

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Mayo-Junio 2023

Año MMXXIII

790

ARTÍCULO ORIGINAL

PSORIASIS DE VULVA. Estudio de dos periodos en 25 años :1994-2007 y 2008-2018, con atlas de lesiones

López-Olmos J

Diferencias en los resultados obstétricos, perinatales y reproductivos entre la criotransferencia embrionaria y la transferencia embrionaria en fresco

Hernández Rodríguez C, Mínguez Toral I, Arango Fragoso E, Sánchez-Gómez Sánchez P

REVISIÓN DE CONJUNTO

Tratamiento hospitalario de la hemorragia uterina aguda

Martín Gutiérrez S, Muñoz Díaz MM, Manzanares Hipólito F, Menéndez Fuster JM

CASO CLÍNICO

Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, a propósito de un caso

Gago Gago I, Labrado Luzón P, Segura García A, Skidelsky Villagra C, García Oliva O, Escribano Tórtola JJ

Déficit fetal de 3 hidroxiacil-coa deshidrogenasa de cadena larga con grave repercusión hepática materna

González-Tristante G, Batllori E, Vázquez S, Montañéz MD

Hiperparatiroidismo y embarazo: a propósito de un caso

Montañéz Quero MD, Barbero Casado P, Villar Ruiz O, Vallejo Pérez P, García Burguillo A

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Blanca Garces de Navarra: parto mortal con nacido decisivo en la historia de España

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

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

Periodicidad:
6 números al año

ISSNO: 0040-8867

Disponible en Internet:
www.tokoginepractica.com

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas Fernández, M.A

EDITORES

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

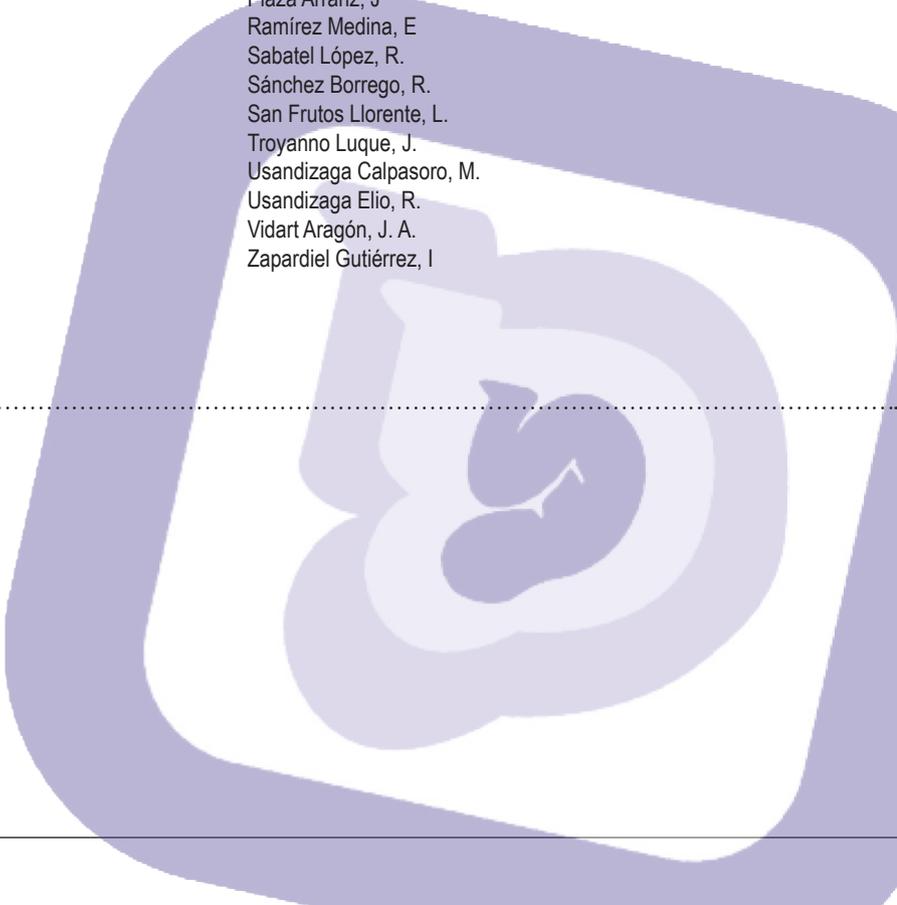
SECRETARIOS DE REDACCIÓN

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
Laila 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 ♦ MAYO-JUNIO 2023 ♦ NÚMERO 790

ARTÍCULO ORIGINAL

PSORIASIS DE VULVA. Estudio de dos periodos en 25 años :1994-2007 y 2008-2018, con atlas de lesiones
López-Olmos J 136

Diferencias en los resultados obstétricos, perinatales y reproductivos entre la criotransferencia embrionaria y la transferencia embrionaria en fresco
Hernández Rodríguez C, Mínguez Toral I, Arango Fragoso E, Sánchez-Gómez Sánchez P 143

REVISIÓN DE CONJUNTO

Tratamiento hospitalario de la hemorragia uterina aguda
Martín Gutiérrez S, Muñoz Díaz MM, Manzanares Hipolito F, Menéndez Fuster JM 159

CASO CLÍNICO

Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, a propósito de un caso
Gago Gago I, Labrado Luzón P, Segura García A, Skidelsky Villagra C, García Oliva O, Escribano Tórtola JJ 165

Déficit fetal de 3 hidroxiacil-coa deshidrogenasa de cadena larga con grave repercusión hepática materna
González-Tristante G, Batllori E, Vázquez S, Montañéz MD 170

Hiperparatiroidismo y embarazo: a propósito de un caso
Montañéz Quero MD, Barbero Casado P, Villar Ruiz O, Vallejo Pérez P, García Burguillos A 175

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Blanca Garces de Navarra: parto mortal con nacido decisivo en la historia de España
Bajo Arenas JM 179



CONTENTS

MMXXIII YEARS ♦ MAY-JUNE 2023 ♦ NUMBER 790

ORIGINAL ARTICLES

- VULVAR PSORIASIS. Two periods study in 25 years : 1994-2007 and 2008-2018, with lesions atlas**
López-Olmos J 136

- Differences in obstetric, perinatal and reproductive outcomes between cryotransfer and fresh embryo transfer**
Hernández Rodríguez C, Mínguez Toral I, Arango Frago E, Sánchez-Gómez Sánchez P 143

REVISION

- Hospital treatment of acute uterine bleeding**
Martin Gutiérrez S, Muñoz Díaz MM, Manzanares Hipolito F, Menéndez Fuster JM 159

CASE REPORT

- Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome, case report**
Gago Gago I, Labrado Luzón P, Segura García A, Skidelsky Villagra C, García Oliva O, Escribano Tórtola JJ 165

- Fetal long-chain 3-hydroxyacyl-coa dehydrogenase deficiency with several maternal repercussion**
González-Tristante G, Batllori E, Vázquez S, Montañéz MD 170

- Hiperparathyroidism and pregnancy: about a case**
Montañéz Quero MD, Barbero Casado P, Villar Ruiz O, Vallejo Pérez P, García Burquillo A 175

TRIBUNA HUMANÍSTICA

- Blanca Garces de Navarra: fatal delivery with a decisive born in the history of Spain**
Bajo Arenas JM 179

Artículo Original

PSORIASIS DE VULVA. Estudio de dos periodos en 25 años :1994-2007 y 2008-2018, con atlas de lesiones

VULVAR PSORIASIS. Two periods study in 25 years : 1994-2007 and 2008-2018, with lesions atlas

López-Olmos J

Hospital Arnau de Vilanova, de Valencia. Centro de Especialidades de Monteolivete, de Valencia

RESUMEN

Presentamos una serie de 12 casos de psoriasis de vulva en 25 años. Sobre 88.893 consultas de Ginecología, la prevalencia fue el 0,013 %. Distribuidos en dos periodos: 7 casos en 1994-2007 y 5 casos en 2008-2018.

El diagnóstico fue clínico, por las lesiones eritemato-escamosas en labios mayores, y también perianales, en nalgas y cara interna de muslos. Cursaron con prurito, quemazón y dispareunia.

Con el tratamiento mejoraron. Pero durante el curso clínico hay remisiones y exacerbaciones.

Palabras clave: Psoriasis vulvar Lesiones genitales Prurito.

ABSTRACT

We present a series of 12 cases of vulvar psoriasis in 25 years. Over 88.893 consults of gynecology the prevalence was 0,0013 %. In two periods distributed: 7 cases in 1994-2007 and 5 cases in 2008- 2018.

CORRESPONDENCIA:

Dr . JORGE LOPEZ-OLMOS
Avda. Navarro Reverter, 4 , 13a
46004- VALENCIA (ESPAÑA)

The diagnostic was clinic, by the eritematous-squamous lesions in labia majora, buttocks and thighs. There was pruritus, itching and dispareunia.

With the treatment the lesions and the symptomatology improved, but in the clinical evolution there is remissions and exacerbations.

Keywords. Vulvar psoriasis Genital lesions Pruritus

INTRODUCCIÓN

La psoriasis (Ps) es una enfermedad de naturaleza inmunológica, de predisposición genética y con desencadenantes multifactoriales (1). Es una inflamación crónica, que afecta al 2-5 % de la población caucásica, en cualquier edad, pero más de inicio en la 2a o 3a décadas de la vida (2). El 20 % ocurre antes de los 18 años, y hay picos a los 30 y 60 años (3). Es rara en Africa y Asia.

Es familiar en 40 %, con predisposición genética. Influyen desencadenantes : infección estreptocócica, lesiones traumáticas, drogas o estrés. Se da igual en hombres que en mujeres.

Hay una proliferación rápida en la epidermis (4 días), lo normal son 28 días. Se forman placas eritematosas. Hay proliferación excesiva de queratinocitos, con extravasación de neutrófilos en la epidermis (2), con capilares dilatados de las papilas dérmicas. Hay también un desorden de las células T, sería autoinmune.

Las células dendríticas producen interleukinas que actúan sobre las células T, éstas producen citocinas, dan proliferación de los queratinocitos, y hay péptidos inflamatorios que mantienen el proceso. Juegan papel genes

que codifican mediadores inflamatorios e inmunológicos (3).

Hay placas eritematosas y escamosas, de bordes bien marcados. La afectación clásica es en codos, cuero cabelludo y rodillas (4). En general, no hay picor. Afecta uñas (onicosis) y puede haber artritis. Se asocia (1) a : obesidad, diabetes, alcoholismo, depresión, enfermedad cardiovascular (HTA, aterosclerosis, hiperlipidemia, síndrome metabólico), enfermedad inflamatoria intestinal, osteoporosis y enfermedades autoinmunes.

El diagnóstico es clínico. No hace falta hacer biopsia para estudio histológico, salvo cuando el diagnóstico no es claro o haya sospecha de proceso neoplásico.

El diagnóstico diferencial debe hacerse (1-4) con:

- dermatitis seborreica
- dermatitis atópica
- dermatitis irritativa o alérgica
- intertrigo
- tiña crural
- candidiasis vulvovaginal
- liquen plano
- liquen escleroso
- liquen simple crónico
- Paget extramamario
- VIN, siglas en inglés de neoplasia intraepitelial vulvar
- infecciones : sífilis , dermatofitosis, sarna

El tratamiento (3,4) es con corticoides tópicos, en principio de alta potencia como clobetasol, para una vez resuelto el prurito y el disconfort, pasar a otros de media potencia como hidrocortisona, metilprednisolona, mometasona, betametasona, etc. En 2a línea y como mantenimiento, se utilizan tacrolimus o pimecrolimus, o calcipotriol o calcitriol. Y en casos severos o que no responden, se pasa a terapia sistémica, con cortisona, metotrexato, ciclosporina, acitretin o dapsona.

