estudios en cambio no demuestran ninguna ventaja en la supervivencia.

En el estudio de 991 pacientes (12) la mayoría recibie-

ron una categoría R0, y aquellos con radioterapia adyuvante tuvieron mejores resultados. Por otro lado, la quimioterapia se asoció con peores resultados (puede ser debido a que son pacientes con estadios más avanzados los que la recibían).

La quimioterapia con hipertermia local se postula como tratamiento para el manejo de los sarcomas localmente avanzados, de alto riesgo o recurrentes (31). La hipertermia consiste en la aplicación en el área del tumor de temperaturas entre 40 y 43 °C con un instrumento térmico electromagnético no invasivo. Linthorst et al demostraron que la radioterapia adyuvante con hipertermia mejoraba el control local en pacientes con angiosarcomas de mama inducidos por radiación.

La quimioterapia paliativa es de elección en el tratamiento de la enfermedad metastásica. Los regímenes clásicos contienen doxorubicina, ifosfamida o en combinación (que obtienen mayores ratios de respuesta). Los angiosarcomas son especialmente sensibles a los taxanos y a la doxorubicina liposomada.

Los nuevos tratamientos quimioterápicos se centran en la investigación de la palifosfamida (metabolito activo de la ifosfamida) y eribulina (inhibidor microtubular no taxano). Otros tienen como objetivo la inhibición de la ruta del VEGF (importante en la angiogénesis) con anticuerpos monoclonales contra el receptor de VEGF1 y 2, como sunitinib, sorafenib o pazopanib. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra VEGF con actividad selectiva contra el angiosarcoma (7).

En estudio también se encuentra el Dasatinib, un inhibidor de la vía de las kinasas src y también contra el receptor de PDGF y VEGF 2, implicados en la angiogénesis.

Otro eje de estudio se centra en el insulin growth factor 1 y 2 (IGF 1 y 2) que activa la vía de las kinasas (Ras/Raf/MEK/ERK) y favorece la supervivencia y proliferación de las células tumorales, inhibida con el anticuerpo monoclonal fugitumumab. Asociado con un inhibidor de m-TOR (everolimus) ha demostrado una mayor potencia de inhibición de la vía IGF en dos niveles diferentes (32, 33).

En la patogénesis de los sarcomas de tejidos blandos y osteosarcomas podrían estar implicados cambios epigenéticos como la metilación del DNA y la acetilación de histonas, que modifican la transcripción de los genes (34). Esto abre la posibilidad de nuevos fármacos dirigidos a las modificaciones epigenéticas producidas.

El desarrollo de paclitaxel unido a albúmina (nab-paclitaxel) resuelve algunos de los efectos secundarios producidos por los taxanos como la neurotoxicidad periférica, la mielosupresión y las reacciones alérgicas, además muestra mayor transporte intracelular, aumento de las concentraciones intratumorales y una mejora de la actividad intratumoral.

Diversos estudios avalan su uso para todo tipo de sarcomas de partes blandas, incluido el de mama, con el único inconveniente de su elevado precio (35).

La supervivencia libre de enfermedad a 5 años de los sarcomas de mama varía entre el 44 y el 66%, y la supervivencia global a 5 años se haya en torno al 49-67%. El pronóstico depende del grado de diferenciación histológica y del tamaño del tumor. El tipo histológico en cambio, no influye en el pronóstico a excepción del angiosarcoma. Los sarcomas post-radiación suelen presentarse en un estadio clínico más avanzado, y por ello tienen peor pronóstico que el resto de sarcomas.

En el seguimiento post- tratamiento, se siguen las guías del National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para los sarcomas de partes blandas y del tronco.

- Estadio I: exploración física cada 3/6 meses durante 2/3 años, después anualmente. Prueba de imagen cada 6/12 meses.
- Estadios II y III: exploración física y prueba de imagen cada 3/6 meses durante 2/3 años, después cada 6 meses durante 2 años, y tras ello, anualmente.

En nuestro centro sólo en un caso se demostró invasión de dermis, y en ningún caso hubo una diseminación vascular ni linfática al diagnóstico.

La importancia del conocimiento y estudio de este tipo de tumores radica en su incidencia creciente dado el aumento del uso de la cirugía conservadora de los tumores de mama, y por tanto se podría traducir en un aumento de los sarcomas post radiación.

Cabe destacar que en nuestro hospital no disponemos de ningún caso de sarcoma post-radiación.

## CONCLUSIONES

Los sarcomas de mama son muy poco frecuentes, y la cirugía es el gold standard de tratamiento. Se recomienda no realizar una disección de ganglios linfáticos axilares en el contexto de una axila clínicamente negativa. La incidencia de diseminación linfática es baja para la mayoría de los sarcomas de tejidos blandos y la linfadenectomía no mejora los resultados.

La RT preoperatoria puede estar indicada para tumores grandes y profundos en un campo previamente no irradiado donde el cirujano espera márgenes cercanos o positivos. La RT adyuvante mejora el control locorregional, pero el impacto sobre la supervivencia no está claro.

Es fundamental un manejo individualizado y multidisciplinar y se necesitan más estudios, dada su baja frecuencia para definir las estrategias terapéuticas más eficaces.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Li, N., Cusidó, M., Navarro, B., Tresserra, F., Baulies, S., Ara, C., & Fabregas, R. Breast sarcoma. A case report and review of literature. *Int J Surg Case Rep* 2016, 24: 203-205. <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2016.04.033>
2. Birch, J., Alston, R., McNally, R., Evans, D., Kelsey, A., Harris, M. et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene* 2001, 20(34): 4621-4628. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204621>
3. Malkin, D, Li, F. P., Strong, L. C., Fraumeni, J. F., Jr, Nelson, C. E., Kim, D. H. et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; 250 (4985): 1233-1238. <https://doi.org/10.1126/science.1978757>
4. Lahat, G., Lazar, A., Lev, D. Sarcoma Epidemiology and Etiology: Potential Environmental and Genetic Factors. *Surg Clin North Am* 2008; 88(3): 451-481. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2008.03.006>
5. Pradniwat, K., Ong, K., Sittampalam, K., Bay, B., Tan, P. Sarcoma of the breast and chest wall after radiation treatment for bilateral breast carcinoma. *J Clin Pathol* 2015; 68(6): 491-495. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-202963>
6. Laskin, W., Silverman, T., & Enzinger, F. Post-radiation soft tissue sarcomas: An analysis of 53 cases. *Cancer* 1988; 62(11): 2330-2340. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19881201\)62:11<2330::aid-cnrcr2820621113>3.0.co;2-2](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19881201)62:11<2330::aid-cnrcr2820621113>3.0.co;2-2)
7. Voutsadakis, Ioannis A., Khalil Zaman, and Serge Leyvraz. Breast Sarcomas: Current And Future Perspectives. *The Breast* 2011; 20 (3): 199-204. <https://doi:10.1016/j.breast.2011.02.016>
8. Zagars, Gunar K., Matthew T. B., Peter W. T. P., Raphael E. P., Shreyaskumar R. P. et al. Prognostic Factors For Patients With Localized Soft-Tissue Sarcoma Treated With Conservation Surgery And Radiation Therapy. *Cancer* 2003; 97 (10): 2530-2543. <https://doi:10.1002/cncr.11365>.
9. Coindre, J., Terrier, P., Guillou, L., Le Doussal, V., Collin, F., Ranchre, D. et al. Predictive value of grade for metastasis development in the main histologic types of adult soft tissue sarcomas. *Cancer* 2001; 91(10): 1914-1926. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010515\)91:10<1914::aid-cnrcr1214>3.0.co;2-3](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010515)91:10<1914::aid-cnrcr1214>3.0.co;2-3).
10. Yap, J., Chuba, P., Thomas, R., Aref, A., Lucas, D., Severson, R., Hamre, M. Sarcoma as a second

- malignancy after treatment for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 52(5): 1231-1237. [https://doi.org/10.1016/s0360-3016\(01\)02799-7](https://doi.org/10.1016/s0360-3016(01)02799-7).
11. Kirova, Y., Vilcoq, J., Asselain, B., Sastre-Garau, X., Fourquet, A. Radiation-induced sarcomas after radiotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 2005; 104(4): 856-863. <https://doi.org/10.1002/cncr.21223>
  12. Lee, J. S., Yoon, K., Onyshchenko, M. Sarcoma of the Breast: Clinical Characteristics and Outcomes of 991 Patients from the National Cancer Database. *Sarcoma*, 2021, 8828158. <https://doi.org/10.1155/2021/8828158>
  13. Lim, S. Z., Ong, K. W., Tan, B. K., Selvarajan, S., Tan, P. H. Sarcoma of the breast: an update on a rare entity. *J Clin Pathol* 2016; 69(5): 373–381. <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2015-203545>
  14. Luini, A., Gatti, G., Diaz, J., Botteri, E., Oliveira, E., Cecilio Sahium de Almeida, et al. Angiosarcoma of the breast: the experience of the European Institute of Oncology and a review of the literature. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105(1): 81–85. <https://doi.org/10.1007/s10549-006-9429-z>
  15. Hodgson, N. C., Bowen-Wells, C., Moffat, F., Franceschi, D., Avisar, E. Angiosarcomas of the breast: a review of 70 cases. *American journal of clinical oncology* 2007; 30(6): 570–573. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181131d62>
  16. Wang, X., Jakowski, J., Tawfik, O., Thomas, P., Fan, F. Angiosarcoma of the breast: a clinicopathologic analysis of cases from the last 10 years. *Ann Diagn Pathol* 2009; 13(3): 147-150. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2009.02.001>
  17. Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, Gershenwald JE, Compton CC, Hess KR, et al. (Eds.). *AJCC Cancer Staging Manual* (8th edition). Springer International Publishing: American Joint Commission on Cancer; 2017
  18. Chen, K., Kirkegaard, D., Bocian, J. Angiosarcoma of the breast. *Cancer* 1980; 46(2): 368-371. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19800715\)46:2<368::aid-cncr2820460226>3.0.co;2-e](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19800715)46:2<368::aid-cncr2820460226>3.0.co;2-e)
  19. Merino, M., Carter, D., Berman, Wang, X., Jakowski, J., Tawfik, O., Thomas, P. Fan, F. Angiosarcoma of the breast: a clinicopathologic analysis of cases from the last 10 years. *Ann Diagn Pathol* 2009, 13(3): 147-150. <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2009.02.001>
  20. Merino, M., Carter, D., Berman, M. Angiosarcoma of the breast. *Am J Surg Pathol* 1983; 7(1): 53-60. <https://doi.org/10.1097/00000478-198301000-00005>
  21. Yonezawa, S., Maruyama, I., Sakae, K., Igata, A., Majerus, P. W., Sato, E. Thrombomodulin as a marker for vascular tumors. Comparative study with factor VIII and Ulex europaeus I lectin. *Am J Clin Pathol* 1987; 88(4): 405–411. <https://doi.org/10.1093/ajcp/88.4.405>
  22. Pai, M. R., Upadhyaya, K., Naik, R., Malhotra, S. Bilateral angiosarcoma breast diagnosed by fine needle aspiration cytology. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51(3): 421–423. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.42549>
  23. Kar, A., Mukhopadhyay, D., Das, S. S., Swain, N. N., Das, B. M., Nayak, M. et al. Cytodiagnosis of angiosarcoma of breast. *Indian J Pathol Microbiol* 2008; 51(3): 427–429. <https://doi.org/10.4103/0377-4929.42551>
  24. Bousquet, G., Confavreux, C., Magné, N., de Lara, C. T., Poortmans, P., Senkus, E. et al. Outcome and prognostic factors in breast sarcoma: a multicenter study from the rare cancer network. *Radiother Oncol* 2007; 85(3): 355–361. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2007.10.015>
  25. Fong, Y., Coit, D. G., Woodruff, J. M., & Brennan, M. F. (1993). Lymph node metastasis from soft tissue sarcoma in adults. Analysis of data from a prospective database of 1772 sarcoma patients. *Annals of surgery*, 217(1), 72–77. <https://doi.org/10.1097/00000658-199301000-00012>
  26. Gullett, N. P., Delman, K., Folpe, A. L., Johnstone, P. A. National surgical patterns of care: regional lymphadenectomy of breast sarcomas. *Am J Clin Oncol* 2007; 30(5): 461–465. <https://doi.org/10.1097/COC.0b013e31804b40f4>
  27. Depla, A. L., Scharloo-Karels, C. H., de Jong, M., Oldenburg, S., Kolff, M. W., Oei, S. B. et al. Treatment and prognostic factors of radiation-associated angiosarcoma (RAAS) after primary breast cancer: a systematic review. *Eur J Cancer* 2014; 50(10): 1779–1788. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2014.03.002>
  28. Barrow, B., Janjan, N., Gutman, H., Benjamin, R., Allen, P., Romsdahl, M. et al. Role of radiotherapy in sarcoma of the breast – a retrospective review of the M.D. Anderson experience. *Radiother Oncol* 1999; 52(2): 173-178. <https://doi.org/10.1016/>

- s0167-8140(99)00070-5
29. Chugh, R., Sabel, M., Feng, M. Breast sarcoma: Treatment. UpToDate 2020. Uptodate.com. Retrieved 17 June 2022, from <https://www.uptodate.com/contents/breast-sarcoma-treatment>.
  30. Pervaiz, N., Colterjohn, N., Farrokhyar, F., Tozer, R., Figueredo, A., Ghert, M. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008, 113(3): 573-581. <https://doi.org/10.1002/cncr.23592>
  31. Thalhammer, M., Karlo, C., Rehak, P., Pilhatsch, A., Mischinger, H., Kohek, P., & Beham, A. 215 POSTER Hyperthermia as a therapeutic option in recurrent breast sarcoma. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32, S64. [https://doi.org/10.1016/s0748-7983\(06\)70650-3](https://doi.org/10.1016/s0748-7983(06)70650-3)
  32. Richter, S., Pink, D., Hohenberger, P., Schuette, H., Casali, P., Pustowka, A., & Reichardt, P. Multicenter, triple-arm, single-stage, phase II trial to determine the efficacy and safety of everolimus (RAD001) in patients with refractory bone or soft tissue sarcomas including GIST. *J Clin Oncol* 2010, 28(15\_suppl): 10038-10038. [https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15\\_suppl.10038](https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.10038)
  33. Quek, R., Morgan, J., Shapiro, G., Butrynski, J., Wang, Q., Huftalen, T. et al. Combination mTOR+IGF-IR inhibition: Phase I trial of everolimus and CP-751871 in patients (pts) with advanced sarcomas and other solid tumors. *Journal Of Clinical Oncology* 2010, 28(15\_suppl): 10002-10002. [https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15\\_suppl.10002](https://doi.org/10.1200/jco.2010.28.15_suppl.10002)
  34. Nacev, B., Jones, K., Intlekofer, A., Yu, J., Allis, C., & Tap, W. et al. The epigenomics of sarcoma. *Nat Rev Cancer* 2020; 20(10): 608-623. <https://doi.org/10.1038/s41568-020-0288-4>
  35. Tian, Z., & Yao, W. . Albumin-Bound Paclitaxel: Worthy of Further Study in Sarcomas. *Front Oncol* 2022, 12. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.815900>

CAMBIO DE NOMBRE

Utrogestan<sup>®</sup>

CAMBIA DE NOMBRE A

Seidigestan<sup>®</sup>  
PROGESTERONA



ORAL/VAGINAL  
Progesterona Natural  
micronizada

Crta. de Sabadell a Granollers Km 15  
08185 Lliçà de Vall (Barcelona, Spain)  
+34 93 844 57 30 - info@lab-seid.com  
[www.lab-seid.com](http://www.lab-seid.com)

SEID LAB

## Caso Clínico

# Tumor anexial de probable origen wolffiano. diagnóstico, manejo quirúrgico y complicaciones postquirúrgicas

Female adnexal tumor of probable wolffian origin. diagnosis, surgical management and post-surgical complications

García Sos JM, Vizcaíno Agote E, Ramiro Arcediano Elia, Escribano Tórtola JJ

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario Severo Ochoa. Leganés. Madrid. España.