La psoriasis de vulva (PV) es una inflamación crónica y recurrente (3), no es maligna, pero puede haber superinfección. La psoriasis en genitales se da en 29-46 % de psoriasis, pero solo 2-5 % de Ps es psoriasis genital única (5).

En la PV hay placas eritematoescamosas, difícilmente son placas escamosas plateadas, son simétricas. Hay prurito, dolor y quemazón, disconfort, dispareunia y malestar psicosexual (5,6), con disminución de la calidad de vida. Afecta en la vida diaria, sexualidad, relaciones, sentimiento de autoestima y bienestar (7). Afecta monte de Venus, labios mayores, periné y perianal. Pero no afecta la vagina (8).

El diagnóstico es clínico, con la inspección. Pero puede haber retraso en el diagnóstico por parte de la paciente (7), con reluctancia y embarazo a consultar (9), y el médico también puede retrasar la biopsia si fuera necesaria (7). O a veces, el diagnóstico es difícil, en relación a procesos del diagnóstico diferencial (10) como intertrigo, dermatitis seborreica o eczema.

En este trabajo, estudiamos en dos periodos distintos en 25 años, nuestra experiencia con 12 casos de PV. Presentamos la iconografía demostrativa.

MATERIAL Y METODOS.

Hemos recogido todos los casos de Psoriasis vulvar vistos por el autor, en sus consultas de Ginecología, a lo largo de 25 años, en dos periodos de tiempo: el primero de 14 años, 1994-2007, en el Hospital Arnau de Vilanova, (HAV) de Valencia (España), y el 2o de 11 años, en el Centro de Especialidades de Monteolivete (M), de Valencia (España).

En el HAV, dispusimos de tres consultas : la propia del hospital, consulta de Menopausia, y las de dos ambulatorios en la provincia: en Burjasot (B), y en Liria (L), ésta en exclusiva. Globalmente, sobre 37.551 consultas en esos años, se recogieron 7 casos, el 0,05 %.

En M, sobre 51.342 consultas, se recogieron 5 casos, el 0,009 %. La discrepancia del n.o de consultas en esos dos periodos, se debe a que en el HAV dos días a la semana iba a quirófano, mientras que en M tenía consulta 5 días a la semana.

Estudiamos : edad, paridad, edad a la menopausia, antecedentes médicoquirúrgicos, síntomas y signos clínicos, y evolución clínica con el tratamiento.

Presentamos la iconografía de diferentes casos.

RESULTADOS. CASUISTICA.

Sobre 88.893 consultas, la incidencia de PV fue 12 casos, representan el 0,013 %. Sobre 9 casos, la edad media fue 53,22 años (rango, 38-66 años).

Los casos fueron:

- del HAV:
- Caso 1: de 1996, de 52 años, con afectación de vulva, cara inferior de muslos y nalgas (figura 1).
- Caso 2 : de 2001, afectación en vulva.
- Caso 3: de 2002, afectación en vulva, placa eritematoescamosa en introito y fosa navicular. (figura 2). Diagnóstico diferencial con liquen escleroso.
- Caso 4: de 2003, de 66 años, afectación en vulva.
- Caso 5: de 2004, de 45 años, afectación en vulva.
- Caso 6: de 2006, de 62 años, afectación en vulva.
- Caso 7: de 2007, de 51 años, afectación en vulva.
- de M:

FIGURA 1: Caso n.º 1. Afectación de vulva, cara inferior de muslos y nalgas



FIGURA 2: Caso n.º 3. Afectación de vulva, y muslos cara posterior.



FIGURA 3: Caso n.º 8. Afectación de vulva: labios mayores, y perianal.



- Caso 8: de 2009, de 51 años, afectación de labios mayores y perianal, (figura 3). Dos años después,

FIGURA 4. Caso n.º 8. Afectación perianal, 2 años después.



FIGURA 5. Caso n.º 8 Afectación de labios mayores, 2 años después.



en 2011, se ve la afectación perianal (figura 4) y en vulva (figura 5).

- Caso 9: de 2011, de 64 años, afectación de labios mayores, perianal y nalgas (figura 6). También en miembro inferior derecho (figura 7), severa.
- Caso 10: de 2011, de 38 años. Psoriasis de vulva que empezó 4 años antes, consultó con afectación de labios mayores (figura 8) y de introito, causante de dispareunia superficial a la penetración (figura 9).
- Caso 11: de 2012, de 50 años, con afectación de toda la vulva, suprapúbica y muslos y nalgas (figura 10). Caso de psoriasis inversa. Diagnóstico diferencial con liquen escleroso sobrepasado.
- Caso 12: de 2017, con afectación en vulva, en labios mayores y perianal. (figura 11).

DISCUSION

La psoriasis genital se da a cualquier edad, de niños a viejos (11). Por sexos, 63 % en hombres y 37 % en mujeres. Por afectación genital, 67 % en hombres y 33 % en mujeres. Por grado de afectación, media en 14 % y severa en 24 %. La psoriasis genital es un problema emocional. La irritación urinaria y fecal son factores de aparición en esas áreas.

FIGURA 6. Caso n°9. Afectación severa de miembro inferior derecho



FIGURA 7. Caso n°9. Afectación de vulva: labios mayores, periné, perianal, nalgas y muslos, cara posterior.



FIGURA 8. Caso n°10. Afectación de vulva.



FIGURA 9. Caso n°10. Afectación de introito.

FIGURA 10. Caso n°11. Afectación de vulva, labios mayores y perianal, periné y suprapúbica. Caso de psoriasis inversa.

En la mujer afecta (11): monte de Venus, labios mayores, ingles, perianal, y cara interna de muslos (1). Son lesiones de límite neto, placas eritematoescamosas simétricas (12). Puede no haber escamas plateadas. Hay picor, escozor y dispareunia. En la vulva, hay maceración y fricción. El prurito se da en 23 % (13). Puede no ser pruriginosa en general, pero sí en genitales (14).



FIGURA 11. Caso n.° 12. Afectacion de vulva.



Para el diagnóstico conviene examinar el cuero cabelludo y otras áreas del cuerpo (14).

El prurito tiene relación con los niveles de estrógenos, hay receptores en los queratinocitos. En dependencia de ello, hay cambios en el pH vaginal y en la composición de la flora (15). La barrera cutánea tiene relación con la hidratación, el contenido de colágeno y la concentración de glicosaminoglicanos.

Weinrauch y Katz (16), presentan un caso en labio mayor en una mujer de 22 años, con sangrado , picor y quemazón. Hacen biopsia, y hay acantosis, paraqueratosis, papilas alargadas y edematosas. La lesión desapareció con betametasona. (Hoy no es necesario hacer biopsia para el diagnóstico).

Zamurska y cols (17), en 2001-2003, tienen 93 mujeres afectas de Ps. En 44,1 % había disconfort, en 19,4 % picazón, en 10,8 % quemazón y en 14 %, picazón + quemazón. La media de edad fueron 48 años (rango 17-76). La edad media al inicio, 28,6 años, y la media de duración 17,5 años. En 39,8 % había historia familiar. La PV en 22 casos (23,7 %). No había relación de la picazón-quemazón con la severidad de la Ps. Con disconfort vulvar había más síntomas de depresión (p < 0,05). El disconfort vulvar es un problema clinico importante, ya que influye en el bienestar psicosocial. En 14 casos, 15,1 %, no tenían vida sexual activa.

Kapila y cols (18), tienen en 2009-2011, 194 casos de PV. El diagnóstico definitivo tarda de media 4,5 años (de 6 meses a 35 años). Distinguen entre < 12 años y > 13 años y adultos. En 9,2 % había eritema difuso sintomático, en 8,2 % síntomas sin eritema y en 64,9 % psoriasis en otras zonas de la piel. El diagnóstico puede ser difícil y se requiere manejo largo tiempo. El curso es largo, hay remisiones y exacerbaciones. En 94,9 % había prurito, en 44,9 % irritación o dolor, y en 27,9 % dispareunia.

Al inicio, la media de edad fue 29,9 años (rango 2-84). En 28,4 % eran < 12 años. En 69,5 % había Ps en otro sitio. En 28,6 % había historia familiar de Ps. Había afectación de labio mayor en 80,5 % , de labio menor en 73,7 %, en periné y perianal ambas en 35, 6 %, y en clítoris en 20,1 %. No había afectación en vagina.

Nosotros (19), tuvimos un caso(n.o 10), en una mujer de 41 años con PV conocida, tratada con fumarato de mometasona ; 4 años después acudió a nuestra consulta quejándose de dispareunia superficial a la penetración. En la exploración, se apreciaba la afectación en el introito. Tratada con clobetasol mejoró. La PV con dispareunia influye en el bienestar psicosocial y sexual.

La PV produce alto nivel de estrés, con aumento de ansiedad y depresión. También aumenta el tabaquismo. Hay estigma, evitación y les falta soporte social (4).

El picor largo tiempo, con rascado, produce desfiguramiento y disfunción, mucho distress.

La psoriasis inversa afecta en sitios intertriginosos : axila, inframamaria, inguinal y anogenital. Nosotros tuvimos un caso, el n.o 11.

Manejo dela PV (20) :

- buscar afectación en otros sitios del cuerpo, o si ya está diagnosticada.
- descartar con cultivos, infección secundaria por hongos o bacterias. Si el cultivo es negativo y no hay respuesta a antifúngicos, pensar en PV (4).
- educación en el cuidado de la vulva, evitar productos inapropiados
- lavado anogenital solo con agua, usar toalla seca
- orinar antes y después del coito
- estrógenos locales en la postmenopausia
- corticoides : clobetasol de inicio, con síntomas severos. Pasar a triamcinolona acetónido con mejoría, para mantenimiento
- en 2o nivel, inhibidores de la calcineurina (tacrolimus, pimecrolimus), o también anestésicos (poxoxina, lidocaina)
- para el prurito, antihistamínicos (hidroxicina, ciproheptadina), incluso anticonvulsivantes (gabapentina, pregabalina)

- en casos graves, corticoides sistémicos (prednisona)

Finalmente, de nuestra serie, 12 casos en 25 años, sobre 88.893 consultas, la prevalencia fue 0,013 %. En dos casos, además de la vulva afectaba cara inferior de muslos (casos 1 y 2) y en miembro inferior derecho, muy severa (caso 9). En los demás casos, la afectación genital incluía la vulva, labios mayores, introito, perianal, cara inferior de muslos y nalgas. En el caso 11 también suprapúbica. Excepto dos casos (casos 5 y 10) de 46 y 38 años, respectivamente, todas las demás pacientes eran postmenopáusicas. El caso 9, era alcohólica y tenía depresión. Y el caso 12, era diabética.

BIBLIOGRAFIA.

1. MARTINEZ, M.G. Psoriasis vulvar, en Enfermedades de la vulva. Un enfoque interdisciplinario, de Claudia Marchitelli, cap 9.2 , pags 111-115. Ed Journal, Cabe, Argentina, 2018.
2. ROWAN, D. Psoriasis, cap 25 , pags 207-210, en Vulvar disease (Breaking the myths), de Bornstein, J (ed). Springer, Cham, Switzerland, 2019.
3. STICHERLING, M. Vulvar psoriasis, cap 22, pags 109-114, en Gynecologic Dermatology. Symptoms, signs and clinical mangement, de Kirtschig, G y Cooper, S.M. JP medical publishers, London, 2016.
4. EDWARDS, L y LYNCH, P.J. Genital dermatology atlas. Walter Kluwer / Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, 2a ed, 2011.
5. SIMONETTA, C ; BURNS, E.K y GUO, M.A. Vulvar dermatoses : a review and update. Missouri Med, 2015 ; 112 : 301-307.
6. MOYAL-BARRACO, M y WENDLING, J. Vulvar dermatosis. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol, 2014 ; 28 : 946-958.
7. KELLOG SPADT, S y KUSTURISS, E. Vulvar dermatoses : a primer for the sexual medicin clinician. Sex Med Rev, 2015 ; 3 : 126-136.
8. LAMBERT, J. Pruritus in female patients. Biomed Res Internat, 2014, dx. doi.org / 10.1155.
9. GUERRERO, A y VENKATESAN,A. Inflammatory vulvar dermatoses. Clin Obstet Gynecol, 2015 ; 58 : 464-475.
10. NEILL, S.M y LEWIS, F.M. Ridley´s La vulva. Diagnóstico y tratamiento de las patologías. Psoriasis, cap 5, pags 110-111. Amolca, Caracas, 3a ed, 2011.
11. FARBER, E.M y NALL, L. Genital psoriasis. Cutis, 1992 ; 50 : 263-266.

12. ALANI, A ; McDONALD, L; ABDELRAHMAN, N y HUNTER, H.L. Vulvar itch. *BMJ*, 2019 ; 364, 183, doi: 10.1136.
13. LAERKE SAND, F y THOMSEN,S. F. Skin diseases of the vulva : inflammatory, erosive-ulcerating and apocrine gland diseases, zinc and vitamin deficiency, vulvodynia and vestibulodynia. *J Obstet Gynecol*, 2017, doi, org/10.1080.
14. BOHL, T.G. Overview of vulvar pruritus through the life cycle. *Clin Obstet Gynecol*, 2005 ; 48 : 786-807.
15. RIMOIN, L.P ; KWATRA, S.G y YOSIPOVITCH, G. Female-specific pruritus from chidhood to post-menopause : clinical features, hormonal factors, and treatment considerations. *Dermatol Terap*, 2013 ; 26 : 157-167.
16. WEINRAUCH, L y KATZ,M. Psoriasis vulgaris of labium majus. *Cutis*, 1986 ; 44 : 333-334.
17. ZAMIRSKA, A ; REICH, A ; BERNY-MORENO, J ; SALOMON, J y SZEPIETOWSKI, J.C. Vulvar pruritus and burning sensation in women with psoriasis. *Acta Derm Venereol*, 2008 ; 88 : 132-135.
18. KAPILA, S ; BRADFURD, J y FISCHER, G. Vulvar psoriasis in adults and children : a clinical audit of 194 cases and review of the literature. *J Low Genit Tract Dis*, 2012 ; 16 : 364-371.
19. LOPEZ-OLMOS, J. Psoriasis de vulva como causa de dispareunia superficial. *Clin Invest Ginecol Obstet*, 2014 ; 41 : 131-133.
20. SAVAS, J.R y PICHARDO, R.D. Female genital itch. *Dermatol clin*, 2018, doi.org / 10.1016.

AHORA
Financiado
por el
SNS

 **Levosert[®]ONE**

LEVONORGESTREL

Anticonceptivo hormonal de larga duración, inserción con *una sola mano*



- ✓ Inserción a una mano.
- ✓ Dispositivo recargable.
- ✓ Confirmación visual y sonora de la correcta liberación.
- ✓ Hilos de color azul.

PVL financiado

71,36 €

PVL notificado 84,72 €

*confianza
que se
adapta
a ti*



Artículo Original

Diferencias en los resultados obstétricos, perinatales y reproductivos entre la criotransferencia embrionaria y la transferencia embrionaria en fresco

Differences in obstetric, perinatal and reproductive outcomes between cryotransfer and fresh embryo transfer

Hernández Rodríguez C, Mínguez Toral I, Arango Fragoso E, Sánchez-Gómez Sánchez P

Departamento de Ginecología y Obstetricia. Unidad de Reproducción Asistida. Hospital Fundación Jiménez Díaz

RESUMEN

Introducción: A pesar de los buenos resultados de las técnicas de criotransferencia embrionaria, estudios recientes han observado que se pueden asociar a algunos eventos obstétricos y perinatales adversos.

Objetivos: Valorar si en nuestra población hospitalaria existen diferencias obstétricas, perinatales y reproductivas entre las técnicas de criotransferencia embrionaria y de transferencia embrionaria en fresco.

Materiales y Métodos: Se estudió una cohorte histórica de 3425 ciclos de fecundación in vitro procedente de la Unidad de Reproducción Asistida de la FJD, de los cuales 598 resultaron en gestación única con parto tras criotransferencia o transferencia en fresco de embriones. Se recogió la incidencia de variables obstétricas, perinatales y reproductivas.

Resultados: Hemos observado que existe un aumento de incidencia de macrosomía (RR=1,827; p=0,018),

trastornos hipertensivos del embarazo (RR=1,753; p=0,010) y hemorragia puerperal (RR=1,711; p=0,020) en el grupo de criotransferencia embrionaria en relación al grupo de transferencia embrionaria en fresco. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a hemorragias del tercer trimestre y morbimortalidad perinatal. El grupo de criotransferencia embrionaria se relacionó en nuestra población con peores resultados de gestación evolutiva (RR=0,914; p=0,003) y recién nacido vivo (RR=0,797; p=0,001) así como con mayores tasas de aborto (RR=1,229; p=0,001) en relación al grupo de transferencia en fresco. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de embarazo ectópico.

Conclusión: La evidencia disponible sugiere que las técnicas de criotransferencia embrionaria conllevan un mayor riesgo de macrosomía y trastornos hipertensivos del embarazo por lo que no se debe sistematizar el uso de las mismas.

Palabras clave: criotransferencia embrionaria; transferencia embrionaria en fresco; macrosomía; trastornos hipertensivos del embarazo; hemorragia puerperal.

ABSTRACT

Introduction: Despite frozen embryo transfer showing good results overall, recent studies have found it seems to be associated with some adverse obstetric and perinatal outcomes.

CORRESPONDENCIA:

Dra. Corazón Hernández Rodríguez
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Unidad de Reproducción Asistida
Hospital Fundación Jiménez Díaz

Objectives: To evaluate whether there are differences in obstetric, perinatal and reproductive outcomes between frozen embryo transfer and fresh embryo transfer techniques in our hospital population.

Materials & Methods: We studied a historic cohort of 3425 in vitro fertilization cycles from FJD's Assisted Reproduction Unit, 598 of them resulting in single pregnancy with successful delivery following frozen embryo transfer or fresh embryo transfer. Obstetric, perinatal and reproductive outcomes were gathered.

Results: An increased risk of macrosomia (RR=1,827; p=0,018), pregnancy hypertensive disorders (RR=1,753; p=0,010) and postpartum hemorrhage (RR=1,711; p=0,020) was observed in the frozen embryo transfer group compared to the fresh embryo transfer group. No statistically significant differences were observed in 3rd trimester hemorrhages and perinatal morbimortality risks between groups. Frozen embryo transfer was associated with worse evolutive pregnancy rates (RR=0,914; p=0,003) and alive new born rates (RR=0,797; p=0,001) as well as greater abortion rates (RR=1,229; p=0,001) when compared to fresh embryo transfer. No statistically significant differences were found in ectopic pregnancy rates between groups.

Conclusion: Present evidence suggests an increased risk of macrosomia and pregnancy hypertensive disorders following frozen embryo transfer. Therefore we do not advise adopting a "freeze all" policy.

Key Words: frozen embryo transfer; fresh embryo transfer; macrosomia; pregnancy hypertensive disorders; postpartum hemorrhage

INTRODUCCIÓN

Desde que un equipo australiano consiguiera la primera gestación en 1985 tras la transferencia al útero de embriones congelados (Downing, 1985), el uso de técnicas de criopreservación de embriones se ha generalizado en la práctica habitual. Esto es debido a la evolución que han experimentado las técnicas de laboratorio y los medios de cultivo embrionario. Hoy en día el abandono de las técnicas de "slow freezing" a favor de las técnicas de vitrificación embrionaria ha permitido reducir la formación de cristales de hielo intracelulares en los embriones, lo que ha resultado en una mejor supervivencia e implantación embrionaria (Rienzi, 2017), consiguiendo asimismo buenos resultados perinatales y obstétricos (Roque, 2013).

En la actualidad los RNV (recién nacidos vivos) por TEC representan cerca del 30% de todos los niños nacidos de ciclos autólogos de FIV a nivel mundial (Lattes, 2014). Clásicamente, el proceso de criopreservación se utilizaba para optimizar los embriones viables sobrantes de los ciclos de FIV convencionales. A día de hoy no sólo ha demostrado ser una herramienta segura para disminuir el síndrome de hiperestimulación ovárica, sino que también permite la preservación de la fertilidad, así como la realización de un PGT-A en blastocistos (test genético preimplantacional para aneuploidías) (Sekhon, 2018).

Actualmente los ciclos con TEC presentan resultados similares a los obtenidos con ciclos con TEF (transferencia de embriones en fresco) en cuanto a tasas de implantación, embarazo clínico, RNV, embarazo ectópico y aborto (Roque, 2019), disminuyendo además los riesgos asociados a la estimulación ovárica de los ciclos con TEF. La estimulación exógena con gonadotropinas que requieren los ciclos con TEF conlleva una producción de niveles suprafisiológicos de estrógenos. Éstos parecen condicionar una asincronía embrión-endometrio en el momento de la transferencia y una alteración en la expresión de genes que regulan la implantación y el ciclo celular (Haouzi, 2009). Este fenómeno podría condicionar a su vez el proceso de placentación (Farhi, 2010). En contraposición, en los ciclos con TEC, al haber desaparecido el efecto de la estimulación ovárica sobre el endometrio en el momento de la transferencia, parece existir una mejor sincronía embrión-endometrio lo que implicaría menos alteraciones en la receptividad endometrial y placentación. Por este motivo en algunos trabajos las gestaciones derivadas de embriones criopreservados se asocian a un menor riesgo de parto pretérmino y bajo peso al nacer (Sha, 2018).

Estudios recientes parecen cuestionar este "paradigma" que ha propiciado la sistematización de la criopreservación embrionaria, llegando algunos autores incluso a aconsejar, en ciertos casos, lo que se conoce como "freeze all" (Coutifaris, 2017). Tres metaanálisis basados en la revisión de estudios de cohortes retrospectivas de la última década han resaltado la asociación existente entre la criotransferencia embrionaria y la incidencia de macrosomía fetal (Maheshwari, 2018; Roque, 2019; Sha, 2018). Además, estos mismos estudios observacionales junto con un estudio experimental (Wei, 2019) han observado un aumento del riesgo de desarrollar algún trastorno hipertensivo durante la gestación, especialmente preeclampsia, con el uso de técnicas de TEC.

La macrosomía fetal se relaciona con un riesgo aumentado de cesáreas, distocias y traumatismos del parto (Araujo, 2016). Por otro lado, los trastornos

hipertensivos del embarazo, en particular la preeclampsia, suponen un riesgo aumentado de enfermedad renal crónica y de morbilidad cardiovascular a largo plazo (Vikse, 2008). Debido a esto, parece clínicamente relevante conocer si las técnicas de criopreservación embrionaria pueden suponer un factor de riesgo para el desarrollo de estas patologías en nuestra población.

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS

Aunque no existen diferencias entre ambas técnicas en cuanto a tasas de implantación, gestación clínica, gestación evolutiva, RNV, embarazo ectópico y aborto, los ciclos con TEC presentan mayor riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo, hemorragia puerperal y macrosomía fetal que los ciclos con TEF.