### RESUMEN

Se presenta el caso de un tumor anexial de posible origen wolffiano, con características peculiares respecto a los descritos en la literatura relacionadas con la edad y el grado de extensión en el momento de su diagnóstico. Se describe su manejo quirúrgico y las complicaciones postoperatorias.

The case of an adnexal tumor of possible Wolffian origin is reported, with remarkable characteristics compared to those described in the literature related to age and extent at the time of diagnosis. Its surgical management and postoperative complications are described too.

### INTRODUCCIÓN

El tumor anexial de probable origen Wolffiano (FATWO), considerado una entidad benigna que puede comportarse más agresivamente produciendo recurrencias o metástasis. Su origen depende del ligamento ancho, aunque hay casos descritos de origen ovárico, otras estructuras pélvicas o peritoneo, como remanentes mesonéfricos. Presentamos el diagnóstico en una mujer

de 89 años, su manejo quirúrgico y las complicaciones postoperatorias.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 89 años remitida al Servicio de Urgencias Generales por su médico de Atención Primaria por elevación de marcadores tumorales (CEA: 1025,7 y VSG: 92). Refería sensación de distensión abdominal de varias semanas de evolución con estreñimiento habitual, y pérdida de peso de 10 kg en los últimos 2 años. La exploración física fue anodina exceptuando una zona indurada en fosa iliaca derecha y ruidos hidroaéreos presentes.

Se solicitó radiografía de abdomen urgente que mostró un cuadro de ascitis y se solicitó interconsulta preferente al servicio de Medicina Interna, con recomendaciones por las que acudir de nuevo a Urgencias.

En el TAC abdominopélvico se describía una gran masa intrapélvica con líquido libre intrabdominal e imágenes compatibles con implantes peritoneales (Figuras 1 y 2), solicitándose interconsulta preferente a nuestro Servicio de Ginecología.

Con la información obtenida se analizó el caso en el Comité de Tumores de Ginecología para valorar la realización de una biopsia de los implantes por radiología intervencionista o mediante laparoscopia. Se comentó con la paciente, dado su buen estado general, las diferentes alternativas terapéuticas, la cirugía citoreductora/estadiaje, la quimioterapia o la cirugía paliativa.

Con la primera biopsia (BAG) realizada por parte del Servicio de Radiología se obtuvieron 3 cilindros informados como "Hallazgos histopatológicos

CORRESPONDENCIA:

**Jesús María García Sos**

Hospital Universitario Severo Ochoa.

Avenida de Orellana, s/n 28914

Leganés, Madrid.

jmgosos47@gmail.com

compatibles con lesión serosa quística con características de benignidad en la muestra remitida”. Se decidió realizar una segunda toma de biopsia, obteniéndose otros 3 cilindros a través de BAG con un diagnóstico anatomopatológico de “neoplasia de malignidad incierta compatible con tumor anexial Wolffiano (FATWO).

Con este resultado se presentó de nuevo el caso en el Comité de Tumores, y se decidió la realización de cirugía de Debulky (asumiendo que podría quedar residuo tumoral), y quimioterapia adyuvante, con carboplatino y paclitaxel semanal.

Se programó una laparotomía exploradora (histerectomía con anexectomía bilateral y resección de implantes macroscópicos), y se informó a la paciente la posibilidad de una resección intestinal en el caso de que fuese necesario.

Durante la cirugía, se objetivó ascitis peritoneal en cantidad importante y una tumoración anexial gigante izquierda, de aproximadamente 20 cm, irregular, adherida a rectosigma, y una tumoración anexial derecha de 10 cm, adherida a uréter, peritoneo, recto y plica vesical. El útero presentaba implantes tumorales en superficie. Se visualizaron múltiples adenopatías patológicas sobre paquete vascular iliaco y de menor tamaño en el área paraaórtica. La plica vesicouterina presentaba un implante de 10x5 mm. El saco de Douglas estaba ocupado por ambas tumoraciones, además de presentar múltiples implantes de entre 1 y 5 cm por todo el peritoneo parietal, epiplón, colon y cúpulas diafragmáticas. La superficie hepática no presentaba alteraciones.

La cirugía se realizó sin incidencias significativas, realizándose lo acordado en el Comité de Tumores, sin poder researse de manera completa la masa, y quedando tumor macroscópico. Esa misma noche se avisó por enfermería de planta por diuresis escasa (75 cc en 2h 30 minutos). Se realizó una exploración física que no reveló alteraciones, comprobándose que la sonda vesical estaba rota, procediendo a su sustitución sin incidencias. Se realizó una ecografía abdominal sin objetivarse colecciones o hematomas, recesos hepatoesplénicos y esplenorreñales sin líquido libre, por lo que se solicitó hemograma, bioquímica de control, balance hídrico estricto y reingreso en la Unidad de Reanimación para su control.

Tras el reingreso en planta de hospitalización se realizó una interconsulta a Medicina Interna debido a la insuficiencia renal oligúrica y anemia progresiva que precisó la administración de 4 concentrados de hematíes y sueroterapia. Se evidenció en un principio mejoría del ritmo diurético, pero con deterioro progresivo de la función renal con valores de creatinina máxima de 2.34 mg/dL con Na 52 mEq/L y Excreción Fraccional

de Na (EFNa) 3,21% (con intensificación de sueroterapia y furosemida). Presentó un episodio de desaturación al 90% sin disnea, que remontó a valores normales con gafas nasales con un flujo de 2 litros por minuto con leve ortopnea y taquipnea.

En la auscultación pulmonar se objetivaron crepitantes bilaterales en campos medios, y en la ecografía torácica se visualizaron mínimo derrame pericárdico bilateral, aumento líneas B de Kerley hasta tercio superior de ambos campos pulmonares y vena cava dilatada, no colapsable durante la inspiración diagnosticándose a la

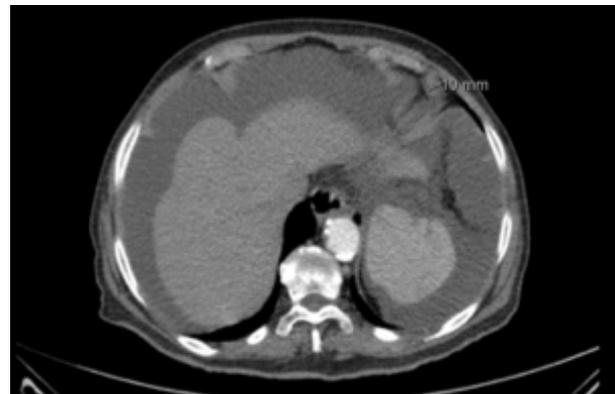


Figura 1. TAC: sección abdominal

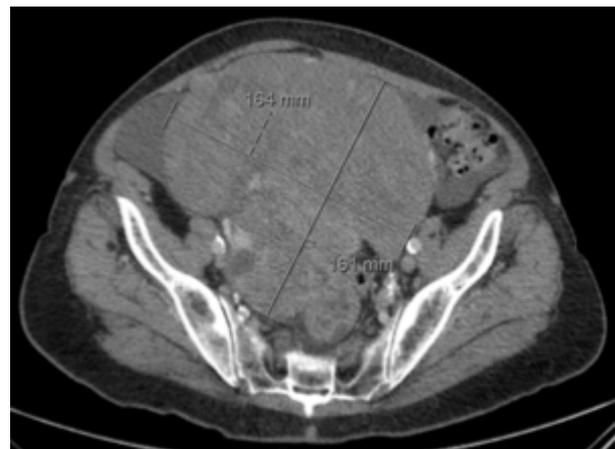


Figura 2. TAC :sección pélvica.

Descripción del TAC:

Abdomen: Parénquima hepático de contornos lisos con imagen hipodensa en segmento 7 inespecífica. Bazo de densidad normal. Vesícula biliar de paredes lisas. Aerobilia. Glándula pancreática con patrón acinar conservado. Riñones de tamaño normal. Gran masa intrapélvica de 15 por 16 cm con abundante cantidad de líquido libre intrabdominal e imágenes que sugieren implantes.

Conclusión: Gran masa intrapélvica con líquido libre intrabdominal e imágenes compatibles con implantes que aunque podría estar en relación con tumor de estirpe leiomiomatosa uterinas dada la existencia de líquido libre sugiere más cistoadenocarcinoma ovárico.

paciente de Insuficiencia Cardíaca Congestiva secundaria a sueroterapia intensiva mas politransfusión y fracaso renal agudo.

Tras la primera analítica de control persistía la elevación de la creatinina con valores de 2,39 mg/dL, con buena evolución clínica, mejoría de la auscultación respecto a día previo y muy buen ritmo de diuresis. Dado el filtrado glomerular estimado de 17 ml/min se suspendió la HBPM y se ajustó el tratamiento antihipertensivo de base de la paciente de cara al alta que se produjo tras 7 días de ingreso con sus correspondientes citas en Ginecología Oncológica y Oncología Médica.

El resultado definitivo de Anatomía Patológica fue de carcinoma seroso heterogéneo, mayoritariamente de bajo grado con áreas de mayor agresividad histológica, primario tubo-ovárico, con afectación bilateral en ambos anejos y extensión a útero, con afectación de parametrio derecho. Estadificación pT2aNx, estadio IIA de la FIGO. Endometrio atrófico quístico, adenomiosis, cérvix uterino sin hallazgos histológicos relevantes”.

Se describió la pieza macroscópica como una lesión dependiente de miometrio sólida, redondeada, bien delimitada y amarillenta, de contenido sólido, homogéneo, con consistencia gomosa blanda. El anejo derecho presentaba una lesión de características similares, con zonas de aspecto necrótico además de calcificaciones dispersas; presentaba también crecimiento a través de la serosa y alcanzando parametrio ipsilateral, alterando la anatomía normal sin poder identificarse claramente la trompa ni el ovario residual. El anejo izquierdo presentaba una trompa de características normales, pero el ovario estaba sustituido por una lesión con características similares a las descritas anteriormente en el anejo derecho.

La descripción microscópica informó de una lesión neoplásica de alta heterogenicidad citológica e histológica que afecta a ambos anejos, parametrio derecho y cavidad endometrial de forma secundaria, infiltrativa y con extensión a través de las serosas. Los patrones histológicos encontrados eran de forma mayoritaria, disposición papilar y de forma más parcial con disposición microquística de aspecto borderline. En las áreas de invasión en serosa, presentaba aspecto sólido, con ocasionales glándulas pequeñas de aspecto tubular, con atipia variable, mostrando de forma parcheada zonas sin clara atipia, morfológicamente similares a tumores derivados de restos Wolffianos. Se observaban zonas con células en tachuela en las áreas de arquitectura microquística y numerosos focos con una atipia celular muy llamativa en relación a arquitectura glandular relativamente preservada.

El análisis inmunohistoquímico reflejaba marcadores alterados (Tabla 1).

La paciente se encuentra en seguimiento clínico, estable y sin empeoramiento de su situación basal en el momento actual, decidió no recibir tratamiento quimioterápico, firmando la denegación del consentimiento informado. Se le informó sobre recursos disponibles, y en el caso de ser necesario solicitar a través de su médico de atención primaria Equipo de Soporte de Atención Domiciliaria de Paliativos.

Tabla 1. Datos inmunohistoquímicos	
INMUNOHISTOQUÍMICA	
Multiqueratina	Positivo
PAX-8	Positivo
CK-7	Positivo parcial
CK20	Negativo
Vimentina	Positivo parcial
CD 10	Negativo
Receptor de estrógenos	Negativo
Receptor de progesterona	Negativo
P53	Mutado (nonsense)
P16	Positivo
WT1	Negativo
NapsinA	Negativa
KI-67	30% en hot spot
Estudio de expresión de proteínas reparadoras de ADN	No alterado

## DISCUSIÓN

Este tipo de tumor es una entidad rara con pocos casos descritos en la literatura. Lo más habitual es comenzar su estudio por un hallazgo incidental ecográfico o dolor abdominal referido por parte de la paciente.

La edad media de presentación en el momento del diagnóstico es de 50 años, aunque en la literatura encontramos un amplio abanico desde aproximadamente los 18 a los 83 años. El tratamiento suele ser quirúrgico siendo el más aceptado la histerectomía y doble anexectomía. No existe una terapia adyuvante específica, siendo tratados normalmente con radiación o esquemas basados en platino. La literatura sugiere beneficios en el tratamiento adyuvante tanto a nivel quimioterápico como radioterápico. Existe una limitada evidencia respecto al uso de tratamientos con enfoque a nivel de receptores hormonales [1].

La mayoría de casos se presentan como un hallazgo casual como en nuestra paciente. Aunque la mayoría de

estos tumores son benignos, el comportamiento agresivo ocasional hace necesario que estas pacientes reciban seguimiento para detectar recurrencias ya que en caso de que aparezcan con el receptor tirosina quinasa (c-kit) positivo hay autores que proponen el uso de Imatinib mesilato [2].

Como diagnósticos diferenciales debemos considerar el carcinoma endometriode de trompa y los tumores de los cordones sexuales como los tumores de las células de la Granulosa y de las células de Sertoli [3,4].

Los marcadores tumorales no suelen estar elevados en la mayoría de casos, aunque en nuestra paciente fue uno de los criterios que más llamó la atención para iniciar el estudio. [5].

Respecto a los criterios de malignidad propuestos por Sivridis (Tabla 2), se cumplirían todos ellos en nuestro caso [6].

Tabla 2. Criterios de malignidad
CRITERIOS DE SIVRIDIS
Tumor de gran tamaño
Hiper celularidad
Invasión capsular
Ruptura de la cápsula
Implantes tumorales demostrables o metástasis

Los casos descritos en la literatura hasta el año 2021 presentan baja tasa de metástasis, a partir del cual parecen presentar un porcentaje mayor de las mismas en el momento del diagnóstico. Nuestro caso clínico es uno de los tumores FATWO con mayor extensión que se puede encontrar en la literatura [7-9].

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hubner et al., 2019;Shalaby and Shenoy, 2020;Ramirez et al., 2002.
2. Steed et al., 2004;Harada et al., 2006.
3. Tumors of the Female Genital Tract Christopher D.M. Fletcher MD, FRCPath Diagnostic Histopathology of Tumors, Chapter 13, 702-912
4. Immunohistology of the Female Genital Tract Ann K. Folkins y Teri A. Longacre Diagnostic Immunohistochemistry, 18, 683-741.e16
5. Ramírez PT, et al. Wolffian duct tumors: Case reports and review of the literature. Gynecol Oncol 2002;86:225-30.
6. Sivridis E, Giatromanolaki A, Koutlaki N, Anastasiadis P. Malignant female adnexal tumour of probable Wolffian origin: Criteria of malignancy. Histopathology 2005;46(6):716-8.
7. (Lesin et al., 2009).
8. Sinha R, Bustamante B, Tahmasebi F, Goldberg GL. Malignant Female Adnexal Tumor of Probable Wolffian Origin (FATWO): A case report and review for the literature. Gynecol Oncol Rep [Internet]. 2021;36(100726):100726
9. Lesin J., Forko-Ilic J., Plavec A., Planinic P. Management of Wolffian duct tumor recurrence without chemotherapy. Arch. Gynecol. Obstet. 2009;280:855–857



**ginep**  
ginecólogos  
privados

12<sup>a</sup>  
Reunión  
Científica

La Coruña 2023

26 y 27 de mayo

PALEXCO  
Palacio de Congresos  
y Exposiciones  
de La Coruña

[www.ginep.es](http://www.ginep.es)



## Caso Clínico

### Endometriosis en hernia umbilical

#### Endometriosis in umbilical hernia

López-Olmos J (1), Navarro P (2)

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

(2). Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Arnau de Vilanova, de Valencia, (España).