OBJETIVOS

Objetivo primario

Valorar si en nuestra población hospitalaria existen diferencias en los resultados obstétricos y perinatales en aquellas mujeres infértiles que tuvieron ciclos de FIV (fecundación in vitro) con óvulos propios con TEC frente a aquellas que tuvieron ciclos con TEF.

Objetivo secundario

Evaluar si en nuestra población hospitalaria existen diferencias en cuanto a resultados reproductivos en aquellas mujeres infértiles que tuvieron ciclos de FIV con óvulos propios con TEC frente a aquellas que tuvieron ciclos con TEF.

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Este es un estudio analítico observacional de cohortes históricas (Klebanoff, 2018). Para la realización del estudio se llevó a cabo un muestreo de casos consecutivos a partir de la base de datos "Sara" de la Unidad de Reproducción Asistida del Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz.

ASPECTOS ÉTICOS

Todos los procedimientos contaron con la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica del hospital Fundación Jiménez Díaz y del Subcomité de Ética de la Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid.

MUESTRA

En total se estudiaron 3425 ciclos de FIV de los cuales 598 resultaron en gestación única intrauterina con resultado de parto.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años a las que se realizó al menos un ciclo de FIV con óvulos propios con transferencia de embriones en fresco y/o criopreservados en los años 2014, 2015 y 2016 en la Unidad de Reproducción Asistida de la Fundación Jiménez Díaz.

Criterios de exclusión

- Pacientes que se sometieron a ciclos con PGT-A
- Pacientes que se sometieron a ciclos con ovodonación
- Pacientes que tuvieron embarazo gemelar
- Pacientes con patología sistémica previa al embarazo, incluyendo Hipertensión Arterial pregestacional, Diabetes Mellitus pregestacional y cualquier trastorno hipertensivo en embarazos anteriores
- Pacientes que aun cumpliendo los criterios de inclusión no disponían de seguimiento de su embarazo reflejado en su historia clínica o no pudieron ser localizadas

VARIABLES

Se midieron las siguientes variables para estudio de los objetivos primario y secundario:

- Edad de la paciente (en años)
- Número de embriones transferidos (1 o 2 embriones)
- Número de gestación (paciente primigesta o no)
- Incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo (incluyendo hipertensión gestacional, preeclampsia y eclampsia), variable compuesta que se definió como la presencia de tensión arterial sistólica (TAS) ≥ 140 mmHg o presión diastólica (TAD) ≥ 90 mmHg a partir de la semana 20 de gestación en presencia o no de proteinuria (≥ 300 mg/24 horas) (Usandizaga, 2011)
- Incidencia de hemorragia puerperal, definida como pérdida sanguínea intensa después de las 24 horas de terminado el alumbramiento y antes de la 6o semana de la finalización del puerperio (Usandizaga, 2011)
- Incidencia de hemorragias en el tercer trimestre (incluyendo placenta previa y desprendimiento prematuro de placenta)
- Incidencia de diabetes gestacional, definida como un resultado positivo en la prueba de sobrecarga oral con 100 gramos de glucosa (Usandizaga, 2011)

- Incidencia de parto por cesárea
- Peso al nacimiento (en gramos) definiéndose tres categorías que incluyeron bajo peso al nacimiento (<2500 gr), normopeso (entre 2500 y 4000 gr) y macrosomía (>4000 gr)
- Morbimortalidad neonatal, variable compuesta definida por la presencia de prematuridad, Apgar 1 min y 5 min <7, necesidad de reanimación neonatal, necesidad de fototerapia o necesidad de ingreso en UCI pediátrica
- Edad gestacional al nacimiento (en semanas) incluyendo dos categorías que fueron parto pretérmino, definido como el que se produce antes de las 37 semanas de gestación (Usandizaga, 2011) y parto a término, entre las 37 y las 42 semanas
- Tasa de implantación definida como el ratio de ciclos con una medición de β HCG en suero superior a 50 mUI/ml sobre el total de ciclos de FIV
- Tasa de embarazo clínico, definido como el ratio de ciclos con observación mediante ecografía transvaginal de un saco intrauterino sobre el total de ciclos de FIV
- Tasa de embarazo evolutivo, definido como el ratio de ciclos con observación mediante Ecografía Doppler de latido cardíaco fetal sobre el total de ciclos de FIV
- Tasa de RNV, definido como el número total de RNV sobre el total de ciclos de FIV
- Tasa de aborto, definido el ratio de ciclos con interrupción de la gestación antes de la semana 20 (Usandizaga, 2011) sobre el total de ciclos de FIV
- Tasa de embarazo ectópico, definido como el ratio de ciclos con implantación extrauterina del embrión sobre el total de ciclos de FIV

MÉTODOS

Fecundación in vitro

Se realizó control del desarrollo folicular de las pacientes mediante ecografía y análisis de estradiol para calcular el momento en el que los ovocitos estuvieran listos para la ovulación. A las 36 horas de haber inducido la ovulación (HCG) se procedió a la extracción de los óvulos por vía vaginal con anestesia. Después, la muestra de semen de la pareja o donante de la paciente se sometió a capacitación espermática y se inseminaron los ovocitos. Transcurridas 20 horas se comprobó que se produjo fecundación y pasadas 24 horas más se comprobó si los ovocitos fecundados siguieron dividiéndose. A partir de ese momento (día +2) se consideró que eran aptos para transferir al útero (hasta el día +5 o +6) o para congelar.

Ciclos con TEC

Se realizó la TEC con aquellos embriones viables sobrantes del ciclo de FIV que quedaron en cultivo tras la TEF. Para la realización de la maduración endometrial de las pacientes se administró Estradiol (Valerato de Estradiol) vía oral o en parches transdérmicos a dosis ascendentes desde la fase folicular temprana. Se realizó una ecografía de control entre los días 14 y 16 del ciclo para constatar maduración endometrial, que se confirmó cuando el grosor endometrial fue superior a 7 mm. Tras la confirmación de maduración endometrial se añadió un comprimido vaginal de 200 mg de progesterona micronizada cada 8h, previo a la transferencia embrionaria, tantos días como días de cultivo embrionario transcurrieran antes de la criopreservación. Se mantuvo hasta la semana 10 de gestación. En nuestro laboratorio los embriones se congelaron en día +3 o +2 (estadio de células) o en día +5 de su desarrollo (estadio de blastocisto). La vitrificación de embriones se realizó de acuerdo al protocolo de vitrificación embrionaria de la propia unidad.

Ciclos con TEF

Los embriones se mantuvieron en cultivo entre +2 o +3 días (estadio de células) y +5 o+ 6 días (estadio de blastocisto) hasta la transferencia. Desde la misma punción ovárica se añadieron 200 mg de progesterona intravaginal para refuerzo de la fase lútea hasta la semana 10 de gestación.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0 (Armonk, NY: IBM Corp.). Las variables cuantitativas con distribución normal se describieron mediante media (\bar{x}) y desviación estándar (σ). Las variables cuantitativas con distribución no normal se describieron mediante (M) y rango intercuartílico (RIQ). La normalidad se contrastó según la prueba de Kolmogorov Smirnov. Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias (%). Para comparar las variables cuantitativas se aplicó el test de U de Mann-Whitney para las variables no paramétricas y el test de la t de Student para las variables paramétricas. Para la comparación de variables categóricas se utilizó el test de la Chi² de Pearson o el test exacto de Fisher en los casos en los que >25% de las casillas presentaran una frecuencia esperada <5. Se calcularon los riesgos relativos (RR) (Euser, 2009) con un intervalo de confianza del 95% mediante análisis de regresión logística binomial para valorar el efecto de la criopreservación sobre las variables resultado previamente descritas. Todas las p calculadas fueron

bilaterales considerándose estadísticamente significativo a partir de $p < 0,05$.

RESULTADOS

RESULTADOS OBSTÉTRICOS Y PERINATALES DE LA CRIOPRESERVACIÓN EMBRIONARIA

De las 598 gestaciones intrauterinas únicas que se incluyeron en el estudio el 26,1% (N=156) se llevaron a cabo con embriones criopreservados y el 73,9% (N=442) con embriones en fresco. Las diferencias de edad entre ambos grupos no fueron estadísticamente significativas, siendo la mediana de edad en el grupo de TEC de 37 años con un RIQ [33-38] y de 36 años con un RIQ [33-38] en el grupo de TEF. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el número de embriones transferidos en ambos grupos ni en el porcentaje de gestantes con edad reproductiva avanzada (>35 años). Sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de gestantes primigestas ($p=0,000$), siendo superior en el grupo de TEF (75%) en relación al grupo de TEC (56,8%).

En cuanto a las variables principales, se detalla el análisis de frecuencias en la Tabla 1. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo con un RR=1,753 (IC95% 1,193 – 2,576) ($p=0,010$), hemorragias puerperales con un RR=1,711 (IC95% 1,138 – 2,574) ($p=0,020$) y macrosomía fetal con un RR=1,827 (IC95% 1,178 – 2,833) ($p=0,018$), siendo éstos superiores en el grupo de las gestantes que se sometieron a criotransferencia embrionaria.

Los fetos del grupo de TEC pesaron 65 gramos más en promedio que los fetos del grupo de TEF, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,040$). Se observaron mayores tasas de parto por cesárea (34,0% vs 28,1%), edad reproductiva avanzada (60,3% vs 53,6 %) y parto pretérmino (9,0% vs 5,9%) en el grupo de TEC en relación al grupo de TEF aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Los riesgos relativos con sus intervalos de confianza al 95% se muestran en la Figura 1 y se exponen en la tabla 1 del Anexo I.

En nuestra muestra las pacientes con diabetes gestacional presentaron mayor riesgo de macrosomía fetal que las no diabéticas (8,5% vs 4%) pero la diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 1, Anexo II). En el análisis por subgrupos, las pacientes no diabéticas

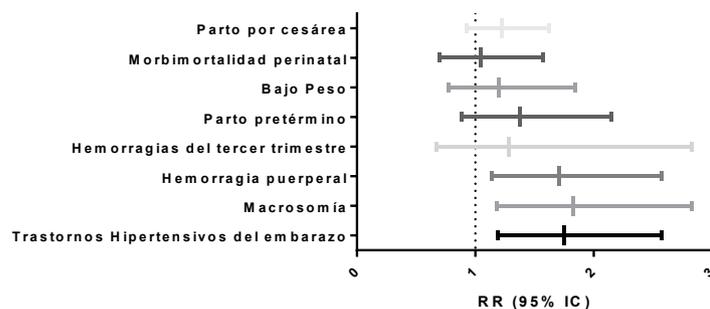
Tabla 1. Características demográficas y variables obstétricas y perinatales en gestantes con RNV que se sometieron a ciclos de FIV con TEC vs TEF con ovocitos propios

	TEC (n=156)	TEF (n=442)	Significación estadística (p)
Transferencia embrionaria única ^c	15,4% (24)	12,7% (56)	0,392 ^a
Morbimortalidad neonatal ^c	12,2% (19)	11,5% (51)	0,830 ^a
Hemorragia puerperal ^c	9,6% (15)	4,5% (20)	0,020 ^{*a}
Trastornos hipertensivos del embarazo ^c	10,9% (17)	5,0% (22)	0,010 ^{*a}
Hemorragias del tercer trimestre ^c	3,2% (5)	2,0% (9)	0,406 ^a
Diabetes gestacional ^c	9,0% (14)	7,5% (33)	0,533 ^a
Parto por cesárea ^c	34,0% (53)	28,1% (124)	0,164 ^a
Primigesta ^c	56,8% (89)	75% (332)	0,000 ^{*a}
Edad reproductiva avanzada ^c	60,3% (94)	53,6% (237)	0,152 ^a
Parto pretérmino ^c	9,0% (14)	5,9% (26)	0,184 ^a
Macrosomía ^c	7,7% (12)	3,2% (14)	0,018 ^{*a}
Bajo peso al nacer ^c	10,3% (16)	8,2% (36)	0,430 ^a
Edad (años) ^d	37 [33-38]	36 [33-38]	0,108 ^b
Edad gestacional (semanas) ^d	39 [38-41]	39 [38-41]	0,942 ^b
Peso (gramos) ^d	3265 [2962-3600]	3200 [2876-3495]	0,040 ^{*b}

^a test de Chi² de Pearson
^b test de U de Mann-Whitney
^c Se expresa en %

^d Se expresa en M y RIQ
^{*} $p < 0,05$

Fig 1. Riesgo de parto por cesárea, morbimortalidad perinatal, bajo peso al nacer, parto pretérmino, hemorragia puerperal, hemorragias del tercer trimestre macrosomía y trastornos hipertensivos del embarazo en ciclos de FIV con TEC vs. TEF en embarazos con ovocitos propios.



tuvieron más riesgo de macrosomía tras TEC que tras TEF (p=0,031) (Tabla 2, Anexo II). Además, las pacientes que tuvieron fetos macrosómicos presentaron un riesgo aumentado estadísticamente significativo (p=0,003) de hemorragia puerperal con RR=3,816 (IC95% 1,531 – 9,515). Se observaron mayores tasas de parto por cesárea (34,6% vs 29,3%) y morbilidad neonatal (23,1% vs 11,1%) en el grupo de fetos macrosómicos aunque las diferencias respecto al grupo de fetos con normo y bajo peso al nacer no fueron estadísticamente significativas. Por otro lado, observamos mayor frecuencia de macrosomía en aquellas mujeres con edad reproductiva avanzada (73,1% vs 54,4%) aunque no fue estadísticamente significativa (Tabla 3, Anexo II).

En nuestro estudio la incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo se relacionó con un riesgo aumentado estadísticamente significativo de hemorragia puerperal con RR=3,519 (IC95% 1,674 – 7,398) (p=0,001), de parto por cesárea con RR=1,838 (IC95% 1,001 – 3,376) (p=0,048), de hemorragias del tercer trimestre con RR=3,476 (IC95% 1,214 – 9,951) (p=0,022), de bajo peso al nacer con RR=3,736 (IC95% 1,924 – 7,255) (p=0,000) y de parto pretérmino con RR=4,185 (IC95% 2,137 – 8,197) (p=0,000). Observamos una mayor incidencia de morbilidad neonatal en las pacientes que desarrollaron trastornos hipertensivos del embarazo con respecto a las pacientes normotensas (20,5% vs 11,1%) pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Tabla 3). Los riesgos relativos con sus intervalos de confianza al 95% se muestran en la Figura 2 y se exponen en la tabla 4 del Anexo II.

RESULTADOS REPRODUCTIVOS DE LA CRIOPRESERVACIÓN EMBRIONARIA

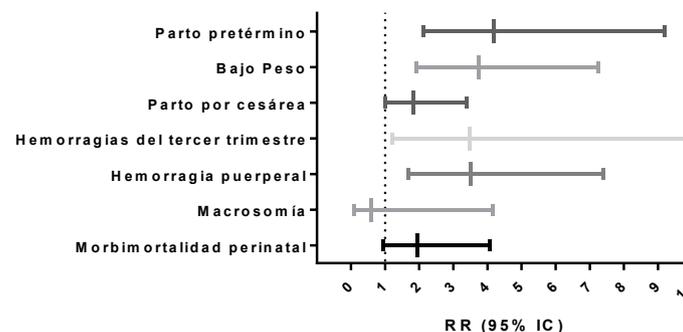
De los 3425 ciclos de FIV incluidos en el estudio el 27,2% (N=930) se llevaron a cabo con embriones criopreservados y el 72,8% (N=2495) con embriones en fresco. Las diferencias de edad en ambos grupos fueron estadísticamente significativas, siendo la mediana de edad en el grupo de TEC de 37 [33-38] años y de 36 [33-38] años en el grupo de TEF. La moda de edad fue de 37 años en el grupo de TEC y de 38 años en el grupo de TEF. En el grupo de criotransferencia embrionaria se realizó

Tabla 2. Variables obstétricas y perinatales en gestantes que desarrollaron trastornos hipertensivos del embarazo

	Trastornos hipertensivos del embarazo (n=39)	Normotensas (n=559)	Significación estadística (p)
Morbimortalidad neonatal ^c	20,5% (8)	11,1% (62)	0,077 ^a
Hemorragia puerperal ^c	17,9% (7)	5% (28)	0,001 ^{*,a}
Hemorragias del tercer trimestre ^c	7,7% (3)	2,0% (11)	0,022 ^{*,a}
Parto por cesárea ^c	43,6% (17)	28,6% (160)	0,048 ^{*,a}
Parto pretérmino ^c	23,1% (9)	5,5 % (31)	0,000 ^{*,a}
Macrosomía ^c	2,6% (1)	4,5 % (25)	0,589 ^a
Bajo peso al nacer ^c	26,3% (10)	7,5 % (42)	0,000 ^{*,a}

^a test de Chi² de Pearson
^c Se expresa en %
^{*} p<0,05

Fig 2. Riesgo de parto pretérmino, bajo peso al nacer, parto por cesárea, hemorragias del tercer trimestre, hemorragia puerperal, macrosomía y morbilidad perinatal en gestantes que desarrollaron trastornos hipertensivos del embarazo vs gestantes normotensas.



transferencia embrionaria única con más frecuencia que en el grupo de transferencia en fresco (28,9% vs 20,6%) de manera estadísticamente significativa (p=0,000) (Tabla 3).

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de gestación evolutiva (p=0,013), habiendo 741 casos (29,7%) en el grupo de TEF y 236 casos (25,4%) en el grupo de TEC, en la tasa de RNV (p=0,001), habiendo 654 casos (26,2%) en el grupo de TEF y 193 casos (20,8%) en el grupo de TEC y en la tasa de abortos (p=0,034), habiendo 172 casos (6,9%) en el grupo de TEF y 84 casos (9%) en el grupo de TEC. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a tasas de implantación, embarazo clínico y embarazo ectópico (Tabla 3). Los riesgos relativos se muestran en la Figura 3 con un IC del 95% y se exponen en la tabla 1 del Anexo

Tabla 3. Características demográficas y variables reproductivas en aquellas pacientes que se sometieron a ciclos de FIV con TEC vs TEF con ovocitos propios

	TEC (N=930)	TEF (N=2495)	Significación estadística (p)
Implantación^c	33,4% (311)	35,6% (887)	0,249 ^a
Embarazo clínico^c	30,2% (281)	32,9% (820)	0,140 ^a
Gestación evolutiva^c	25,4% (236)	29,7% (741)	0,013 [*]
RNV^c	20,80% (193)	26,2% (654)	0,001 ^{ab*}
Aborto^c	9% (84)	6,9% (172)	0,034 ^{ab*}
Embarazo ectópico^c	1% (9)	1,2% (31)	0,506 ^a
Transferencia embrionaria única^c	28,9% (269)	20,6% (514)	0,000 ^{ab*}
Transferencia embrionaria doble^c	71,1 % (661)	79,4 % (2642)	0,000 ^{ab*}
Edad^d	37 [33-38]	36 [33-38]	0,025 ^{ab}

^a test de Chi² de Pearson

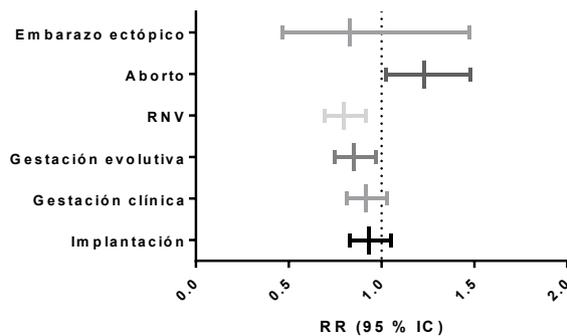
^b test de U de Mann-Whitney

^c Se expresa en %

^d Se expresa en M y RIQ

* p<0,05

Fig 3. Riesgo de embarazo ectópico, aborto, RNV, gestación evolutiva, gestación clínica e implantación en ciclos de FIV con TEC vs. TEF con ovocitos propios.



III.

En el análisis por subgrupos las diferencias observadas fueron consistentes en el grupo de edad reproductiva no avanzada (≤ 35 años) y en el grupo con doble transferencia embrionaria pero no así en el grupo de edad reproductiva avanzada y en el grupo de transferencia embrionaria única, en los que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de gestación evolutiva, RNV y aborto (Tabla 2, Anexo III).

DISCUSIÓN

La criotransferencia embrionaria se ha convertido en una práctica habitual en el entorno de la reproducción asistida. Esto es debido a la mejoría de las técnicas de criopreservación, que ha permitido mejorar las tasas de

RNV, llegando algunos autores a la conclusión de que el “freeze-all” era lo más deseable para la mayoría de los casos (Coutifaris, 2017). Por este motivo, los resultados reproductivos, perinatales y obstétricos de esta técnica están en continua revisión, siendo, aún a día de hoy, objeto de controversia.

En nuestro estudio, de acuerdo con los últimos trabajos publicados (Roque, 2019; Wei, 2019), observamos un aumento de riesgo de macrosomía fetal en las gestantes que se sometieron a ciclos con TEC en comparación con las que se sometieron a ciclos con TEF. Esta asociación también se observó en el subgrupo de pacientes sin diabetes gestacional. Por tanto, la diabetes gestacional, que es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de macrosomía (Araujo, 2016), no parece ser responsable del efecto de la criopreservación embrionaria sobre el peso fetal. En la actualidad los mecanismos que gobiernan la asociación entre TEC y macrosomía no se conocen bien. Algunos autores plantean la posibilidad de que los embriones congelados, como consecuencia del proceso de criopreservación, sufren cambios epigenéticos que alteran su proceso de desarrollo intrauterino (Bernsten, 2018). De hecho, muchos de los genes que regulan el crecimiento intrauterino del embrión funcionan mediante impronta genética (mecanismo epigenético por el cual uno de los dos alelos del gen queda silenciado). Éste está regulado a su vez por un dominio de metilación. Un estudio realizado con ratones observó que los embriones vitrificados, en comparación con los embriones de ciclos en fresco y los concebidos de forma espontánea, presentaron un patrón aberrante de metilación en el gen H19, implicado en el crecimiento y desarrollo intrauterino de

los mismos. Con ello concluyeron que las sustancias criopreservantes podrían alterar el estado de metilación de los genes del embrión en el periodo preimplantacional (Wang, 2010), condicionando su hiperdesarrollo intraútero. Otros autores piensan que los ciclos con TEC, al no estar sujetos a los efectos de la hiperestimulación ovárica, presentan una mejor sincronía embrión – endometrio que los ciclos en fresco (Haouzi, 2009), lo que favorecería el sobrecrecimiento embrionario intrauterino. Una revisión sistemática reciente, realizada a partir de estudios observacionales retrospectivos, concluye que los embarazos conseguidos con TEC en estadio de blastocisto (día +5 ó +6) presentaron mayores tasas de fetos grandes para la edad gestacional que los embarazos con embriones

en estadio de células (día +2 ó +3) (Alviggi, 2018), por lo que un mayor tiempo de cultivo *in vitro* podría condicionar un mayor crecimiento intrauterino.