#### RESUMEN

Presentamos un caso de endometriosis en hernia umbilical, en una mujer de 43 años , sin antecedente quirúrgico previo ni afectación genital. Cursó con dolor abdominal y nódulo. Con la exéresis y reparación de la hernia, la Anatomía Patológica dio el diagnóstico.

**palabras clave:** Endometriosis, Hernia umbilical  
Tratamiento quirúrgico

#### ABSTRACT

We present a case of endometriosis in umbilical hernia, in a woman of 43 years-old, without prior surgical antecedent nor genital affectation. She presents umbilical pain and nodule. With the exeresis and repair of the hernia, the pathology obtain the diagnosis.

**Keywords:** Endometriosis, Umbilical hernia Surgical treatment

#### CORRESPONDENCIA:

**JORGE LOPEZ-OLMOS**

Avda. Navarro Reverter, 4, 13<sup>a</sup>  
46004- VALENCIA (ESPAÑA)  
jlopezo@sego.es.

#### INTRODUCCION

La endometriosis se define como la presencia de endometrio fuera de la cavidad endometrial. Afecta al 22 % de las mujeres. La endometriosis extragenital es el 0,5-1 % (1). La endometriosis puede afectar al ombligo, y es muy rara. El nódulo de Villar fue descrito en 1886. La endometriosis umbilical es primaria o tras cirugía (2). Cursa con dolor cíclico, hinchazón y sangrado .

El diagnóstico diferencial del nódulo umbilical es ( 3,4,5 ) con : granuloma piogénico, restos embriológicos, hernia, quiste de inclusión, absceso, lipoma, tumores primarios o metastásicos, melanoma, nevus.

La endometriosis en la hernia umbilical es muy rara (6). No se hace el diagnóstico antes de la cirugía, y puede ocurrir después de cirugía laparoscópica. Hay que ver el tipo de dolor, si es cíclico, y empeora con la menstruación. Es importante la Anatomía Patológica para el diagnóstico.

El 90 % de las hernias umbilicales son adquiridas, en el adulto. Los factores de riesgo son : el estreñimiento, la obesidad y la multiparidad.

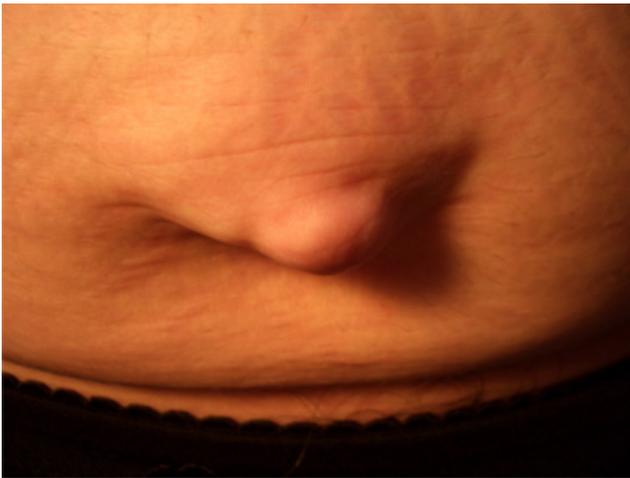
Para el diagnóstico, la clínica, la ecografía y la resonancia magnética ( para la localización extrapélvica ). El tratamiento electivo es la cirugía. Debería excluirse la endometriosis genital con ecografía y laparoscopia (3,5). Si el diagnóstico es postoperatorio, debe remitirse a la paciente a Ginecología para estudio (4). Se puede practicar exéresis en bloque, del ombligo, de la hernia,

y del implante (5). Se puede poner malla y reconstruir el ombligo.

En este trabajo, presentamos un caso clínico que cursó con dolor umbilical, supuesta onfalitis y hernia, que tras su exéresis se llegó al diagnóstico de endometriosis.

### CASO CLINICO

Mujer de 43 años, nuligesta, sin antecedentes médicos ni quirúrgicos de interés. Consultó por dolor periumbilical persistente 15 días. A la exploración se vio onfalitis, y se dio tratamiento antibiótico y antiinflamatorio. La paciente presentaba una hernia umbilical (figura 1).



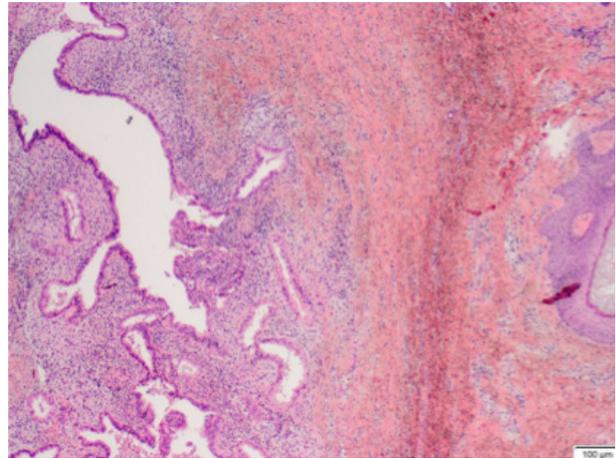
**Figura 1.** Hernia umbilical.

Acudió de nuevo 2 semanas después por dolor umbilical, se palpaba un nódulo muy doloroso. Se decidió tratamiento quirúrgico, se extirpó el nódulo y se reparó la hernia. El postoperatorio fue de curso normal.

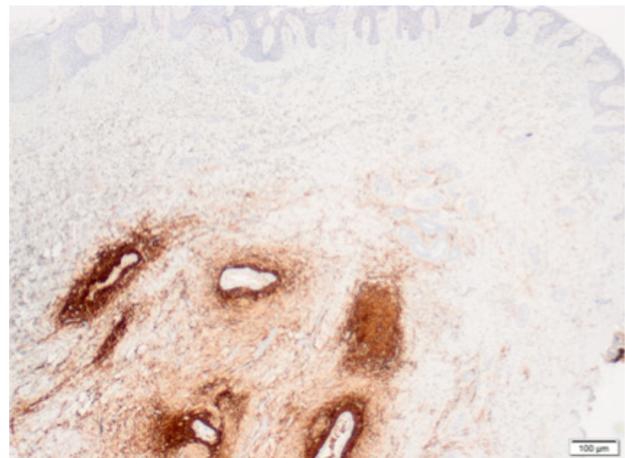
#### El informe de Anatomía Patológica :

Macroscópicamente, se trata de un fragmento cutáneo irregular, que incluye tejido celular subcutáneo.

Microscópicamente, el examen revela la presencia en la dermis profunda y tejido subcutáneo de un grupo de glándulas rodeadas por estroma, que se asemejan a la mucosa endometrial (figura 2). Se realizan técnicas de inmunohistoquímica (IHQ) con CD 10 que marca el estroma glandular (figura 3), poniendo de manifiesto el origen endometrial de la lesión, por lo que se concluye con el diagnóstico de endometriosis en hernia umbilical.



**Figura 2.** Anatomía Patológica ( HE, 40 x)  
Grupo de glándulas irregulares, sin atipia epitelial, rodeadas de estroma, en tejido subcutáneo de región umbilical.



**Figura 3.** Anatomía Patológica ( CD 10, 40 x )  
Con tinción de CD 10, se pone en evidencia el origen endometrial de las células del estroma.

### DISCUSION

Nuestro caso, en una mujer de 43 años, premenopáusica, sin antecedentes quirúrgicos de ningún tipo. Presentó dolor periumbilical persistente. Se diagnosticó de onfalitis, y se dio tratamiento antibiótico y antiinflamatorio, sin mejoría. Posiblemente tuviera un nódulo de Villar, que pasó desapercibido. Al acudir de nuevo con dolor, y tacter un nódulo doloroso con la hernia, se decidió la intervención. El diagnóstico definitivo lo dio la Anatomía Patológica.

La endometriosis umbilical es muy rara sin antecedente quirúrgico previo (7), y también en una hernia (8). Puede haber dolor y sangrado umbilical coincidiendo con la menstruación. Puede hacerse punción aspiración con aguja fina (PAAF) del nódulo umbilical, pero si es hemorrágica, debe hacerse biopsia –exéresis (9). En la intervención, laparoscopia para ver la pelvis y tratamiento si precisara por afectación genital.

El tratamiento quirúrgico debería hacerse en los días 3-4 de la fase folicular (10), para evitar riesgo de difusión de células endometriales, y con excisión completa para evitar recurrencias.

Con historia previa de endometriosis, debe evitarse poner malla de polipropileno para el tratamiento de la hernia (11), por la reacción inflamatoria a cuerpo extraño.

La endometriosis cutánea sería por transporte de células endometriales por los linfáticos o vasos sanguíneos, o conexión directa de la cavidad peritoneal por la hernia (12). Metaplasia de células pluripotenciales en respuesta a estimulación inflamatoria (11).

En IHQ, la citoqueratina 7 es positiva en las glándulas, y la citoqueratina 10 es positiva en el estroma (9). Los receptores de estrógenos y de progesterona son positivos en la endometriosis, también la CD 10 ( como en nuestro caso ), la desmina y la oncoproteína BCL-2 (7).

Tras la intervención nuestra paciente se remitió a Ginecología, donde se comprobó clínica y ecográficamente ausencia de patología endometriósica.

## BIBLIOGRAFIA

- HELLER, D.S. Lesions of the umbilicus: what the minimally invasive gynecologic surgeon needs to know about the belly button. *J Minim Invasiv Gynecol*, 2012; 19: 680-683.
- EL CHAÂR, D y POSNER, G . Villar's nodule: umbilical endometriosis on a patient with stage IV endometriosis and previous umbilical hernia repair. *J Obstet Gynecol Can*, 2012; 34: 123.
- SINGH; A. mUmbilical endometriosis mimicking as papilloma to general surgeon: a case report. *Australian Med J*, 2012; 5: 272-274.
- YUEN, J.S-P; CHOW, P.K.H; KOONG, H.N; HO, J.M.S y GIRIJA, R. Unusual sites (thorax and umbilical hernia sac) of endometriosis. *J R Coll Surg Edinb*, 2001; 46: 313-315.
- ISMAEL, H ; RAGOZA, Y ; HARDEN, A y COX, S. Spontaneous endometriosis associated with an umbilical hernia: A case report and review of the literature. *Int J Surgery Case Reports*, 2017; 30: 1-5.
- LA FERRIERE, N.R y YHEULON , C.G. Spontaneous endometriosis within a primary umbilical hernia. *Hawai'I J med & Public Health*, 2017; 76 ,suppl 2: 7-9.
- STOJANOVIC, M; RADOJKOVIC, M; JERICIC, L; ZLATIC, A; STAOJEVIC, G; JANJIC, D, y otros. Umbilical endometriosis associated with large umbilical hernia. Case report. *Chirurgia*, 2014; 109: 267-270.
- IOVINO, F; RUGGIERO, R ; IRLANDESE, E; GILI, S y LOSCHIAVO, F. Umbilical endometriosis associated with umbilical hernia. *Chir Ital*, 2007; 59: 895-899.
- BRATILA, E; IONESCU, I-M; BADIU, D-C; BERCEANU, C; VLADARIANU, S ; POP, D,M y MEHEDINTU, C . Umbilical hernia masking primary umbilical endometriosis: a case report. *Rom J Morphol Embryol*, 2016, 57; 2 suppl, 825-829.
- PANDEY, D; SHARMA, R y SALHAN, S. Catamenial pain in umbilical hernia with spontaneous reduction: an unusual presentation of a rare entity. *J Clin Diag Res*, 2015; 9: qd 09 –qd 11.
- MAJESKI, J y CRAGGIE, J. Scar endometriosis developing after an umbilical hernia repair with mesh. *South Med J*, 2004; 97: 532-534.
- RAMSANAHIE, A; GIRI, S.K; VELUSAMY, S y NESSIM, G.T. Endometriosis in a scarless abdominal wall with underlying umbilical hernia. *Ir J med Sci*, 2000; 169: 67.

# VULVOVAGINITIS SINTOMÁTICA



Lactobacillus rhamnosus  
**TOM  
22.8**  
CEPA  
EXCLUSIVA

Muy cómodo  
para la paciente

¡1 cápsula al día  
durante 10 días!



**CANDILACTOM®**  
El probiótico  
de RÁPIDA ACCIÓN  
y LARGA DURACIÓN<sup>1</sup>



# Máster en Sexología Médica

Titulación propia de la Universidad Europea del Atlántico

/// Semipresencial ///

Dirigido únicamente a médicos/as

## MATRÍCULA ABIERTA

8<sup>a</sup> Promoción

Octubre 2023 /// Febrero 2025



INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES  
CIPSA

[cipsa@cipsaonline.com](mailto:cipsa@cipsaonline.com)  
Tif - 942 21 30 12

ORGANIZAN



AUSPICIAN



## Información Terapéutica

### Vitamina D, implicación en preconcepción y embarazo. ¿Qué hay nuevo?

Vitamin D, implication in preconception and pregnancy. What's up?

#### Palacios S

*Clinica Palacios de salud y Medicina de la mujer. Madrid España*

Se plantea una revisión clínica actualizada, sobre la implicación de la vitamina D en preconcepción y gestación, en forma de preguntas concretas, a las que se pretende dar una respuesta actualizada fundamentada en la mejor evidencia disponible.

#### ¿A QUÉ DENOMINAMOS VITAMINA D?

Las vitaminas son sustancias orgánicas presentes en cantidades muy pequeñas en los alimentos, pero necesarias para el metabolismo. Su característica común es ser factor vital en la dieta. Se descubrieron estudiando la enfermedad derivada de la carencia de cada una de ellas. Su composición química y funciones fisiológicas varían entre las distintas vitaminas.

Vitamina D, o calciferol, es un término genérico y se refiere a un grupo de compuestos lípidos solubles con una estructura básica de colesterol de cuatro anillos

- Calcifediol: 25-Hidroxi-Vitamina D (25-OH-D). Vida media de 2 a 3 semanas. Actividad a nivel óseo e intestinal. Actividad relativa 1% respecto a

- 1,25-Dihidroxi-Vitamina D (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D)  
Calcitriol: 1,25-Dihidroxi-Vitamina D (1,25-(OH)<sub>2</sub>-D). Vida media 4 a 6 horas. Se caracteriza por su unión a receptores intracelulares en tejidos diana, regula la transcripción genética.

El comportamiento de la vitamina D se asemeja más a una hormona que a una vitamina. Su función parece que se ejerce a través de un único receptor vitamina D (VDR, de su acrónimo en inglés), que se expresa casi de forma universal en todas las células nucleadas. Este receptor pertenece a la clase II de receptores hormonales esteroides<sup>1</sup>.

#### ¿CUÁL ES ORIGEN DE LA VITAMINA D?

La fuente principal se localiza en la dermis, 7-Dehidrocolesterol por efecto de la insolación ultravioleta B, se transforma en cocalciferol (D<sub>3</sub>). Se estima que se precisa la exposición de los brazos y piernas durante 5 a 30 minutos (dependiendo de la hora del día, estación, latitud y pigmentación de la piel) desde las 10h a las 15h, dos veces por semana. La exposición hasta un mínimo eritema de la dermis, supone la producción del equivalente a la ingestión de 10,000-20,000 UI de vitamina D<sub>3</sub>. El uso de protectores solares de factor  $\geq 8$ , disminuye mucho esta capacidad de producción de vitamina D en la dermis. Es conocido el descenso en los niveles séricos en invierno y primavera, en latitud norte ( $> 40^\circ$ , en España el límite está aproximadamente a la altura de Toledo ciudad) desde los meses de noviembre a marzo incluidos, aunque en estudios de intervención a  $43^\circ$  Norte (Toronto, Canadá)

#### CORRESPONDENCIA:

**Santiago Palacios**  
Clínica Palacios de Salud  
y Medicina de la mujer.  
Madrid. España

que corresponde con litoral del Cantábrico, el efecto de la estacionalidad se perdió, no hubo diferencias verano-invierno.