En nuestro estudio no hemos observado diferencias en el riesgo de bajo peso al nacimiento y parto pretérmino entre ambas técnicas de transferencia embrionaria. Sin embargo, en la literatura la criotransferencia embrionaria se asocia a menor incidencia de bajo peso al nacimiento (Litzky, 2018) y parto pretérmino (Fahri, 2010). El motivo por el que nuestros resultados difieren de los estudios publicados no está claro. Es posible que en nuestro trabajo la mayor incidencia de trastornos hipertensivos gestacionales observada en el grupo de criotransferencia embrionaria condicione tasas más elevadas a las esperadas de parto pretérmino y bajo peso al nacer en este grupo.

Asimismo, de acuerdo con publicaciones anteriores (Roque, 2019), observamos que las gestantes que se sometieron a ciclos con TEC presentaron más riesgo de desarrollar trastornos hipertensivos del embarazo que las que se sometieron a ciclos con TEF. Se piensa que esto es debido a los cambios epigenéticos producidos por las sustancias criopreservantes sobre el embrión. Estas sustancias podrían alterar el mecanismo de placentación mediante alteración del estado de metilación y expresión de microRNAs del embrión (Hiura, 2017). Sin embargo, esta hipótesis no termina de explicar bien este fenómeno. De hecho, en estudios con ovodonación, donde se eliminó el posible sesgo del efecto de la hiperestimulación ovárica sobre el endometrio (presente en los ciclos en fresco y ausente en los ciclos con criopreservación), no se observaron diferencias en la incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo entre ambas técnicas (Blazquez, 2018). Este resultado sugiere que la estimulación ovárica con gonadotropinas tiene un papel importante a la hora de interpretar las diferencias de riesgo de hipertensión gestacional y preeclampsia entre ambas técnicas, si bien se desconoce cuál es el mecanismo fisiopatológico subyacente. Por otra parte, un estudio retrospectivo realizado con gestantes tras criotransferencia embrionaria observó que los ciclos con embriones transferidos en estadio de blastocisto presentaron más riesgo de hipertensión durante el embarazo que aquellos embriones transferidos en estadio de células (Jing, 2016). Por tanto, un mayor tiempo de cultivo *in vitro* de los embriones podría condicionar el desarrollo de eventos obstétricos adversos.

En nuestro estudio las pacientes hipertensas tuvieron mayor riesgo de hemorragias del tercer trimestre y de parto por cesárea. No obstante, el riesgo de hemorragias del tercer trimestre y de parto por cesárea no difirió significativamente entre los grupos de TEF y TEC pese

a que este último tuvo mayor incidencia de trastornos hipertensivos. Esto podría sugerir que la criotransferencia se asocia a manifestaciones más leves de estos trastornos o que no tenemos un tamaño muestral lo suficientemente grande como para observar diferencias significativas. De igual modo, diversos sesgos, como el de seguimiento, y posibles factores de confusión como los hábitos de vida (tabaquismo, obesidad) o los antecedentes médicos (cesáreas previas) podrían estar interfiriendo en la incidencia de estas variables.

Por otro lado, en nuestro estudio observamos que las pacientes del grupo de TEC tuvieron más riesgo de hemorragia puerperal que las pacientes del grupo de TEF, tal y como refieren algunos trabajos publicados (Sha, 2018). Este aumento de riesgo puede deberse a que las pacientes con TEC presentaron mayor incidencia de trastornos hipertensivos del embarazo y de macrosomías, ambos considerados factores de riesgo establecidos para la hemorragia puerperal (Sebghati, 2017). De hecho, en nuestra muestra, las pacientes que presentaron algún tipo de trastorno hipertensivo gestacional y aquellas con fetos macrosómicos tuvieron mayor riesgo de hemorragias postparto. Por tanto, parece ser que en nuestra población el aumento de riesgo de hemorragia puerperal en las gestantes que se sometieron a TEC podría estar mediado por un aumento en la incidencia de macrosomías y trastornos hipertensivos del embarazo, convirtiendo a estas pacientes en un grupo de doble riesgo.

En cuanto a las tasas de implantación, gestación clínica y RNV, nuestro estudio parece haber obtenido resultados que contravienen a los expuestos en trabajos anteriores, donde los resultados de las técnicas de criotransferencia fueron similares o incluso mejores que los de la transferencia en fresco (Sekhon, 2018). Esto puede ser debido a que en nuestra unidad no existe un protocolo “freeze all” y, por tanto, los embriones de mejor calidad se transfieren en fresco y los remanentes se congelan. Además, en nuestro análisis se excluyeron las pacientes que se sometieron a ciclos con PGT-A por lo que en el grupo de TEC no se realizó un cribado de aneuploidías, que constituyen uno de los factores etiológicos más importantes de aborto (Usandizaga, 2011). En contraposición, las pacientes del grupo de TEC, incluidas en los estudios realizados hasta el momento, presentaron un mejor pronóstico reproductivo respecto a las nuestras al excluir aquellas con embriones de mala calidad, anomalías uterinas o con enfermedades médicas importantes (Wei, 2019); y al incluir aquellas que se quedaron embarazadas tras ciclos con PGT (Sekhon, 2018). Por otro lado, no creemos que la diferencia de edad de las pacientes entre ambos grupos (un año más de media en el grupo de TEC) fuese

clínicamente relevante. Las pacientes mayores de 35 años y las pacientes que tuvieron ciclos con transferencia embrionaria única no mostraron diferencias en cuanto a las tasas de implantación, gestación clínica y RNV entre los grupos de TEC y TEF. Esto puede ser debido a que suponen un tamaño muestral menor y/o a que representan un subgrupo con mejor pronóstico reproductivo.

En nuestro estudio hubo más pacientes primigestas en el grupo de TEF que en el grupo de TEC, esperable dado que, en nuestra unidad, muchas de las pacientes del grupo de TEC se transfirieron con los embriones viables sobrantes de un ciclo previo con TEF. Por otra parte, y en línea con publicaciones previas, no observamos diferencias en cuanto a morbimortalidad neonatal (Maheshwari, 2018), diabetes gestacional, ni embarazo ectópico entre ambos grupos (Wei, 2019).

CONCLUSIONES

A raíz de los resultados de este estudio y en línea con las publicaciones más recientes, la evidencia apunta a que la criotransferencia embrionaria supone un riesgo aumentado de macrosomía fetal, hemorragia puerperal y trastornos hipertensivos del embarazo. Es por tanto necesario que se lleven a cabo más estudios para entender los mecanismos que gobiernan esta asociación y para estudiar cuáles son sus consecuencias a largo plazo para la madre y el feto. En consecuencia, parece necesario individualizar el tratamiento de cada paciente en lugar de optar por una política de sistematización de la criopreservación embrionaria o “freeze-all”.

BIBLIOGRAFÍA

- Alvigi, C., Conforti, A., Carbone, I.F., Borrelli, R., de Placido, G. & Guerriero, S. (2018). Influence of cryopreservation on perinatal outcome after blastocyst- vs cleavage-stage embryo transfer: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, 51(1): 54-63. doi: 10.1002/uog.18942.
- Araujo Júnior, Edward, PhD., Peixoto, Alberto Borges, MD., Zamarian, Ana Cristina Perez, MD., Elito Júnior, Júlio, PhD. & Tonni, Gabriele, PhD. (2016). Macrosomia. *Best Practice & Research: Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 38: 83-96. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.003.
- Berntsen, S. & Pinborg, A. (2018). Large for gestational age and macrosomia in singletons born after frozen/thawed embryo transfer (FET) in assisted reproductive technology (ART). *Birth Defects Research*, 110(8): 630-643. doi: 10.1002/bdr2.1219.
- Blazquez, A., García, D., Vassena, R., Figueras, F. & Rodríguez, A. (2018). Risk of pre-eclampsia after fresh or frozen embryo transfer in patients undergoing oocyte donation. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 227: 27-31. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.05.030.
- Coutifaris, C. (2017). Freeze-only in vitro fertilization cycles for all?. *Fertility and Sterility*, 108(2): 233-234. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.028.
- Downing, B.G., Mohr, L.R., Trounson, A.O., Freemann, L.E., Wood, C. (1985). Birth after transfer of cryopreserved embryos. *Med. J. Aust*, 142(7): 409-411.
- Euser, A.M., Zoccali, C., Jager, K.J. & Dekker, F.W. (2009). Cohort Studies: Prospective versus Retrospective. *Nephron Clinical Practice*, 113(3): c217. doi: 10.1159/000235241.
- Farhi, J., Haroush, Avi B., Andrawus, N., Pinkas, H., Sapir, O., Fisch, B. & Ashkenazi, J. (2010). High serum oestradiol concentrations in IVF cycles increase the risk of pregnancy complications related to abnormal placentation. *Reproductive BioMedicine Online*, 21(3): 331-337. doi: 10.1016/j.rbmo.2010.04.022.
- Haouzi, D., Assou, S., Mahmoud, K., Tondeur, S., Rème, T., Hedon, B., De Vos, J. & Hamamah, S. (2009). Gene expression profile of human endometrial receptivity: comparison between natural and stimulated cycles for the same patients. *Human Reproduction*, 24(6): 1436-1445. doi: 10.1093/humrep/dep039.
- Hiura, H., Hattori, H., Kobayashi, N., Okae, H., Chiba, H., Miyauchi, N., Kitamura, A., Kikuchi, H., Yoshida, H. & Arima, T. (2017). Genome-wide microRNA expression profiling in placentae from frozen-thawed blastocyst transfer. *Clinical Epigenetics*, 9(1): 79-12. doi: 10.1186/s13148-017-0379-6.
- Jing, S., Luo, K., He, H., Lu, C., Zhang, S., Tan, Y., Gong, F., Lu, G. & Lin, G. (2016). Obstetric and neonatal outcomes in blastocyst-stage biopsy with frozen embryo transfer and cleavage-stage biopsy with fresh embryo transfer after preimplantation genetic diagnosis/screening. *Fertility and Sterility*, 106(1): 112.e4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.03.010.
- Klebanoff, M.A. & Snowden, J.M. (2018). Historical (retrospective) cohort studies and other epidemiologic study designs in perinatal research. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(5): 447-450. doi: 10.1016/j.ajog.2018.08.044.
- Lattes, K., Prat, M., Robles, A., Carreras, R.,

- Bassesco M. & Checa, MA. (2014). Guía 21. Ciclos de criopreservación y vitrificación de ovocitos y embriones: indicaciones y transferencia diferida. Sociedad Española de Fertilidad. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.
14. Litzky, J.F., Boulet, S.L., Esfandiari, N., Zhang, Y., Kissin, D.M., Theiler, R.N. & Marsit, C.J. (2018). Effect of frozen/thawed embryo transfer on birthweight, macrosomia, and low birthweight rates in US singleton infants. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 218(4): 433.e10. doi: 10.1016/j.ajog.2017.12.223.
 15. Maheshwari, A., Pandey, S., Amalraj Raja, E., Shetty, A., Hamilton, M. & Bhattacharya, S. (2018). Is frozen embryo transfer better for mothers and babies? Can cumulative meta-analysis provide a definitive answer?. *Human Reproduction Update*, 24(1): 35-58. doi: 10.1093/humupd/dmx031.
 16. Rienzi, L., Gracia, C., Maggiulli, R., LaBarbera, A.R., Kaser, D.J., Ubaldi, F.M., Vanderpoel, S. & Racowsky, C. (2017). Oocyte, embryo and blastocyst cryopreservation in ART: systematic review and meta-analysis comparing slow-freezing versus vitrification to produce evidence for the development of global guidance. *Human Reproduction Update*, 23(2): 139. doi: 10.1093/humupd/dmw038.
 17. Roque, M., Haahr, T., Geber, S., Esteves, S.C. & Humaidan, P. (2019). Fresh versus elective frozen embryo transfer in IVF/ICSI cycles: a systematic review and meta-analysis of reproductive outcomes. *Human Reproduction Update*, 25(1): 2-14. doi: 10.1093/humupd/dmy033.
 18. Roque, Matheus, M.D., Lattes, Karinna, M.D., Serra, Sandra, M.Sc., Solà, Ivan, B.Psych., Geber, Selmo, Ph.D., Carreras, Ramón, Ph.D. & Checa, Miguel Angel, Ph.D. (2013). Fresh embryo transfer versus frozen embryo transfer in in vitro fertilization cycles: a systematic review and meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 99(1): 156- 162. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.003.
 19. Sebghati, M., & Chandrahara, E. (2017). An update on the risk factors for and management of obstetric haemorrhage. *Women's health (London, England)*, 13(2), 34-40. doi:10.1177/1745505717716860
 20. Sekhon, L., Lee, J.A., Flisser, E., Copperman, A.B. & Stein, D. (2018). Blastocyst vitrification, cryostorage and warming does not affect live birth rate, infant birth weight or timing of delivery. *Reproductive BioMedicine Online*, 37(1): 33-42. doi: 10.1016/j.rbmo.2018.03.023.
 21. Sha, T., Yin, X., Cheng, W. & Massey, I.Y. (2018). Pregnancy-related complications and perinatal outcomes resulting from transfer of cryopreserved versus fresh embryos in vitro fertilization: a meta-analysis. *Fertility and Sterility*, 109(2): 342.e9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.10.019.
 22. Usandizaga, J.A. & De La Fuente, P. (2011). *Tratado de Obstetricia y Ginecología*. Vol. 1: Obstetricia; 4 ed. Marbán, Madrid.
 23. Vikse, B.E., Irgens, L.M., Leivestad, T., Skjaerven, R. & Iversen, B.M. (2008). Preeclampsia and the Risk of End-Stage Renal Disease. *The New England Journal of Medicine*, 359(8): 800-809. doi: 10.1056/NEJMoa0706790.
 24. Wang, Zengyan, M.D., Xu, Ling, M.D., He, Fangfang, M.D. (2010). Embryo vitrification affects the methylation of the H19/Igf2 differentially methylated domain and the expression of H19 and Igf2. *Fertility and Sterility*, 93(8): 2729-2733. doi: 10.1016/j.fertnstert.2010.03.025.
 25. Wei, D., Liu, J., Liu, J., Sun, Y., Shi, Y., Zhang, B., Zhang, L., Zhang, Y., Zhang, H., Tan, J., Liang, X., Cao, Y., Wang, X., Wang, Z., Qin, Y., Zhao, J., Zhao, H., Zhou, Y., Ren, H., Hao, G., Ling, X., Qi, X., Deng, X., Chen, X., Chen, Z., Zhu, Y., Tian, L., Lv, Q., Ma, X. & Legro, R.S. (2019). Frozen versus fresh single blastocyst transfer in ovulatory women: a multicentre, randomised controlled trial. *The Lancet*, 393(10178): 1310-1318. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32843-5.

ANEXO I

Tabla 4. RR calculado mediante regresión logística binomial con IC 95% de resultados obstétricos y perinatales en ciclos de FIV con TEC vs. TEF en embarazos con ovocitos propios

	IC al 95%			
	TEC vs TEF	RR	Valor mínimo	Valor máximo
Trastornos hipertensivos del embarazo		1,753	1,193	2,576
Macrosomía		1,827	1,178	2,833
Hemorragia puerperal		1,711	1,138	2,574
Hemorragias del tercer trimestre		1,281	0,675	2,827
Parto pretérmino		1,375	0,881	2,147
Bajo peso al nacer		1,196	0,776	1,842
Morbimortalidad perinatal		1,046	0,694	1,576
Parto por cesárea		1,224	0,924	1,621

ANEXO II

Tabla 5. Incidencia de macrosomía fetal en pacientes con diabetes gestacional

	DG (n=47)	No DG (n=551)	Significación estadística (p)
Macrosomía^b	8,5% (4)	4% (22)	0,148 ^a

^a test de Chi² de Pearson^b Se expresa en %**Tabla 6. Análisis por subgrupos de macrosomía fetal en los grupos de TEC y TEF en función de la presencia de diabetes gestacional**

		TEC (n=156)	TEF (n=442)	Significación estadística (p)
Macrosomía^b	DG	14,3% (2)	6,1% (2)	0,355 ^a
	No DG	7,1% (10)	2,9% (12)	0,031 ^{*a}

^a test de Chi² de Pearson^b Se expresa en %

* p<0,05

Tabla 7. Incidencia de hemorragia puerperal, morbimortalidad neonatal, parto por cesárea y edad reproductiva avanzada en aquellas gestantes que dieron a luz a fetos macrosómicos y a fetos con normo y bajo peso.

	Macrosomía (n=26)	Normo y bajo peso (n= 572)	Significación estadística (p)
Hemorragia puerperal^b	19,2% (4)	5,3% (30)	0,003 ^{*a}
Morbimortalidad neonatal^b	23,1% (6)	11,1% (63)	0,061 ^a
Parto por cesárea^b	34,6% (9)	29,3% (167)	0,561 ^a
Edad reproductiva avanzada^b	73,1% (19)	54,4% (310)	0,061 ^a

^a test de Chi² de Pearson^b Se expresa en %

* p<0,05

Tabla 8. RR calculado mediante regresión logística binomial con IC 95% de resultados obstétricos y perinatales en pacientes con trastornos hipertensivos del embarazo vs normotensas.

	EHE vs NT	RR	IC al 95%	
			Valor mínimo	Valor máximo
Morbimortalidad perinatal		1,947	0,932	4,064
Hemorragia puerperal		3,519	1,674	7,398
Hemorragias del tercer trimestre		3,476	1,214	9,951
Parto por cesárea		1,838	1,001	3,376
Parto pretérmino		4,185	2,137	8,197
Macrosomía		0,593	0,085	4,152
Bajo peso al nacer		3,736	1,924	7,255

ANEXO III

Tabla 9. RR calculado mediante regresión logística binomial con IC 95% de resultados reproductivos en ciclos de FIV con TEC vs. TEF en embarazos con ovocitos propios.

	TEC vs TEF	RR	IC al 95%	
			Valor mínimo	Valor máximo
Implantación		0,931	0,828	1,046
Embarazo clínico		0,914	0,811	1,031
Gestación evolutiva		0,852	0,750	0,968
RNV		0,797	0,694	0,915
Aborto		1,229	1,022	1,478
Embarazo ectópico		0,825	0,463	1,470

^a test de Chi² de Pearson

* p<0,05

Tabla 10. Análisis por subgrupos de aborto, gestación evolutiva y tasa de RNV en los grupos de TEC y TEF en función de la presencia de edad reproductiva avanzada y transferencia embrionaria simple.

		TEC	TEF	Significación
		(n=930)	(n=2495)	estadística (p)
Aborto^b	Edad reproductiva avanzada	9,2% (54)	7,7% (118)	0,267 ^a
	Edad reproductiva no avanzada	8,7% (30)	5,6% (54)	0,040 ^{*a}
	Transferencia embrionaria única	7,4% (20)	6,0% (31)	0,450 ^a
	Transferencia embrionaria doble	9,7% (64)	7,1% (141)	0,029 ^{*a}
Gestación evolutiva^b	Edad reproductiva avanzada	23,9% (140)	26,2% (399)	0,283 ^a
	Edad reproductiva no avanzada	27,9 % (96)	35,3% (342)	0,013 ^{*a}
	Transferencia embrionaria única	17,5 % (47)	17,9% (92)	0,882 ^a
	Transferencia embrionaria doble	28,6 % (189)	32,7% (649)	0,048 ^{*a}
RNV^b	Edad reproductiva avanzada	18,8% (110)	21,9% (334)	0,114 ^a

Edad reproductiva no avanzada	24,1% (83)	33,0% (320)	0,002* ^a
Transferencia embrionaria única	12,6% (34)	15,2% (78)	0,336 ^a
Transferencia embrionaria doble	24,1% (735)	29,1% (576)	0,012* ^a

^a test de Chi² de Pearson

^b Se expresa en %

* p<0,05

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**

Revisión de conjunto

Tratamiento hospitalario de la hemorragia uterina aguda

Hospital treatment of acute uterine bleeding

Martin Gutiérrez S, Muñoz Díaz MM, Manzanares Hipolito F, Menéndez Fuster JM

Hospital Universitario Infanta Cristina

RESUMEN

El sangrado uterino agudo es una hemorragia de volumen suficiente para requerir una intervención inmediata. Puede ocurrir en pacientes en edad reproductiva con sangrado ovulatorio o anovulatorio y ser un episodio aislado o recurrente.

Si bien existen definiciones concretas de sangrado uterino normal y anormal, no existe una definición estándar de hemorragia uterina aguda. Las causas incluyen anomalías uterinas anatómicas (p. ej., miomas, malformaciones arteriovenosas), anomalías endocrinológicas (p. ej., disfunción tiroidea) o diátesis hemorrágica.

El objetivo ante una mujer con un episodio agudo de hemorragia uterina será establecer la estabilidad hemodinámica e identificar el origen del sangrado y evaluar si requiere tratamiento médico y/o quirúrgico inmediato.

Palabras clave: Hemorragia uterina aguda. Tratamiento hospitalario. Estrógenos equinos. Multidosis de anticonceptivos orales combinados. Gestágenos a dosis altas.

CORRESPONDENCIA:

Silvia Martin Gutierrez

Hospital Universitario Infanta Cristina (Madrid)
Avda. 9 De Junio, Nº 2. Parla. Cp: 28981
Email: Smarting@Salud.madrid.org

ABSTRACT

Acute uterine bleeding is bleeding of sufficient volume to require immediate intervention. It can occur in patients of reproductive age with ovulatory or anovulatory bleeding and be an isolated or recurrent episode.

While there are specific definitions of normal and abnormal uterine bleeding, there is no standard definition of acute uterine bleeding. Causes include uterine anatomic abnormalities (eg, fibroids, arteriovenous malformations), endocrinologic abnormalities (eg, thyroid dysfunction), or bleeding diathesis.

The objective when faced with a woman with an acute episode of uterine bleeding will be to establish hemodynamic stability and identify the source of the bleeding and assess whether medical treatment and / or immediate surgery is required.

Key words: Acute uterine bleeding. Hospital treatment. Equine estrogens. Multidose combined oral contraceptives. High dose progestins.

INTRODUCCION

El sangrado uterino agudo se describe como un sangrado ovulatorio o anovulatorio, excesivamente abundante o prolongado, que requiere una intervención urgente (1). La definición clásica de una hemorragia excesivamente abundante o prolongada, aunque no del todo correcta, es la de un sangrado que impregna completamente una compresa o un tampón en menos de una hora, durante más de 2 horas seguidas o que acontece durante más de 7 días.

Los únicos estudios publicados por la OMS en países en vías de desarrollo, reportan una incidencia del 4- 9 % de esta patología, sin estar claro cuál es el grupo de edad más frecuente.

El objetivo del tratamiento ante una hemorragia uterina aguda, será triple:

1. Valoración de la emergencia del episodio y la necesidad de ingreso hospitalario, que dependerá de la estabilidad hemodinámica de la paciente y de la estimación del volumen de pérdida sanguínea.
2. Detener el sangrado mediante la aplicación de las medidas terapéuticas correspondientes, habiendo realizado previamente una anamnesis y exploración física y ginecológica detalladas, para filiar que se trate de una hemorragia de origen uterino.
3. Evitar posteriormente, la aparición de hemorragias recurrentes identificando las causas que han producido el episodio agudo.