La dieta representa menos del 10% del aporte de vitamina D en pacientes no suplementados. El pescado azul es la fuente principal de D3 y algunos vegetales (setas y, en menor medida, germen de trigo, aguacate) de ergocalciferol (D2). Tanto D3 como D2 a nivel hepático se metabolizan mediante hidroxilación a 25-OH-D. En los riñones 25-OH-D puede transformarse por una segunda hidroxilación en 1,25-(OH)2-D (forma activa) o en 24,25-(OH)2-D (forma inactiva).

### ¿CUÁL ES LA FUNCIÓN DE LA VITAMINA D?

La vitamina D interviene en el metabolismo del fósforo y del calcio, pues la vitamina D promueve la absorción de calcio. La regulación del metabolismo del calcio es la función metabólica más estudiada de la vitamina D. Cifras de 25-OH-D en suero >30 ng/mL (>75 nmol/L), evitan elevación de PTH.

Cuando disminuye el nivel de calcio en sangre, la PTH interviene movilizándolo desde el hueso y aumentando la producción de 1,25(OH)2-D en el riñón, de este modo mantiene los niveles de calcio plasmático dentro de la normalidad.

La expresión del receptor de vitamina D (VDR) en las células inmunológicas ha resaltado un papel destacado de la vitamina D en la inmunidad. En la actualidad diversos estudios experimentales indican que la vitamina D desempeña una función fundamental en la regulación de los sistemas inmunológicos innatos y adaptativos; efectos inmunológicos locales vía VDR, presentes en monocitos/macrófagos, células T, células B, células Natural Killer (NK), células dendríticas. Además, 1,25-(OH)2-D suprime la producción de citoquinas proinflamatorias tales como IL-6, previniendo una respuesta inmune sobreestimada. También se ha observado que 1,25-(OH)2-D puede inducir fenómenos de autofagia, resultando en una mejora en la destrucción bacteriana y vírica. Ismalova y White<sup>12</sup> en su revisión mencionan la asociación de la deficiencia de vitamina D (<40 ng/mL) con cuadros más graves de COVID19, así como estudios que presentan mejora de la respuesta con la suplementación de vitamina D, y estudios aleatorizados en curso. Parte de estas posibles acciones inmunológicas

pueden explicarse de forma indirecta por la disminución del riesgo de enfermedad autoinmune, entre adultos no grávidos suplementados con 2000UI/día de vitamina D, demostrado en un ensayo aleatorizado.

Durante la gestación el feto depende del aporte de vitamina D, calcio y fósforo, los cuales son transferidos a través de la placenta. Los niveles sanguíneos de 25-OH-D en cordón umbilical y maternos se correlacionan, siendo mayores en los recién nacidos de madres suplementadas.

### ¿QUÉ NIVELES DE LA VITAMINA D SE CONSIDERAN ADECUADOS?

En la sangre, la vitamina D 25-OH-D se mide en nanomoles por litro (nmol/L) o en nanogramos por mililitro (ng/mL).

- 1 nmol/L de 25(OH) es equivalente a 0,4 ng/mL.
- 1ng/ml de 25(OH) D es equivalente a 2,5 nmol/L.
- 1 mcg de vitamina D equivale a 40UI

Niveles de 25(OH)D >30 ng/mL, previenen el ascenso sérico de PTH y la movilización de calcio del hueso.

Los niveles de vitamina D según criterio de distintas sociedades:

	Deficiente		Insuficiente		Óptimo (Repleto)	
	ng/mL	nmol/l	ng/mL	nmol/l	ng/mL	nmol/l
ES	<20	<50	20-30	50-75	>30	>75
SEGO	<15	<37,44	15-30	37,44-75	>30	75
Endocrine Society (ES)						
Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO)						

Para alcanzar estos niveles Sociedad de Endocrinología de Estados Unidos<sup>16</sup> estima que se precisa una suplementación de 1500-2000 UI de colecalciferol diarios. Por otro lado, IOM (Institute of Medicine) considera niveles séricos de 25(OH)D ≥ 50 nmol/L (20 ng/mL) como suficientes. Ambos organismos citan 4000UI diarias como límite superior en la suplementación. Una dieta normal aporta unas 200 UI al día.

Establecer el límite de “normalidad” tiene implicación para la indicación de suplementación. Con nivel de 25(OH)D ≥20 ng/mL (50 nmol/L), en Reino Unido 31% de las gestantes requieren suplementación, incrementándose hasta 67% si el límite es ≥30 ng/mL (75 nmol/L). En España la modificación sería de 20 a 52%<sup>19</sup>.

## ¿CÓMO INFLUYE LA VITAMINA D EN LA FERTILIDAD?

En modelo animal de primates, se ha comprobado que la biosíntesis de vitamina D y sus sistemas de señalización son expresados en los folículos ováricos. La vitamina D<sub>3</sub> desempeña una función en la regulación del desarrollo folicular. Los datos del estudio de Xu et al, sugieren acciones endocrinas y paracrin/autocrinas de la vitamina D en el ovario, y un efecto trófico fase específico de la vitamina D en la supervivencia del folículo, su crecimiento y función, incluyendo la maduración del oocito.

Dado que VDR se expresa en folículos madurados in vivo, la vitamina D sintetizada en hígado y riñón, podría actuar directamente en los folículos para regular su desarrollo. Los VDR se localizan predominantemente en el oocito de los folículos en las fases precoces del desarrollo folicular, especialmente en los folículos primordiales y primarios. Según progresa el crecimiento folicular los VDR también se identifica en las células de la granulosa<sup>21</sup>. Los autores resaltan que para investigar sobre los efectos de vitamina D en la función ovárica in vivo se deben considerar múltiples factores, como son el estado inicial de la paciente, la dosis y duración de la suplementación con vitamina D.

En fases iniciales del embarazo, tanto en decidua como en placenta, se inicia una inducción temprana de VDR y  $\alpha$ -hidrolasa CYP27B1. Este fenómeno destaca la función de la vitamina D en la concepción, incluyendo el proceso de implantación. En modelos animales, en los que se bloquea VDR y  $\alpha$ -hidrolasa CYP27B1, se induce hipoplasia uterina e infertilidad que revierte con la administración de vitamina D<sub>10</sub>. Estas acciones son indicios de la importancia de vitamina D en la implantación embrionaria.

En un estudio sobre el trofoblasto extravelloso de origen humano en el que se trató in vitro con 25-OH-D o 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D, se verificó un incremento en la invasión de trofoblasto extravelloso en los cultivos celulares tratados respecto a los controles ( $p < 0.01$ ).

Tamblim et al en una revisión sistemática y metaanálisis concluyeron que mujeres con niveles deficientes de vitamina D (<20 ng/mL) frente a óptimos ( $\geq 30$  ng/mL) se asociaban un mayor riesgo de aborto (OR, 1.94; IC 95% [1.25–3.02]), que se mantenía con niveles insuficientes (20-29 ng/mL) (OR,

1.60; IC 95% [1.11–2.30]). Mumford et al, en un estudio secundario de un ensayo prospectivo, demostraron que son los niveles preconceptionales de 25-OH-D  $\geq 30$  ng/mL (75 nmol/L) y no los determinados en semana 8 de embarazo, son los que se relacionan con un aumento en hijo vivo (RR 1,35; IC 95% 1,02-1,29) y embarazo clínico (RR 1,10; IC 95% 1,01-1,20), frente a mujeres con niveles deficientes o insuficientes (< 30 ng/mL). La suplementación en la gestación no reduce el riesgo de aborto<sup>23</sup>.

## ¿CÓMO INFLUYE EL EMBARAZO EN LA FUNCIÓN DE LA VITAMINA D?

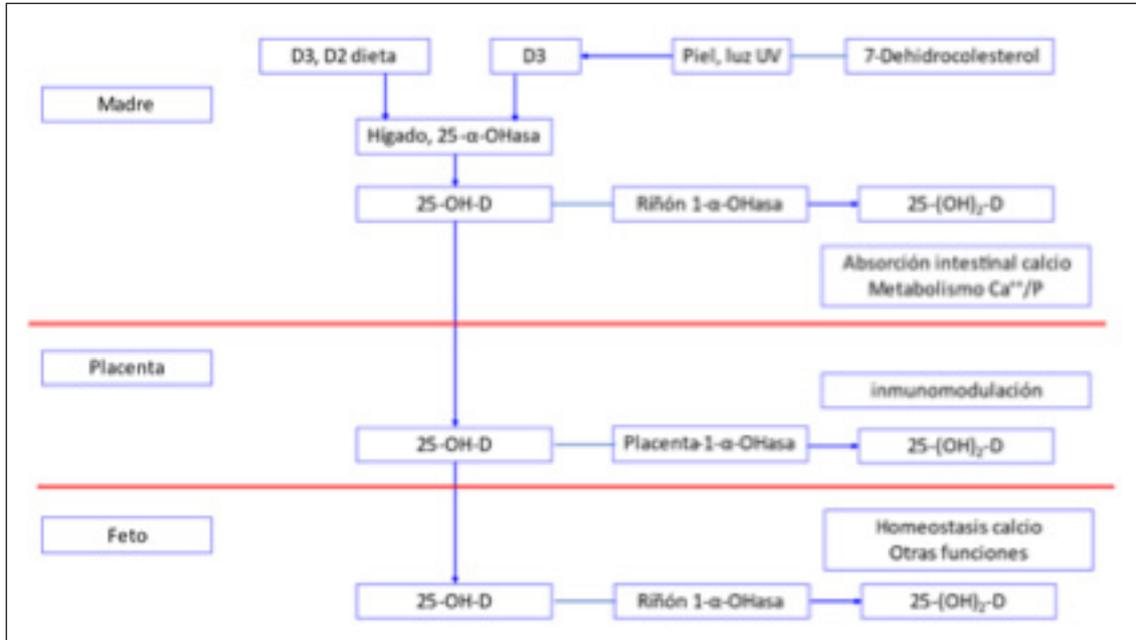
Durante la gestación, la placenta cumple varias funciones: transferencia de nutrientes, “filtro” para algunos elementos, es órgano endocrinológico e inmunomodulador. Respecto a vitamina D, la placenta permite el paso de 25-OH-D al feto, su forma activada 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D prácticamente no la atraviesa. La forma activa en el feto es producto de la hidroxilación a nivel renal fetal, y depende de los niveles maternos de 25-OH-D. La placenta y la decidua que poseen 1- $\alpha$ -hidrolasa, sintetizan 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D, pero el origen renal materno es el más importante en la gestación<sup>8</sup>. El aumento de 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D materna, que mejora la capacidad materna de absorción de calcio, se establece antes de que sea necesario para cumplir con las necesidades fetales, y no se mantiene en la lactancia. Por circunstancias como esta se piensa en otras funciones, como son las inmunológicas.

Durante el embarazo y la lactancia, la mujer activa adaptaciones fisiológicas que sirven para proteger la homeostasis del calcio en el feto, de tal forma, que incluso en presencia de deficiencia materna de vitamina D, el recién nacido tiene un calcio sérico normal y salud ósea aparentemente normal.

La 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D tiene un potente efecto inmunomodulador a nivel de placenta, inhibiendo la respuesta adaptativa de T-helper1, mientras estimula las reacciones antimicrobianas innatas en las células placentarias.

Se adjunta Esquema 1, con resumen sobre las diversas transformaciones de los precursores de vitamina D, vitamina D activa, y sus funciones en relación con el territorio en el que se localicen

Esquema 1



### ¿CÓMO INFLUYE LA VITAMINA D EN EL RESULTADO GLOBAL DEL EMBARAZO?

Desde el punto de vista clínico cobra interés conocer el impacto de los resultados positivos de la investigación básica en la asistencia a nuestras pacientes. Así, Chu et al publicaron en 2018 un metaanálisis sobre el efecto de vitamina D en el resultado de embarazo. El estudio se diseñó con mujeres sometidas a cualquier tipo de técnica de reproducción artificial (FIV, ICSI, criotransferencia) a las que se les estudió el estado de vitamina D, mediante determinación en suero o líquido folicular, de forma previa al tratamiento. El objetivo primario fue evaluar la tasa de hijo vivo respecto al estado de vitamina D y la tasa de embarazo bioquímico y clínico como objetivos secundarios. Los niveles de vitamina D se establecieron según el criterio de la Sociedad de Endocrinología<sup>16</sup>. En cuanto a los resultados, la tasa de hijo vivo de las mujeres con niveles óptimos de vitamina D fue un 30% superior a aquellas con niveles insuficiente/deficiente (OR 1.33 [1.08–1.65]). Los resultados secundarios también fueron mejores a favor de las mujeres con niveles óptimos de vitamina D, embarazo bioquímico (OR 1.34 [1.04–1.73]), embarazo clínico (OR 1.46 [1.05–2.02]). La tasa de aborto no demostró diferencias (OR 1.12 [0.81–1.54]). El aumento de embarazos bioquímicos puede estar en relación con la hipótesis de que la vitamina D mejora la implantación embrionaria. Estos datos fueron cuestionados por Iliuta et al y tras reevaluar el metaanálisis, Chu et al confirmaron como datos estadísticamente significativos la tasa de embarazo clínico (OR 1.47 [1.04–2.10]).

Algunos autores atribuyen el aumento de fertilidad en los meses de verano/otoño al posible aumento de vitamina D por exposición solar, aunque el mecanismo exacto no ha sido dilucidado.

Aghajafari et al en un metaanálisis, realizado con estudios no aleatorizados, demostraron la relación entre los niveles insuficientes de 25-OH-D con diabetes gestacional (OR 1,49 [1,18-1,89]), preeclampsia (OR 1,79 [1,25-2,58]), pequeño para edad gestacional (OR 1,85 [1,52-2,26]). Además evidenciaron que las gestantes con niveles séricos bajos de 25-OH-D tuvieron un aumento de vaginosis bacteriana, recién nacidos bajo peso (<2500 g), sin aumento de parto mediante cesárea. La definición de niveles insuficientes de 25-OH-D fue <30 ng/mL (75 nmol/L) para variables maternas; <15 ng/mL (37,5 nmol/L) para variables neonatales. La asociación entre niveles anormales de 25-OH-D en gestaciones de ≤24 semanas con preeclampsia se demostró al comparar deficiencia o insuficiencia con niveles óptimos (OR 1.58, [1.39–1.79]), deficiencia con insuficiencia u óptimos (OR 1.35, 95% CI 1.10–1.66), insuficiencia con óptimos (OR 1.44, [1.24–1.66]), deficiencia con óptimos (OR 1.50, [1.05–2.14]). Scholl et al relacionaron deficiencia de 25-OH-D (<20ng/mL [50 nmol/L]) con preeclampsia en presencia de valores de PTH elevados (>62 pg/mL) (aOR 2.86; [ 1.28–6.4]), desapareciendo la asociación si no se verificaba el ascenso de PTH. Otros autores, no han confirmado estos datos de asociación entre hipovitaminosis D y preeclampsia, incluso con niveles deficientes 25(OH)D <15.0 ng/mL (aOR = 1.35 [ 0.40-

4.50]). Fernández-Alonso et al en una serie estudiada en España, con más de 400 gestantes, tampoco establecieron relación entre estado de vitamina D y preeclampsia.

La suplementación con 50000 UI/2 semanas en pacientes con antecedente de preeclampsia y niveles séricos de 25ng/mL, demostró efecto preventivo en preeclampsia recurrente, siendo el riesgo 1,94 superior en el grupo placebo (IC 95%, 1.02-3.71). Sablok et al en un ensayo aleatorizado demostraron una disminución de parto pretérmino, preeclampsia y mejora de peso en recién nacido en el grupo suplementado con vitamina D (dosificación dependiendo de nivel sérico, en forma de megadosis única o mensuales).

Otros estudios clínicos no han demostrado un efecto independiente de la suplementación de vitamina D en la prevención de preeclampsia. Bien es cierto, que conceptos como dosificación, momento y tiempo de suplementación no han sido estudiados de forma completa. Mirzakhani et al en su estudio aleatorizado comparando 4400UI de colecalciferol (4000 UI suplemento + 400 UI en polivitamínico) con 400 UI (placebo+ 400 UI en polivitamínico), en más de 800 gestantes no encuentran diferencias estadísticamente significativas en la aparición de preeclampsia, cuando la suplementación se inicia entre la semana 10 y la 18 de gestación. Sin embargo, las mujeres con niveles de 25-OH-D  $\geq$  30ng/mL al inicio de la gestación y en la determinación de tercer trimestre (32-38 semanas), independientemente de si se suplementaron o no, presentaron un menor riesgo de preeclampsia que las mujeres con niveles insuficientes en las dos determinaciones (2.25% vs. 11.92%; RR, 0.20; [0.06–0.66]; P < 0.008). Ninguna embarazada con 25-OH-D > 37ng/mL al inicio de la gestación desarrolló preeclampsia. En el ensayo no se documentaron efectos secundarios derivados de la suplementación con vitamina D a altas dosis. Los autores destacan en la discusión que el beneficio pudiera obtenerse si la suplementación se iniciara de forma preconcepcional, detalle que debería someterse a estudio aleatorizado.

Diversos estudios observacionales han relacionado niveles bajos de vitamina D con retardo de crecimiento intrauterino y con recién nacido de bajo peso, en hijos de madre de piel blanca. Jakubiec-Wisniewska et al en un estudio de cohortes prospectivo, llevado a cabo en Polonia, donde su Sociedad de Ginecología y Obstetricia recomienda suplementación de 2000UI diarias de vitamina D, realizado en mujeres con un embarazo complicado con retardo de crecimiento intrauterino, estadio 1 antes de semana 32 con fecha probable de parto de octubre

a marzo, suplementadas con 2000UI de vitamina D al día, frente a suplementaciones inferiores a 500 UI/día. Observaron un incremento medio de peso fetal en el plazo de 14 días tras el diagnóstico en las madres suplementadas con 2000UI de 141.01 g (IC 95%: 98.41-183.61, p < 0.0001), frente a aquellas que lo hacían con dosis <500UI/día (p=0,0011). Entre las limitaciones del estudio cabe destacar que la edad gestacional al ingreso era inferior en el grupo que suplementaba con menos de 500 UI diarias (29.57 semanas VS 31.57 semanas; p= 0.0002), que se tradujo en un peso fetal inicial menor, dependiente de la edad gestacional (p < 0.0001), pero no de la dosificación de vitamina D (p = 0.3956).

El ensayo clínico aleatorizado doble ciego MAVIDOS realizado en el Reino Unido, en el cual se suplementó con colecalciferol 1000 UI/ día a partir de semana 14 y antes de semana 17 de embarazo, no demostró aumento de la masa ósea total del recién nacido medido por DXA. En una evaluación secundaria, tanto la cantidad de calcio óseo como la densidad mineral ósea en columna lumbar mejoró en los recién nacidos suplementados en los meses de invierno, sin embargo, no fue así para el peso al nacimiento. La dosis de 1000 UI se mostró segura y consiguió niveles óptimos en la mayor parte de las gestantes. Roth et al en un ensayo aleatorizado realizado en Bangladesh evaluaron a 1164 niños con un año de edad (89,5% de 1300 gestaciones) cuyas madres fueron suplementadas desde la semana 17 a 24 de gestación hasta el parto, de forma semanal con dosis de: sin suplementación (grupo placebo), 4200UI, 16800 UI, 28000UI, un quinto grupo fue suplementado con 28000 UI semanal tanto en la gestación como en las primeras 26 semanas postparto, demostraron que no había diferencias antropométricas entre los grupos. Hewison et al comentaron este estudio, aduciendo que el inicio tardío de la suplementación durante el embarazo pudiera ser uno de los motivos por los que no se demostró beneficio.

En la última revisión actualizada de Palacios et al en Cochrane (2019) sobre la suplementación con vitamina D en la gestación se afirma

- Suplementación con vitamina D aislada,
  - Probablemente reduce el riesgo de
    - Preeclampsia, diabetes gestacional, recién nacido de bajo peso
    - Podría ser que redujera el riesgo de
      - Hemorragia postparto grave
      - No suponga cambios en
        - Parto pretérmino < 37 semanas
- Suplementación con vitamina D combinada con calcio

- probablemente reduce el riesgo de
  - Preeclampsia
- Puede aumentar el riesgo de
  - Parto pretérmino < 37 semanas
  - Suplementación con vitamina D combinada con otros nutrientes
- No supone diferencia en
  - Parto pretérmino (< 37 semanas), recién nacido bajo peso (< 2500 g)

Palacios et al<sup>51</sup> concluyen que se requieren más estudios de alta calidad y de mayor tamaño muestras para evaluar el efecto de la suplementación con vitamina D en la gestación.

### ¿CUÁL ES LA PREVALENCIA DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D?

La prevalencia de la deficiencia de vitamina D en mujeres gestantes es alta, de forma global en diversas partes del mundo. En una serie estudiada en España, costa mediterránea, Pérez-López et al demostraron que el 64,1% eran deficientes (25-OH-D <20 ng/mL) o insuficientes (20–29.99 ng/mL) en el primer trimestre de embarazo. Los factores de riesgo asociados fueron raza no-caucásica, aumento en índice de masa corporal (IMC), primer trimestre acontecido en otoño/invierno y ser nulípara. Estos datos nacionales, se enmarcan en una “epidemia” en los países europeos, donde la prevalencia de estado deficiente <20 ng/mL (<50 nmol/L) es de 40%.

### ¿CÓMO SE EXPLICA ESTA PREVALENCIA DE LA DEFICIENCIA DE VITAMINA D?

La escasa exposición solar por la vestimenta y el uso de protectores solares (prevención melanoma), el aumento de la urbanización, la pigmentación dérmica y las dietas vegetarianas son consideradas las causas de esta epidemia mundial que es la deficiencia en los niveles de vitamina D<sup>43</sup>.

### ¿CON QUÉ SUPLEMENTAR?

El principio activo para la suplementación en la gestación recomendado es colecalciferol (D3), al ser un precursor que requiere metabolización le confiere seguridad en el uso. A mayor nivel sérico de colecalciferol, menor metabolización en principio activo, por regulación de “feed-back” negativo. En gestantes no se han realizado estudios de suplementación con calcifediol (metabolito activo). Calcifediol (metabolito activo) se indica a pacientes ancianos, pacientes con enfermedad renal, pacientes que precisen fotoprotección. En gestantes no se han realizado estudios de suplementación con calcifediol, por ello no se recomienda su uso<sup>8</sup>.

Sobre la seguridad de la suplementación, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS, publicó una nota en 2019 “VITAMINA D: CASOS GRAVES DE HIPERCALCEMIA POR SOBREDOSIFICACIÓN EN PACIENTES ADULTOS Y EN PEDIATRÍA”, sobre casos de sobredosificación con complicaciones graves, donde los casos fueron observados en adultos tratados con calcifediol (principio activo) a una frecuencia mayor a la prescrita (uso diario de presentaciones mensuales). No existe notificación de alerta de seguridad para el uso de colecalciferol. Por otro lado, no se conoce sobredosificación de vitamina D por exposición solar (producción de colecalciferol a nivel dérmico)<sup>4</sup>.

### ¿CÓMO SUPLEMENTAR DURANTE LA GESTACIÓN? ¿DOSIS DIARIAS? ¿DOSIS DE CHOQUE?

Parece ser que dosis diarias de colecalciferol muestran una respuesta más sostenida en el nivel de 25-OH-D (superior a 30 ng/mL) que dosis elevadas, semanales, mensuales o en forma única<sup>8,52</sup>. En pacientes adultos no gravidos se estima un ascenso de 2.0 ng/ml (5.0 nmol/l) cada 100 U/día, teniendo mejor respuesta los pacientes con una hipovitaminosis D más marcada. Megadosis administradas de forma aislada o con carácter mensual pueden ayudar al cumplimiento del tratamiento.

En los pacientes no gravidos, los niveles de 25-OH-D están inversamente relacionados con el IMC. En el momento de la suplementación, los pacientes con IMC más elevado tienen una respuesta más atenuada a la suplementación respecto a pacientes con IMC normal, con diferencias estadísticamente significativas.

La dosificación diaria varía desde 400 UI hasta 4000UI, sin haberse identificado efectos secundarios relevantes con estas dosificaciones. Dosis de 200-400 UI diarias, no consiguen niveles séricos óptimos de vitamina D<sup>52</sup>. Cooper et al<sup>15</sup> en un ensayo aleatorizado comprobaron que 1000 UI diarias es una dosis segura. Rodda et al<sup>14</sup>, con dosificaciones de 2000 UI diarias no obtienen resultados óptimos para la semana 28 en un tercio de las gestantes tratadas, pero con 2000UI se consiguen mejores resultados que con 400UI. Hollis et al demostraron que dosis de 4000UI/día, consiguen niveles séricos de 32 mg/mL (80nmol/L) maternos en 83,9 % gestantes, siendo estas dosis seguras. Wagner and Hollis, aconsejan alcanzar 40 ng/mL, nivel al que la producción de 1,25-(OH)<sub>2</sub>-D no es sustrato dependiente<sup>61</sup>, de forma preconcepcional o en etapas precoces del embarazo, para ello proponen dosis diarias de 4000 UI, dosificación

que permite alcanzar los niveles séricos de personas con exposición solar suficiente<sup>61</sup>. SEGO recomienda suplementar con 400-600 UI diarias a las gestantes, incrementar a 1000 UI si nivel insuficiente (15-30 ng/mL), llegando a 2000UI con deficiencia (<15 ng/mL)<sup>17</sup>

Larqué et al<sup>8</sup>, en su revisión aconsejan determinación de 25-OH-D preconcepcional o primeras fechas de embarazo a aquellas mujeres con factores de riesgo para hipovitaminosis D; como son piel oscura, vestimentas con amplia cobertura, tratamiento con corticoides, hipertensión arterial, diabetes pregestacional, enfermedades autoinmunes, malabsorción, antecedente cirugía bariátrica; para suplementar según niveles basales. Por otro lado, Rodda et al<sup>14</sup>, plantean la suplementación universal por la alta prevalencia del déficit de vitamina D, de forma que la mayor parte de las gestantes se beneficie de la actuación; evitando al mismo tiempo, su determinación y sus costes; con baja probabilidad de efectos secundarios debidos a la suplementación con colecalciferol.

## CONCLUSIONES

Estudios observacionales relacionan niveles maternos de vitamina D deficientes o insuficientes durante el embarazo con efectos adversos en la gestante (preeclampsia, diabetes gestacional, aborto de primer trimestre) y en el recién nacido (bajo peso, asma). Ensayos de suplementación con objetivo “intención de tratar” no han replicado estos resultados de forma uniforme. Se plantean dudas sobre el inicio tardío del suplemento, abogando por un uso preconcepcional similar al del folato; sobre la dosis de vitamina D, se considera que el aporte habitual de los polivitamínicos (200-400 UI) es insuficiente, defendiendo el uso de dosis superiores, incluso de 4000 UI. La prevalencia del déficit de vitamina D es alta. Dado que los efectos de la vitamina D están ligados a los niveles séricos adecuados, independientemente del brazo de la aleatorización existen dos posturas: la suplementación preconcepcional y gestacional universal a dosis altas (no se conocen efectos adversos con colecalciferol), o la determinación en suero y suplementación ajustada a necesidades.

### Bibliografía

1. Pazirandeh S, Burns DL. Overview of vitamin D. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) Último acceso 22 marzo 2023.
2. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81. doi: 10.1056/NEJMra070553. PMID: 17634462.
3. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, Moreno L, Damsgaard CT, Michaelsen KF,

Mølgaard C, Jorde R, Grimnes G, Moschonis G, Mavrogianni C, Manios Y, Thamm M, Mensink GB, Rabenberg M, Busch MA, Cox L, Meadows S, Goldberg G, Prentice A, Dekker JM, Nijpels G, Pilz S, Swart KM, van Schoor NM, Lips P, Eiriksdottir G, Gudnason V, Cotch MF, Koskinen S, Lamberg-Allardt C, Durazo-Arvizu RA, Sempos CT, Kiely M. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr;103(4):1033-44. doi: 10.3945/ajcn.115.120873. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26864360; PMCID: PMC5527850.

4. Tavera-Mendoza LE, White JH. Cell defenses and the sunshine vitamin. *Sci Am*. 2007 Nov;297(5):62-5, 68-70, 72. doi: 10.1038/scientificamerican1107-62. PMID: 17990825.
5. Kramer CK, Ye C, Swaminathan B, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Retnakaran R. The persistence of maternal vitamin D deficiency and insufficiency during pregnancy and lactation irrespective of season and supplementation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2016 May;84(5):680-6. doi: 10.1111/cen.12989. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26641010.
6. Dawodu A, Davidson B, Woo JG, Peng YM, Ruiz-Palacios GM, de Lourdes Guerrero M, Morrow AL. Sun exposure and vitamin D supplementation in relation to vitamin D status of breastfeeding mothers and infants in the global exploration of human milk study. *Nutrients*. 2015 Feb 5;7(2):1081-93. doi: 10.3390/nu7021081. PMID: 25665158; PMCID: PMC4344576.
7. Pérez-López FR. Low maternal vitamin D status during pregnancy requires appropriate therapeutic intervention. *Int J Gynaecol Obstet*. 2012 Jan;116(1):4-5. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.10.001. Epub 2011 Oct 26. PMID: 22036063.
8. Larqué E, Morales E, Leis R, Blanco-Carnero JE. Maternal and Foetal Health Implications of Vitamin D Status during Pregnancy. *Ann Nutr Metab*. 2018;72(3):179-192. doi: 10.1159/000487370. Epub 2018 Mar 13. PMID: 29533937.
9. Valero Zanuy MA, Carranza FH. Metabolismo, fuentes endógenas y exógenas de vitamina D. <https://www.elsevier.es/es-revista-reemo-70-articulo-metabolismo-fuentes-endogenas-exogenas-vitamina-13108019>.
10. Cyprian F, Lefkou E, Varoudi K, Girardi G. Immunomodulatory Effects of Vitamin D in Pregnancy and Beyond. *Front Immunol*. 2019 Nov 22;10:2739. doi: 10.3389/fimmu.2019.02739. PMID: 31824513; PMCID: PMC6883724.
11. Chun RF, Liu PT, Modlin RL, Adams JS, Hewison

- M. Impact of vitamin D on immune function: lessons learned from genome-wide analysis. *Front Physiol.* 2014 Apr 21;5:151. doi: 10.3389/fphys.2014.00151. PMID: 24795646; PMCID: PMC4000998.
12. Ismailova A, White JH. Vitamin D, infections and immunity. *Rev Endocr Metab Disord.* 2022 Apr;23(2):265-277. doi: 10.1007/s11154-021-09679-5. Epub 2021 Jul 29. PMID: 34322844; PMCID: PMC8318777.
  13. Hahn J, Cook NR, Alexander EK, Friedman S, Walter J, Bubes V, Kotler G, Lee IM, Manson JE, Costenbader KH. Vitamin D and marine omega 3 fatty acid supplementation and incident autoimmune disease: VITAL randomized controlled trial. *BMJ.* 2022 Jan 26;376:e066452. doi: 10.1136/bmj-2021-066452. PMID: 35082139; PMCID: PMC8791065.
  14. Rodda CP, Benson JE, Vincent AJ, Whitehead CL, Polykov A, Vollenhoven B. Maternal vitamin D supplementation during pregnancy prevents vitamin D deficiency in the newborn: an open-label randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015 Sep;83(3):363-8. doi: 10.1111/cen.12762. Epub 2015 Apr 8. PMID: 25727810.
  15. Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ, Kennedy S, Papageorgiou AT, Schoenmakers I, Fraser R, Gandhi SV, Carr A, D'Angelo S, Crozier SR, Moon RJ, Arden NK, Dennison EM, Godfrey KM, Inskip HM, Prentice A, Mughal MZ, Eastell R, Reid DM, Javaid MK; MAVIDOS Study Group. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 May;4(5):393-402. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00044-9. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26944421; PMCID: PMC4843969.
  16. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, Gordon CM, Hanley DA, Heaney RP, Murad MH, Weaver CM; Endocrine Society. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jul;96(7):1911-30. doi: 10.1210/jc.2011-0385. Epub 2011 Jun 6. Erratum in: *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Dec;96(12):3908. PMID: 21646368.
  17. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). GapSEGO. CONTROL PRENATAL DEL EMBARAZO NORMAL. Protocolo actualizado en Mayo de 2017. [https://sego.es/Guias\\_de\\_Assistencia\\_Practica#perinatal](https://sego.es/Guias_de_Assistencia_Practica#perinatal). Último acceso 13/04/2023
  18. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 21796828.
  19. Rodríguez-Dehli AC, Riaño Galán I, Fernández-Somoano A, Navarrete-Muñoz EM, Espada M, Vioque J, Tardón A. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España [Prevalence of vitamin d deficiency and insufficiency and associated factors in pregnant women of northern Spain]. *Nutr Hosp.* 2015 Apr 1;31(4):1633-40. Spanish. doi: 10.3305/nh.2015.31.4.8448. PMID: 25795951.
  20. Palacios C, De-Regil LM, Lombardo LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation during pregnancy: Updated meta-analysis on maternal outcomes. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2016 Nov;164:148-155. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.02.008. Epub 2016 Feb 11. PMID: 26877200; PMCID: PMC5357731.
  21. Xu J, Lawson MS, Xu F, Du Y, Tkachenko OY, Bishop CV, Pejovic-Nezhat L, Seifer DB, Hennebold JD. Vitamin D3 Regulates Follicular Development and Intrafollicular Vitamin D Biosynthesis and Signaling in the Primate Ovary. *Front Physiol.* 2018 Nov 14;9:1600. doi: 10.3389/fphys.2018.01600. PMID: 30487754; PMCID: PMC6246691.
  22. Chan SY, Susarla R, Canovas D, Vasilopoulou E, Ohizua O, McCabe CJ, Hewison M, Kilby MD. Vitamin D promotes human extravillous trophoblast invasion in vitro. *Placenta.* 2015 Apr;36(4):403-9. doi: 10.1016/j.placenta.2014.12.021. Epub 2015 Jan 8. PMID: 25596923.
  23. Tamblyn JA, Pilarski NSP, Markland AD, Marson EJ, Devall A, Hewison M, Morris RK, Coomarasamy A. Vitamin D and miscarriage: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2022 Jul;118(1):111-122. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.04.017. Epub 2022 May 28. PMID: 35637024.
  24. Mumford SL, Garbose RA, Kim K, Kissell K, Kuhr DL, Omosigho UR, Perkins NJ, Galai N, Silver RM, Sjaarda LA, Plowden TC, Schisterman EF. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.*

- 2018 Sep;6(9):725-732. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30153-0. Epub 2018 May 31. PMID: 29859909; PMCID: PMC6109429.
25. Walker VP, Zhang X, Rastegar I, Liu PT, Hollis BW, Adams JS, Modlin RL. Cord blood vitamin D status impacts innate immune responses. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Jun;96(6):1835-43. doi: 10.1210/jc.2010-1559. Epub 2011 Apr 6. PMID: 21470993; PMCID: PMC3100757.
  26. Zehnder D, Bland R, Williams MC, McNinch RW, Howie AJ, Stewart PM, Hewison M. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin d(3)-1 alpha-hydroxylase. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Feb;86(2):888-94. doi: 10.1210/jcem.86.2.7220. PMID: 11158062.
  27. Pérez-López FR. Vitamin D: the secosteroid hormone and human reproduction. *Gynecol Endocrinol.* 2007 Jan;23(1):13-24. doi: 10.1080/09513590601045629. PMID: 17484507.
  28. Ritchie LD, Fung EB, Halloran BP, Turnlund JR, Van Loan MD, Cann CE, King JC. A longitudinal study of calcium homeostasis during human pregnancy and lactation and after resumption of menses. *Am J Clin Nutr.* 1998 Apr;67(4):693-701. doi: 10.1093/ajcn/67.4.693. PMID: 9537616.
  29. Hollis BW, Wagner CL. New insights into the vitamin D requirements during pregnancy. *Bone Res.* 2017 Aug 29;5:17030. doi: 10.1038/boneres.2017.30. PMID: 28868163; PMCID: PMC5573964.
  30. Kovacs CS. Maternal vitamin D deficiency: Fetal and neonatal implications. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2013 Jun;18(3):129-135. doi: 10.1016/j.siny.2013.01.005. Epub 2013 Feb 14. PMID: 23415843.
  31. Kovacs CS. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies. *Am J Clin Nutr.* 2008 Aug;88(2):520S-528S. doi: 10.1093/ajcn/88.2.520S. PMID: 18689394.
  32. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Vitamin D and assisted reproductive treatment outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2018 Jan 1;33(1):65-80. doi: 10.1093/humrep/dex326. PMID: 29149263.
  33. Iliuta F, Pijoan JI, Matorras R. Is the association of replete status in vitamin D with better results in IVF demonstrated? *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1797. doi: 10.1093/humrep/dey251. PMID: 30010870.
  34. Chu J, Gallos I, Tobias A, Tan B, Eapen A, Coomarasamy A. Reply: Is the association of replete status in vitamin D with better results in IVF demonstrated? *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1798-1799. doi: 10.1093/humrep/dey252. PMID: 30010867.
  35. Rojansky N, Brzezinski A, Schenker JG. Seasonality in human reproduction: an update. *Hum Reprod.* 1992 Jul;7(6):735-45. doi: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a137729. PMID: 1323571.
  36. Aghajafari F, Nagulesapillai T, Ronksley PE, Tough SC, O'Beirne M, Rabi DM. Association between maternal serum 25-hydroxyvitamin D level and pregnancy and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ.* 2013 Mar 26;346:f1169. doi: 10.1136/bmj.f1169. PMID: 23533188.
  37. Hu KL, Zhang CX, Chen P, Zhang D, Hunt S. Vitamin D Levels in Early and Middle Pregnancy and Preeclampsia, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2022 Feb 27;14(5):999. doi: 10.3390/nu14050999. PMID: 35267975; PMCID: PMC8912474.
  38. Scholl TO, Chen X, Stein TP. Vitamin D, secondary hyperparathyroidism, and preeclampsia. *Am J Clin Nutr.* 2013 Sep;98(3):787-93. doi: 10.3945/ajcn.112.055871. Epub 2013 Jul 24. PMID: 23885046; PMCID: PMC3743736.
  39. Powe CE, Seely EW, Rana S, Bhan I, Ecker J, Karumanchi SA, Thadhani R. First trimester vitamin D, vitamin D binding protein, and subsequent preeclampsia. *Hypertension.* 2010 Oct;56(4):758-63. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.158238. Epub 2010 Aug 23. PMID: 20733087; PMCID: PMC3775612.
  40. Fernández-Alonso AM, Dionis-Sánchez EC, Chedraui P, González-Salmerón MD, Pérez-López FR; Spanish Vitamin D and Women's Health Research Group. First-trimester maternal serum 25-hydroxyvitamin D- status and pregnancy outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Jan;116(1):6-9. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.07.029. Epub 2011 Sep 28. PMID: 21959069.
  41. Behjat Sasan S, Zandvakili F, Soufizadeh N, Baybordi E. The Effects of Vitamin D Supplement on Prevention of Recurrence of Preeclampsia in Pregnant Women with a History of Preeclampsia. *Obstet Gynecol Int.* 2017;2017:8249264. doi: 10.1155/2017/8249264. Epub 2017 Aug 17. PMID: 28912817; PMCID: PMC5585545.
  42. Sablok A, Batra A, Thariani K, Batra A, Bharti R, Aggarwal AR, Kabi BC, Chellani H. Supplementation of vitamin D in pregnancy and

- its correlation with fetomaternal outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Oct;83(4):536-41. doi: 10.1111/cen.12751. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25683660.
43. Purswani JM, Gala P, Dwarkanath P, Larkin HM, Kurpad A, Mehta S. The role of vitamin D in preeclampsia: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 Jul 15;17(1):231. doi: 10.1186/s12884-017-1408-3. PMID: 28709403; PMCID: PMC5513133.
  44. Mirzakhani H, Litonjua AA, McElrath TF, O'Connor G, Lee-Parritz A, Iverson R, Macones G, Strunk RC, Bacharier LB, Zeiger R, Hollis BW, Handy DE, Sharma A, Laranjo N, Carey V, Qiu W, Santolini M, Liu S, Chhabra D, Enquobahrie DA, Williams MA, Loscalzo J, Weiss ST. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia. *J Clin Invest*. 2016 Dec 1;126(12):4702-4715. doi: 10.1172/JCI89031. Epub 2016 Nov 14. PMID: 27841759; PMCID: PMC5127689.
  45. Leffelaar ER, Vrijkotte TG, van Eijsden M. Maternal early pregnancy vitamin D status in relation to fetal and neonatal growth: results of the multi-ethnic Amsterdam Born Children and their Development cohort. *Br J Nutr*. 2010 Jul;104(1):108-17. doi: 10.1017/S000711451000022X. Epub 2010 Mar 2. PMID: 20193097.
  46. Bodnar LM, Catov JM, Zmuda JM, Cooper ME, Parrott MS, Roberts JM, Marazita ML, Simhan HN. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with small-for-gestational age births in white women. *J Nutr*. 2010 May;140(5):999-1006. doi: 10.3945/jn.109.119636. Epub 2010 Mar 3. PMID: 20200114; PMCID: PMC2855265.
  47. Jakubiec-Wisniewska K, Huras H, Kolak M. Effect of Vitamin D Supplementation on the Fetal Growth Rate in Pregnancy Complicated by Fetal Growth Restriction. *Children (Basel)*. 2022 Apr 12;9(4):549. doi: 10.3390/children9040549. PMID: 35455593; PMCID: PMC9025187.
  48. Cooper C, Harvey NC, Bishop NJ, Kennedy S, Papageorgiou AT, Schoenmakers I, Fraser R, Gandhi SV, Carr A, D'Angelo S, Crozier SR, Moon RJ, Arden NK, Dennison EM, Godfrey KM, Inskip HM, Prentice A, Mughal MZ, Eastell R, Reid DM, Javaid MK; MAVIDOS Study Group. Maternal gestational vitamin D supplementation and offspring bone health (MAVIDOS): a multicentre, double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 May;4(5):393-402. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00044-9. Epub 2016 Mar 2. PMID: 26944421; PMCID: PMC4843969.
  49. Roth DE, Morris SK, Zlotkin S, Gernand AD, Ahmed T, Shanta SS, Papp E, Korsiak J, Shi J, Islam MM, Jahan I, Keya FK, Willan AR, Weksberg R, Mohsin M, Rahman QS, Shah PS, Murphy KE, Stimec J, Pell LG, Qamar H, Al Mahmud A. Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Lactation and Infant Growth. *N Engl J Med*. 2018 Aug 9;379(6):535-546. doi: 10.1056/NEJMoa1800927. Erratum in: *N Engl J Med*. 2021 Oct 28;385(18):1728. PMID: 30089075; PMCID: PMC6004541.
  50. Hewison M, Wagner CL, Hollis BW. Vitamin D Supplementation in Pregnancy and Lactation and Infant Growth. *N Engl J Med*. 2018 Nov 8;379(19):1880-1. doi: 10.1056/NEJMc1812157. PMID: 30406981.
  51. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Jul 26;7(7):CD008873. doi: 10.1002/14651858.CD008873.pub4. PMID: 31348529; PMCID: PMC6659840.
  52. Palacios C, Gonzalez L. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2014 Oct;144 Pt A:138-45. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003. Epub 2013 Nov 12. PMID: 24239505; PMCID: PMC4018438.
  53. Pérez-López FR, Fernández-Alonso AM, Ferrando-Marco P, González-Salmerón MD, Dionis-Sánchez EC, Fiol-Ruiz G, Chedraui P. First trimester serum 25-hydroxyvitamin D status and factors related to lower levels in gravids living in the Spanish Mediterranean coast. *Reprod Sci*. 2011 Aug;18(8):730-6. doi: 10.1177/1933719110396720. Epub 2011 Feb 1. PMID: 21285449.
  54. Cashman KD, Dowling KG, Škrabáková Z, Gonzalez-Gross M, Valtueña J, De Henauw S, Moreno L, Damsgaard CT, Michaelsen KF, Mølgaard C, Jorde R, Grimnes G, Moschonis G, Mavrogianni C, Manios Y, Thamm M, Mensink GB, Rabenberg M, Busch MA, Cox L, Meadows S, Goldberg G, Prentice A, Dekker JM, Nijpels G, Pilz S, Swart KM, van Schoor NM, Lips P, Eiriksdottir G, Gudnason V, Cotch MF, Koskinen S, Lamberg-Allardt C, Durazo-Arvizu RA, Sempos CT, Kiely M. Vitamin D deficiency in Europe: pandemic? *Am J Clin Nutr*. 2016 Apr;103(4):1033-44. doi:

- 10.3945/ajcn.115.120873. Epub 2016 Feb 10. PMID: 26864360; PMCID: PMC5527850.
55. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS. "VITAMINA D: CASOS GRAVES DE HIPERCALCEMIA POR SOBREDOSIFICACIÓN EN PACIENTES ADULTOS Y EN PEDIATRÍA". Último Acceso 29/03/2023 [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI\\_MUH\\_FV-2-2019-vitamina-D.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2019/docs/NI_MUH_FV-2-2019-vitamina-D.pdf)
56. Hollis BW, Wagner CL. Clinical review: The role of the parent compound vitamin D with respect to metabolism and function: Why clinical dose intervals can affect clinical outcomes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013 Dec;98(12):4619-28. doi: 10.1210/jc.2013-2653. Epub 2013 Oct 8. PMID: 24106283; PMCID: PMC3849670.
57. McKenna MJ, Murray BF. Vitamin D dose response is underestimated by Endocrine Society's Clinical Practice Guideline. *Endocr Connect*. 2013 Apr 12;2(2):87-95. doi: 10.1530/EC-13-0008. PMID: 23781324; PMCID: PMC3680954.
58. Sablok A, Batra A, Thariani K, Batra A, Bharti R, Aggarwal AR, Kabi BC, Chellani H. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with feto-maternal outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015 Oct;83(4):536-41. doi: 10.1111/cen.12751. Epub 2015 Mar 9. PMID: 25683660.
59. Tobias DK, Luttmann-Gibson H, Mora S, Danik J, Bubes V, Copeland T, LeBoff MS, Cook NR, Lee IM, Buring JE, Manson JE. Association of Body Weight With Response to Vitamin D Supplementation and Metabolism. *JAMA Netw Open*. 2023 Jan 3;6(1):e2250681. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50681. PMID: 36648947; PMCID: PMC9856931.
60. Zerofsky MS, Jacoby BN, Pedersen TL, Stephensen CB. Daily Cholecalciferol Supplementation during Pregnancy Alters Markers of Regulatory Immunity, Inflammation, and Clinical Outcomes in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr*. 2016 Nov;146(11):2388-2397. doi: 10.3945/jn.116.231480. Epub 2016 Sep 21. PMID: 27655755.
61. Hollis BW, Johnson D, Hulsey TC, Ebeling M, Wagner CL. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness. *J Bone Miner Res*. 2011 Oct;26(10):2341-57. doi: 10.1002/jbmr.463. Erratum in: *J Bone Miner Res*. 2011 Dec; 26(12):3001. PMID: 21706518; PMCID: PMC3183324.
62. Wagner CL, Hollis BW. The Implications of Vitamin D Status During Pregnancy on Mother and her Developing Child. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Aug 31;9:500. doi: 10.3389/fendo.2018.00500. PMID: 30233496; PMCID: PMC6127214.
63. Hollis BW, Wagner CL. Vitamin D requirements and supplementation during pregnancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2011 Dec;18(6):371-5. doi: 10.1097/MED.0b013e32834b0040. PMID: 21857221; PMCID: PMC7905986.

# ExelVit® Esencial

Complemento alimenticio

Preconcepción y Embarazo

Con  
**2.000 UI**  
de **VITAMINA D**

La fórmula más completa e innovadora del mercado que incluye en su exclusiva composición 2.000 UI de Vitamina D, cantidad recomendada en mujeres gestantes con niveles deficientes<sup>1</sup>.

Exelvit Esencial se adapta a las últimas recomendaciones de la SEGO<sup>1</sup> y aporta todos los nutrientes en un tamaño de cápsula muy pequeño.



- ✓ Sin sabor ni olor a pescado
- ✓ Sin sabor metálico
- ✓ Sin gluten, sin lactosa y sin sacarosa

## Todo lo Esencial en una cápsula al día

Información nutricional	Por cápsula	%VRN*	Información nutricional	Por cápsula	%VRN*	Información nutricional	Por cápsula	%VRN*
<b>Vitaminas:</b>			<b>Ácidos grasos:</b>			<b>Minerales:</b>		
Vitamina B1 / Tiamina	1,40 mg	127,27 %	Aceite de pescado (EPA/DHA 10/70 TG):	357,143 mg		Hierro (Ferronyl®)	30 mg	214,29 %
Vitamina B2 / Riboflavina	1,50 mg	107,14 %	DHA	250,00 mg	-	Yodo	200 µg	133,33 %
Vitamina B3 / Niacina	17 mg	106,25 %	EPA	35,71 mg	-	Selenio	60 µg	109,10 %
Vitamina B5 / Ácido pantoténico	6 mg	100 %	Aceite de pescado (Lipinova®-11TG)	30,000 mg		Zinc	10 mg	100 %
Vitamina B6 / Piridoxina	1,90 mg	135,71 %	DHA	Mín. 6,23 mg	-	Manganeso	2 mg	100 %
Vitamina B8 / Biotina	50 µg	100 %	EPA	Mín. 3,13 mg	-	Cobre	1 mg	100 %
Vitamina B9 / Ácido fólico (Metafolin®)	400 µg	200 %	17-HDHA	Mín. 2,40 µg	-			
Vitamina B12 / Cianocobalamina	2,60 µg	104 %	14-HDHA	Mín. 1,20 µg	-			
Vitamina C / Ascorbato cálcico	80 mg	100 %	18-HEPE	Mín. 1,50 µg	-			
Vitamina D / Colecalciferol	50 µg	1000 %						
Vitamina E / alfa-Tocoferol	12 mg	100 %						

\*VRN= Valores de Referencia de Nutrientes.

Cantidad diaria recomendada: 1 cápsula al día.

Modo de empleo: Tomar una cápsula al día, con un vaso de agua.

Presentación: 30 cápsulas.

Los complementos alimenticios no deben utilizarse como un sustituto de una dieta equilibrada y un estilo de vida saludable.

Mantener fuera del alcance de los niños más pequeños. No sobrepasar la dosis diaria recomendada.

Lipinova® es una marca registrada de Solutex GC.

Metafolin® es una marca registrada de Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

Síguenos en   @sermujer.health

1. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Control prenatal del embarazo normal. Prog Obstet Ginecol 2018;61(05):510-527. DOI: 10.20960/j.pog.00141

ESEN-PUBG-0423

 **Exeltis**  
Rethinking healthcare

## TRIBUNA HUMANÍSTICA

### LA OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA DE FENICIOS, GRIEGOS y ROMANOS EN LA PENINSULA IBERICA

#### THE OBSTETRICS AND GYNECOLOGY OF PHOENICIANS, GREEKS AND ROMANS IN THE IBERIAN PENINSULA

La aparición en prensa de nuevos descubrimientos de asentamientos de colonizadores antes de Cristo en la península Ibérica, invita a reflexionar de nuevo, sobre estas civilizaciones y sus conocimientos médicos.

Los fenicios eran los mejores navegantes de su época. Partiendo De Tiro y Sidón, hoy Líbano, a bordo de sus excelentes naves fabricadas con los míticos cedros (árboles altos, de gran grosor y aromáticos figura 1), conquistaron el mediterráneo. Atravesaron las columnas de Hércules, hoy estrecho de Gibraltar, y llegaron hasta las islas Eritea, Antípolis y Continusa, donde fundaron Gádir (Cádiz) hacia el 1100 a.C (figura 2). No se pararon ahí, y ahora sabemos que subieron hasta Riótinto en busca de las importantes minas de metales de esta zona. Eran comerciantes, poco agresivos, que pactaban o se fundían en mestizaje con los habitantes locales formando comunidades integradas por vendedores, campesinos, artesanos y marinos, cuya célula básica era la familia, con la que curiosamente viajaban en sus barcos de carga, de fondo ancho y una sola vela (figura 3). Cuando llegaron a la península ibérica ya habían tomado contacto con los egipcios, fundando una pequeña comunidad en Menfis donde intercambiaban sus famosas telas teñidas con el molusco purpura, con los papiros del Nilo (figura 4). Traían pues los conocimientos ginecológicos que sabemos poseían los egipcios. La obstetricia estaba en manos de las mujeres, que trasmitían los conocimientos de madres a hijas. Eran pocos y muchos equivocados. Creían que estimulaban el parto la sal, cebolla, aceite, menta, incienso y vino. La mayoría de estos, a la luz de los conocimientos actuales, sin ningún efecto sobre las contracciones y el alcohol, al contrario, lo estudiamos hoy como inhibidor de las mismas. Algo más sabían de ginecología, sobre todo de contracepción (todos los pueblos han estado intentando el control de la reproducción desde los inicios de su existencia) que hacían con espermicidas, manufacturando tampones vaginales. Como no ha quedado referencias escritas propias de los fenicios, suponemos que al igual que los egipcios usaban excrementos de animales, hojas de acacias y miel, así como rodajas de limón aplastadas colocadas sobre el cuello uterino a modo del diafragma actual. En el siglo IX

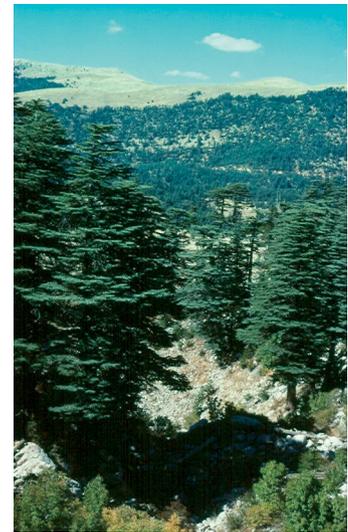


Figura 1. Cedros del Líbano



Figura 2. Rutas fenicias

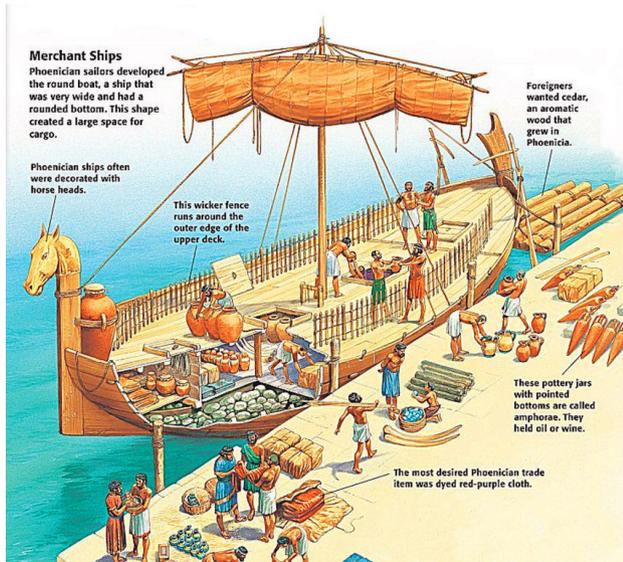


Figura 3. Barcos Fenicios

no tenemos fe escrita de ello pese a los constantes nuevos descubrimientos arqueológicos en la zona. Ni que decir tiene que la medicina practicada en estos pueblos, ni siquiera cabría llamarla así, estaba basada en la magia, adivinaciones, votos y ofrendas. La utilización del empirismo ya podría considerarse como un gran avance. La caída de los fenicios tuvo lugar hacia 580 a.C, cuando Tiro fue conquistada por los asirios y Cartago, su mayor colonia, se declaró independiente y capital del estado púnico.

Los siguientes en llegar fueron los griegos. Según Heródoto llegaron a la península ibérica en el siglo VII a.C, estableciendo colonias, además de en el golfo de Rosas, en tierras de estos mismos Tartesios atraídos igualmente por sus ricas minas. Procedían de Focea (figura 6), hoy en Turquía, y al parecer hicieron buenos tratos con el Rey Tartesio Argantonio, que ahora se ha demostrado que no es leyenda sino que existió en la realidad. Habían acuñado la moneda, electro, aleación de plata y oro. Fueron pioneros, tras los Lidios, en 600-550 a.C en hacerlo y lo exportaron a la península ibérica. Los griegos ya tenían más conocimientos médicos. Los primeros filósofos jónicos se aplican en hallar una causa en todos los acontecimientos en la naturaleza, incluida la medicina, que fundó las raíces para titularse como ciencia. Hipócrates de Cos (400 años a. C) considerado el padre de la medicina, como es harto conocido, empieza a estudiar la enfermedad como alteración de la naturaleza consecuencia del desequilibrio de los humores corporales. El “*Corpus hipocraticum*” (figura 7)

a.C los fenicios fueron los primeros en descubrir el alto potencial metalúrgico de los Tartesios (figura 5), pueblo ibérico entre la leyenda y la realidad, establecido a las orillas de la desembocadura del Guadalquivir, con los que hicieron pingües negocios ya que intercambiaban sus productos textiles por plata, estaño y cobre, y es probable que con este último fabricasen instrumental médico, aunque



Figura 4. Planta Papyrus



Figura 5. Tartessos



Figura 6. Focea Ruta griegos en Peninsula Iberica

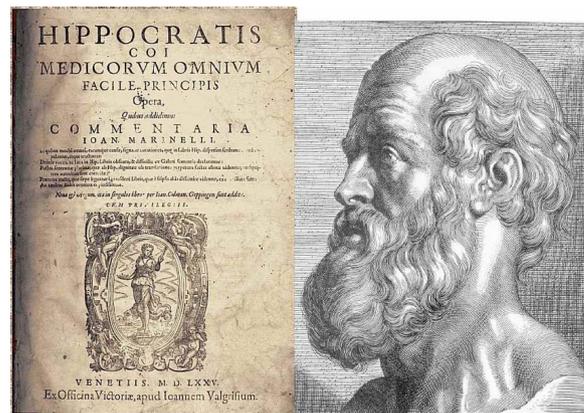


Figura 7. Corpus hipocraticum e Hipocrates-c460-aC-c370-aC

incluye la Obstetricia y Ginecología como el capítulo más extenso después del de la Traumatología. En él se encuentran ya alusiones muy concretas a la obstetricia, definiendo la estática fetal y la versión, la dinámica uterina, la mola y la eclampsia. Más de 60 escritos médicos de la época llevan el nombre de hipocrático y han sobrevivido desde la Grecia antigua. La mayoría de ellos no fueron escritos por él, pero ayudaron a formar ese “*Corpus*” en el que se habla de variadas enfermedades de la mujer. La menstruación es eje fundamental de padecimientos. La escuela hipocrática considera primordial la evacuación periódica de la sangre del cuerpo femenino y describe como patológicas tanto el defecto, menstruación escasa, similar a la retención de un veneno deletéreo, como el exceso, menstruación abundante, que se acompaña de palidez, inflamación del cuerpo y problemas digestivos.

En *Sobre las enfermedades de las mujeres 1* se enumeran dos tipos de reglas insanas de acuerdo con el exceso de los humores: la regla pituitosa y la regla biliosa. Las primeras de color blanco, llenas de membranas como telas de araña. Las segundas de color negro y poca cantidad. Ambas justifican la ausencia de concepción. Las enfermedades histéricas se exponen en “*Sobre las enfermedades de las mujeres 2<sup>a</sup>*”, un estudio sobre los cambios patológicos de la matriz haciendo referencia a matriz inflamada, matriz pituitosa, ulceración de la matriz, en el postparto y en el postaborto, hemorragia en la matriz, irritación en la matriz, matriz endurecida, matriz con erisipela. Los flujos aparecen clasificados según el color, blanco, rojo y cobrizo. La superfetación, la patología de los loquios y el aborto tienen capítulos dentro de la obstetricia. Para la medicina hipocrática, este último se debe a la excesiva apertura de la matriz, teniendo como síntoma cardinal el dolor en la región lumbar o en el vientre. Disponían de instrumentos para la extracción de fetos muertos, y recomendaban agua caliente y ungüentos con fines de limpieza.

La esterilidad es el tema primordial de otro libro en el que los hipocráticos entablaron indagaciones sobre los diversos motivos que hacen a una mujer estéril. Sus conclusiones, una matriz incapaz de retener el esperma y una desviación de la matriz como causas principales, son tan inexactas como meritorias.

La anatomía femenina hipocrática, son producto de conjeturas derivadas de cadáveres de animales, ya que no se practicaban disecciones sobre el cuerpo humano, y el útero es “*El órgano*” para una mujer (figura 8). Sobre él pueden aparecer, miomas, fistulas y cáncer y a él se le practicaban fumigaciones tanto con sustancias aromáticas como fétidas.

Estos conocimientos son de suponer que llegarían a las colonias griegas en la península Ibérica, que primero se independizan de sus polis griegas de origen y luego sucumben ante el avance de Cartago y Roma que convierten nuestro territorio en escenario de sus batallas. Los cartagineses llegan a España dispuestos a conquistar sus riquezas minerales, al principio pacíficamente pero luego tras la llegada de Amílcar Barca de forma militar. Poco cabe decir de la medicina en esta época que concentró todos sus esfuerzos en curar heridos (figura 9) puesto que en los siglos III y II a.C Iberia fue el teatro de las tres guerras púnicas que acabaron, en 146 a.C, con el triunfo definitivo de Roma.

Empieza la *Romanización* de la península, asentamiento de las costumbres, leyes, modelo social, organización política y lengua de los romanos que duraría seis siglos, hasta el año 476 d.C en el que los visigodos invaden la península.

Cuando Roma conquista el mundo griego, antes que el hispano, no lo aniquila, lo asimila y de hecho el noble Aulus Cornelius Celsus (figura 10) en su obra *De Medicina*, y por supuesto, Galeno, aceptan y fomentan la escuela hipocrática como la representativa de la Medicina, de tal forma que la teoría de la patología humoral (sangre, flema, bilis amarilla, melancolía o bilis negra) dominó el pensamiento médico romano.



Figura 8. Relieve en marmol con médico hipocrático tratando mujer enferma



Figura 9. Curando heridas guerra



Figura 10. Celso

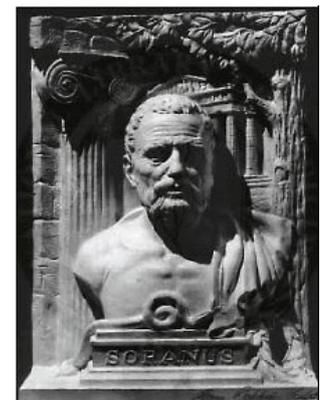


Figura 11. Sorano di Efeso



Figura 12. Parto en Roma



The obstetric forceps. As depicted in an ancient birth scene, second or third century AD. Marble bas-relief, 74 cm x 55 cm, discovered near Rome in the early twentieth century.

Figura 13. Forceps Roma

la anticoncepción Sorano es crítico con el uso de los amuletos, muy extendidos entre los romanos. Se colgaban en el cuello con géneros de diversa índole, arañas envueltas en piel de ciervo o matriz y cerumen de mula. El resultado, respecto a evitar el embarazo, puede fácilmente predecirse. Aconsejaba en su *Ginecología* una bola de lana empapada de vino u otras sustancias gomosas en la vagina, para taponar la entrada del cuello del útero. No hizo mucho más hincapié en la contracepción puesto que tanto los emperadores Augusto, como Adriano y Trajano estuvieron muy preocupados por la baja natalidad y no favorecieron el uso de prácticas contraceptivas. Seguimos teniendo dudas sobre si en la obstetricia los romanos usaban ya el fórceps. Hay grabados que así lo atestiguan (figura 13) y en un reciente descubrimiento en Rumanía la tumba de un médico romano con su instrumental (figura14), se han encontrado al parecer fórceps , aunque no se especifica en la noticia si eran dentales u obstétricos. Hay que esperar más hallazgos que clarifiquen el tema.

La influencia de griegos y romanos fue ingente en los siglos ulteriores y sus teorías, y también sus errores anatómicos, dominaron toda la edad media hasta la llegada de Vesalio, que desmontaría muchos de ellos, pero esa es ya otra historia.

En el campo de la obstetricia es Sorano de Éfeso (100 años d. C) el más insigne (figura 11). Nació en Asia Menor, en la ciudad de Éfeso, a finales del siglo I d.C y estudió en Alejandría. Practicó la medicina en la Roma de los emperadores Trajano y Adriano. Curioso que estos dos emperadores nacieron en Itálica (Sevilla). Eran, por tanto, Turdetanos, región antes llamada la Tartesio que mencionamos. Procedían, así pues, de Hispania, plenamente integrada en el imperio romano, aportándole estabilidad y recursos materiales y humanos. Fueron dos excelentes emperadores y durante sus mandatos Roma alcanzó su máximo apogeo territorial y cultural. Sorano no les fue a la zaga. Ha sido considerado como uno de los más sabios, críticos y lúcidos autores romanos y fue el mayor obstetra de la Antigüedad. De él se conocen numerosos escritos (en griego, que luego serían traducidos al latín) Destacan su *Gynaikeia* (*Ginecología*) referentes a la ginecología, pero, sobre todo, redactó el primer tratado sobre la asistencia al parto que se conoce (*“De morbis mulierum”*) que fue el único existente durante siglos. Describe las distintas posiciones del feto dentro del útero, y la silla obstétrica (figura12) ya que en Roma las mujeres solían parir sentadas.

Sorano fue más puntual en la descripción del útero, no bicornes como lo habían detallado anteriormente, y describió la exploración vaginal utilizando los espéculos. Escribió sobre el embarazo, el aborto, la estructura del cordón umbilical y múltiples enfermedades ginecológicas. En cuanto a

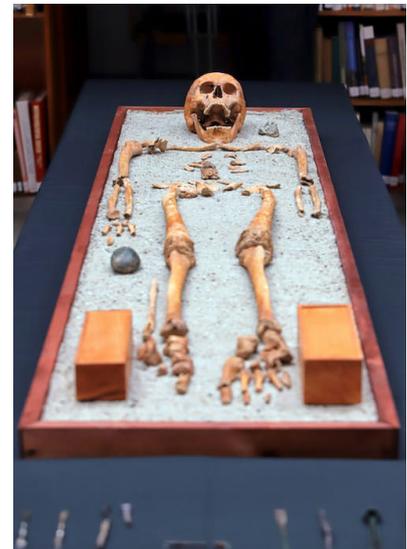


Figura 14. Restos de medico romano

**JM Bajo Arenas**  
**Catedrático de Obstetricia y Ginecología**



---

# II CONGRESO MUNDIAL DE GINECOLOGÍA REGENERATIVA, ESTÉTICA Y FUNCIONAL (LIAGREF) Y I CONGRESO INTERNACIONAL DE SEGERF

---



**LIGA ÍBERO-AMERICANA**  
de Ginecología regenerativa,  
estética e funcional



Sociedad Española de  
Ginecología Estética  
Regenerativa Funcional  
**SEGERF**

Organizado por SEGERF  
Sociedad Española de Ginecología Estética Regenerativa Funcional

# X Curso Interhospitalario de Obstetricia y Ginecología. CIOG.

Formato presencial



 20 y 21 de Junio 2023



**Beatriz Madrid**  
C/ José Ortega y Gasset, 29  
28006 Madrid

Organizan

Ginecología y Obstetricia  
Hospital Universitario HM Puerta del Sur

  
HOSPITAL UNIVERSITARIO  
hm puerta del sur

  
fundaciónhm  
investigación

Aval científico:

SOCIEDAD  
GINECOLOGÍA Y  
OBSTETRICIA  
MADRID



Director

Dr. Miguel Ángel Rodríguez Zambrano.  
Jefe de Servicio de Obstetricia y  
Ginecología HM Puerta del Sur.

[www.ciog.es](http://www.ciog.es)

Secretaría Técnica Meet & Forum  
**91 517 87 88**  
[estela.arevalo@meetandforum.com](mailto:estela.arevalo@meetandforum.com)

Solicitada la Acreditación de  
Formación Continuada de las  
Profesiones Sanitarias





# BIODEFENCE®

Fábrica Española de Mascarillas FFP2 y FFP3

## Envíos desde Fábrica en 24h

Haz tu pedido en [central@biodefence.es](mailto:central@biodefence.es)

Envío gratuito MRW 24h



Certificado de Examen UE de Tipo



Test Report Laboratorio



Evaluación de Conformidad



Declaración UE Conformidad



Módulo C2 Control Supervisado



Certificado CE por

**AENOR** (FFP3)

**aitex** (FFP2)

Fabricado y certificado en España



Distribuidor de Productos Sanitarios Autorizado



Fábrica registrada en la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE.UU.



### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Seidigestan 100 mg cápsulas blandas.  
Seidigestan 200 mg cápsulas blandas.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Seidigestan 100 mg: 100 mg de progesterona  
Seidigestan 200 mg: 200 mg de progesterona

Excipiente con efecto conocido: lecitina de soja.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda

Seidigestan 100 mg: cápsulas esféricas de color crema

Seidigestan 200 mg: cápsulas ovoides de color crema

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Seidigestan 100 y Seidigestan 200 están indicados:

Por vía oral:

- En los trastornos ligados a una insuficiencia en progesterona
  - Irregularidades del ciclo menstrual debidas a trastornos de la ovulación
  - Síndrome premenstrual
  - Premenopausia
- En la menopausia: como complemento del tratamiento estrogénico en mujeres con útero intacto.

Por vía vaginal:

Esta vía se utiliza de manera particular en los siguientes casos:

- Reposición en progesterona durante el curso de déficits completos en mujeres ovario privadas (transplante de óvulos)
- Suplementación de la fase luteal durante el curso de ciclos de fecundación in vitro (FIV)
- Suplementación de la fase luteal durante el curso de ciclos espontáneos o inducidos en caso de hipofertilidad o esterilidad primaria o secundaria por disovulación
- Amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos por insuficiencia luteal
- Prevención del parto prematuro en mujeres embarazadas con cuello uterino corto en el examen ecográfico realizado en el segundo trimestre de la gestación.

#### 4.2 Posología y forma de administración

Posología: La pauta posológica se deberá establecer de acuerdo a los niveles plasmáticos hormonales de cada paciente.

Forma de administración

Vía oral: Tomar las cápsulas con ayuda de un vaso de agua fuera de las comidas. La posología media recomendada será de 200 a 300 mg de progesterona por día, es decir 200 mg por la noche al acostarse o 100 mg por la mañana y 200 mg por la noche al acostarse.

- En las irregularidades del ciclo, el tratamiento será utilizado diez días por ciclo, habitualmente desde el día 17 hasta el 26<sup>o</sup>, ambos inclusive, a razón de 200 a 300 mg de progesterona por día.
- Como complemento al tratamiento estrogénico en mujeres con útero intacto, la progesterona será asociada durante las dos últimas semanas de cada secuencia mensual de tratamiento estrogénico, siendo la posología de 200 mg de progesterona por día. A continuación se instaurará una pausa de una semana en la que no se administra tratamiento hormonal sustitutivo alguno y en el curso de la cual es habitual observar una hemorragia de privación. Otra posible pauta de tratamiento con dosis bajas (100 mg de progesterona por día) consiste en una toma única por la noche de una cápsula de Seidigestan a lo largo de la duración del tratamiento estrogénico (21a 25 días/mes). Este tratamiento permite obtener una amenorrea en la mayoría de las pacientes.

Vía vaginal: Introducir las cápsulas en la vagina profundamente empujándolas con el dedo. Habitualmente se usan las siguientes pautas:

- Reposición de progesterona durante el curso de déficits completos en mujeres ovariopriadas (transplante de óvulos). Como complemento de un tratamiento estrogénico apropiado: 100 mg de progesterona/día el 13<sup>o</sup> y el 14<sup>o</sup> día del ciclo de transferencia. Después 200 mg/día (100 mg de progesterona por la mañana + 100 mg de progesterona por la noche) del 15<sup>o</sup> día al 25<sup>o</sup> día del ciclo. A partir del día 26<sup>o</sup> y en caso de inicio de embarazo, la dosis se aumenta en 100 mg progesterona/día cada semana, para alcanzar la dosis máxima de 600 mg de progesterona por día repartidas en tres tomas. Esta posología se mantendrá hasta el 60<sup>o</sup> día.
- Suplementación de la fase luteal durante el curso de ciclos de fecundación in vitro (FIV). La posología recomendada es de 400 a 600 mg de progesterona/día, a partir del día en que se inyecta HCG hasta la 12<sup>a</sup> semana de embarazo.
- Suplementación de la fase luteal durante el curso de ciclos espontáneos o inducidos, en casos de hipofertilidad o esterilidad primaria o secundaria por disovulación. La posología aconsejada es de 200 a 300 mg de progesterona por día a partir del 17<sup>o</sup> día del ciclo, durante 10 días y reanudar lo antes posible en caso de ausencia de aparición de la regla y de diagnóstico de embarazo. Amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos por insuficiencia luteal. La posología recomendada es de 200 a 400 mg de progesterona/día en dos aplicaciones.
- Prevención del parto prematuro en mujeres con cuello uterino corto. La dosis es de 200 mg/día, por la noche a la hora de acostarse, hasta la semana 34 de embarazo.

#### 4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a la progesterona o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Sangrado vaginal no diagnosticado
- Antecedentes de desórdenes tromboembólicos
- Vía oral: Alteraciones de la función hepática. Este medicamento contiene lecitina de soja. No debe utilizarse en caso de alergia al cacahuete o a la soja.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- En caso de somnolencia se recomienda ingerir las cápsulas preferentemente por la noche al acostarse.
- La utilización de progesterona en casos de amenaza de aborto o prevención de abortos repetitivos debe estar reservada para los casos en los que la secreción

del cuerpo lúteo es insuficiente. Más de la mitad de los abortos espontáneos precoces son debidos a trastornos genéticos. Otros procesos infecciosos o mecánicos pueden ser la causa del aborto. En estos casos la administración de progesterona sólo tendría como efecto el retrasar la expulsión de un embrión muerto o retrasar la interrupción de un embarazo no evolutivo.

- La utilización de Seidigestan 100 o Seidigestan 200 en el curso del embarazo debe reservarse al primer trimestre y debe usarse únicamente por vía vaginal. Existen riesgos de efectos indeseables sobre el hígado durante el 2<sup>o</sup> y 3<sup>o</sup> trimestre del embarazo. El tratamiento en las condiciones de empleo preconizadas no es contraceptivo.

#### 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En los estudios realizados no se ha observado ninguna interacción clínica significativa.

Toma de Seidigestan 100 o Seidigestan 200 con alimentos y bebidas:

De acuerdo con los estudios realizados se deduce que la ingestión de alimentos después de la toma de las cápsulas incrementa la biodisponibilidad de la progesterona natural micronizada. Por ello se recomienda tomar la medicación a la misma hora, fuera de las comidas, evitando las variaciones en la pauta de administración de un día a otro.

#### 4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

**Embarazo:** La progesterona es la hormona que aumenta durante el período del embarazo, por lo que su administración durante el mismo no induce efectos adversos.

**Lactancia:** La progesterona se elimina por leche materna, por lo tanto no es aconsejable su administración en mujeres lactando.

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se ha descrito riesgo de somnolencia y/o sensaciones vertiginosas relacionadas con el empleo de la progesterona por vía oral. Se advierte de esta posibilidad a conductoras de vehículos y utilizadoras de máquinas peligrosas.

#### 4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas más comunes son:

Vía oral

- Somnolencia o sensación de vértigos fugaces. Aparecen de 1 a 3 horas después de la ingestión del producto. En este caso, disminuir la posología en cantidad o modificar el ritmo: 200 mg de progesterona por la noche.
- Akortamiento del ciclo menstrual o sangrado intercurrente. Retrasar el comienzo del tratamiento en cada ciclo (por ejemplo: empezar el día 19<sup>o</sup> en vez del 17<sup>o</sup>).
- Amenorrea (Desaparición de la menstruación).

Todos estos efectos pueden estar relacionados con una sobredosificación.

Vía vaginal A la posología recomendada no aparecen efectos secundarios de tipo general, como somnolencia o sensación de vértigos fugaces.

Notificación de sospechas de reacciones adversas Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es)

#### 4.9 Sobredosis

La dosis terapéutica utilizada en la mujer (media: 6 mg/Kg/día de progesterona micronizada para una mujer que pese 50 Kg) es 50 veces inferior a la dosis tóxica (toxicidad aguda), por tanto, para alcanzar la dosis tóxica debería ingerirse 150 cápsulas de Seidigestan 100 ó 75 cápsulas de Seidigestan 200, cantidad que no se encuentra en un envase normal. En caso de sobredosificación o ingestión masiva se pueden producir diversos efectos tales como desórdenes menstruales, incluso amenorrea y también sedación y alteraciones hepáticas. Estos efectos son reversibles y desaparecen con la supresión del medicamento.

### 6. DATOS FARMACÉUTICOS

**6.1 Lista de excipientes** Aceite de girasol. Lecitina de soja. Gelatina. Glicerol (E 422). Dióxido de titanio (E 171). Agua purificada.

**6.2 Incompatibilidades** No se han descrito.

**6.3 Período de validez** 3 años

**6.4 Precauciones especiales de conservación** No se precisan condiciones especiales de conservación.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase** Seidigestan 100 mg: estuche de cartón con 30 cápsulas (2 blisters) o 60 cápsulas (4 blisters). Seidigestan 200 mg: estuche de cartón con 15 cápsulas (1 blister) o 60 cápsulas (4 blisters)

#### 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

### 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SEID, S.A.

Carretera de Sabadell a Granollers, Km. 15

08185 - Lliçà de Vall (Barcelona)

### 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Seidigestan 100: 60.814. Seidigestan 200: 64.899.

### 9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Seidigestan 100: Fecha de la primera autorización: 11 de septiembre de 1995 .

Fecha de la última renovación: 27 de junio de 2005.

Seidigestan 200: Fecha de la primera autorización: 8 de julio de 2002 .

Fecha de la última renovación: 26 de abril de 2007

### 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Octubre de 2022