El tratamiento de la hemorragia uterina aguda varía según la fisiopatología y etiología del sangrado uterino anormal. La causa más frecuente es hormonal, clásicamente clasificada como (2):

- Hemorragia por disfunción anovulatoria. Se debe a una alteración del eje hipotálamo – hipófiso – ovárico, en la que el cuerpo lúteo no se forma. Así, la secreción cíclica normal de la progesterona no se produce y los estrógenos estimulan el endometrio sin oposición. Sin progesterona, el endometrio sigue proliferando y finalmente, sobrepasa en espesor la capacidad de irrigación de su vascularización; entonces, se esfacela de forma incompleta y provoca un sangrado irregular en intensidad y duración. Cuando este proceso anormal se produce de forma repetida, el endometrio se hiperplasia a veces con células atípicas, que pueden derivar en una neoplasia.
- Hemorragia por disfunción ovulatoria. En este caso, el eje hipotálamo – hipófiso – ovárico está íntegro. Sin embargo, hay un desequilibrio en la secreción hormonal. Los niveles de progesterona se mantienen continuos durante el ciclo y se produce una descamación irregular del endometrio, probablemente debido a que los niveles de estrógenos permanecen bajos también de manera constante, como ocurre durante la fase menstrual o de sangrado. Por este motivo, se considera que los sangrados ovulatorios pueden producir con mayor frecuencia, un episodio de hemorragia uterina aguda respecto a los anovulatorios.

MEDIDAS TERAPÉUTICAS

Los objetivos de la evaluación inicial de una paciente con hemorragia uterina aguda son:

1. Monitorizar y estabilizar a la paciente, así como realizar la reposición de fluidos y/o hemoderivados, si es necesario. De inicio, se puede realizar un taponamiento con compresas en vagina, como medida temporal.
2. Medidas terapéuticas específicas, en función de cada caso:
 - a. Tratamiento médico. Se han publicado diferentes esquemas para el tratamiento de emergencia de este trastorno que incluyen: estrógenos intravenosos, estrógenos por vía oral, multidosis de un anticonceptivo oral combinado, dosis altas de progestágeno oral, ácido tranexámico y antiinflamatorios no esteroideos.
 - b. Tratamiento quirúrgico. Incluye: legrado, sonda vesical o balón intrauterino, embolización de las arterias uterinas e histerectomía.

TRATAMIENTO MÉDICO

El tratamiento hormonal es el pilar principal de la terapia del sangrado uterino agudo junto con el ácido tranexámico y los antiinflamatorios no esteroideos, puesto que la mayoría de las veces la hemorragia se debe a una disfunción hormonal.

El tratamiento médico está constituido por:

- Estrógenos Equinos Conjugados (EEC), por vía intravenosa: el mecanismo de acción se basa en promover la proliferación del endometrio y crear receptores de progesterona, para regenerar la mucosa endometrial y ejercer acción hemostática, induciendo un vasoespasmo en el endometrio e incrementando los factores de la coagulación sanguínea. En la mayoría de los casos, provocan el cese del sangrado en las primeras cinco horas, tras la administración de la primera dosis, por lo que están indicados en las pacientes hemodinámicamente inestables.

La eficacia de la terapia con EEC por vía intravenosa (IV), se demostró en un ensayo aleatorizado en el que 34 mujeres con sangrado uterino abundante o prolongado fueron asignadas a EEC IV (25 mg en 5 ml de solución salina isotónica inyectada durante dos minutos con una dosis repetida a las tres y cinco horas después de la dosis inicial, si continuaba el sangrado) o placebo (lactosa 200 mg) (3). En las siguientes tres horas a la primera dosis, no hubo diferencias significativas en el número de mujeres en las que había cesado el sangrado entre los dos gru-

pos (22 versus 36 por ciento). Sin embargo, cinco horas después de la primera dosis, el sangrado había desaparecido en un número significativamente mayor de mujeres en el grupo de EEC versus placebo (72 versus 38 por ciento).

La dosis inicial recomendada será 25 mg / 4 – 6 horas iv, durante las primeras 24 horas. Si el sangrado no desaparece a las ocho horas del inicio del tratamiento, se debe interrumpir el estrógeno intravenoso y emplear otros métodos (ej. balón intrauterino). A menudo producen náuseas y vómitos y se requiere un antiemético con este régimen.

Si el sangrado cede, para evitar la hemorragia por privación, se prescribe un régimen de mantenimiento oral con:

- Estrógenos equinos conjugados, por vía oral: 2,5 mg cuatro veces al día hasta que el sangrado disminuya o sea mínimo, máximo de 21 a 25 días. Su hepatotoxicidad (4) es similar o menor a la de una dosis de un anticonceptivo oral con 35 mcg de etinilestradiol. Tras suspender el estrógeno, se debe administrar un gestágeno.
- Anticonceptivo oral combinado, con 35 mcg de estradiol: la dosis recomendada es de 2 píldoras al día durante 5 días, seguidas de 1 píldora diaria, durante 20 días. Al final del tratamiento, puede aparecer una hemorragia por privación que puede ser abundante, pero es probable que dure menos de cinco a siete días.

Actualmente los estrógenos equinos conjugados no están comercializados en España.

- Estrógenos equinos conjugados, por vía oral: es la terapia de primera línea para mujeres hemodinámicamente estables y sangrado abundante, es el estrógeno oral a dosis altas. De elección: 2.5 mg cuatro veces al día hasta que el sangrado ceda o sea mínimo. Para las mujeres con sangrado moderado, la pauta cambia a dos veces al día. No debemos prolongar este régimen más de 21 a 25 días. Basándonos en los datos de la terapia con estrógenos intravenosos y teniendo en cuenta la acción retardada de la administración oral, se considera que el sangrado se detendrá en la mayoría de las mujeres, en las 10 horas posteriores a la toma de la primera dosis. Tras suspender el estrógeno, se debe administrar un gestágeno.

El tromboembolismo pulmonar y la trombosis venosa profunda, son posibles complicaciones de la terapia con estrógenos a dosis altas (5). Se debe administrar la dosis mínima eficaz que controle el sangrado para minimizar la prevalencia de efectos secundarios y el riesgo de complicaciones. Esta terapia debe evitarse en mujeres con contraindicaciones absolutas para la terapia con estrógenos.

- Anticonceptivos hormonales orales combinados: un anticonceptivo oral que contiene ≤ 35 mcg de Etinilestradiol tomado de dos a cuatro veces al día, hará que el sangrado disminuya en la mayoría de las mujeres en 48 horas (6). Una revisión sistemática que comparó la administración cíclica y continua de anticonceptivos combinados por vía oral demostró que, a pesar de que pueden tardar más en ser efectivos, su eficacia es equivalente a la terapia con estrógenos endovenosos, con un control del sangrado en el 88% de las pacientes. Además, se pueden combinar con Ácido Tranexámico, cuyo efecto es más rápido.

Todos los anticonceptivos orales combinados tienen indicación en el tratamiento de la hemorragia uterina aguda y aunque no hay datos disponibles relacionados con la elección del tratamiento de primera línea, se recomienda que contengan al menos 35 mcg de etinilestradiol, para el control del sangrado (7).

Por otro lado, los anticonceptivos hormonales combinados aumentan el riesgo de sufrir un evento tromboembólico hasta 3 veces respecto a la población general no usuaria (RR 3,5; IC 95% 2,9 a 4,3; 15 estudios). El riesgo relativo depende de:

- Dosis de estrógeno: ≤ 35 mcg, confieren menor riesgo.
- Tipo de gestágeno: los gestágenos que contrarrestan mejor el efecto protrombótico de los estrógenos son Levonorgestrel, Noretisterona y Norgestimato (8). A modo de ejemplo, según el estudio de Martínez y cols., los preparados con Desogestrel se asociaron a un riesgo mayor de tromboembolismo respecto a los que contenían Levonorgestrel (riesgo absoluto de 15 vs 8 x 10000 mujeres / año), así como otros, en menor frecuencia, como el Gestodeno, Acetato de Ciproterona o Drospirenona (9). Por otro lado, un ensayo aleatorizado demostró que los anticonceptivos que contenían Norgestimato y Noretisterona, conseguían que el sangrado disminuyera en cuanto a duración y cantidad, respecto a los preparados con Levonorgestrel (10).

Otros anticonceptivos combinados de estrógeno y gestágeno (anillo vaginal, parche) no se utilizan para el tratamiento de un episodio de hemorragia uterina aguda, ya que no es posible variar la dosis con tanta precisión como con los anticonceptivos orales.

Se utiliza el régimen en “cascada”

- 4 píldoras al día, durante 4 días.
- 3 píldoras al día, durante 3 días.
- 2 píldoras al día, durante 2 días.
- 1 píldora al día, durante 3 semanas.

Alternativas: 2 -3 píldoras al día, durante 3 – 4 días y continuar con 1 píldora al día, como parte del régimen de mantenimiento o 3 píldoras al día, durante 1 semana y continuar con 1 píldora al día, como parte del régimen de mantenimiento.

Posteriormente, aparecerá una hemorragia por privación. A continuación, se pueden reiniciar las dosis estándar de anticonceptivo oral combinado para prevenir episodios recurrentes, de 3 a 6 meses.

- Gestágenos a dosis altas: la hemorragia uterina aguda relacionada con la anovulación también se puede tratar con gestágenos a dosis altas, así como las pacientes con contraindicación para el tratamiento con estrógenos. Inhiben el crecimiento endometrial, lo que permite un desprendimiento efectivo tras la privación hormonal (11). Alcanzan la concentración plasmática máxima en 2 – 5 horas y deben mantenerse a altas dosis, durante al menos 10 días (12). De elección: Acetato de Noretisterona (Primolut Nor® 5 – 10 mg). El riesgo de tromboembolismo asociado a este gestágeno es bajo, con una incidencia estimada de 5 - 7 por cada 10000 mujeres durante 1 año de uso (13). El acetato de medroxiprogesterona, debido a su vida media más corta, requiere la administración de dosis más altas a intervalos más breves y un aumento inevitable de efectos secundarios. Además, el Acetato de Noretisterona es el único gestágeno capaz de convertirse en etinilestradiol, lo que mejora la acción de la estabilización endometrial (14). Dosis inicial: 1 – 2 comprimidos, cuatro veces al día hasta el cese de la hemorragia. Posteriormente, continuar con 1 comprimido cada 12 horas durante 14 días y 1 comprimido cada 24 horas, durante 1 semana. Posteriormente, aparecerá una hemorragia por privación hormonal y continuar con un tratamiento de mantenimiento, de 3 a 6 meses.
- El uso prolongado de gestágenos puede provocar efectos secundarios como acné, disforia, aumento de peso, cefalea y alteración del perfil lipídico.

La FDA ha aprobado el inyectable de gestágeno y el DIU de Levonorgestrel de 52 mg para esta indicación (15), aunque con tasas de expulsión superiores a las descritas en el tratamiento del sangrado menstrual abundante (20% vs 10%, respectivamente). Se desconoce la efectividad del implante para esta indicación.

El Ácido Tranexámico, es otra opción terapéutica no hormonal que actúa en un plazo de dos a tres horas, tras su administración. Está indicado en las pacientes no candidatas a tratamiento hormonal o como tratamiento complementario del mismo, con una eficacia del 26 al 54% en

el control del sangrado. Ejerce un efecto antifibrinolítico al bloquear reversiblemente los sitios de unión de lisina al plasminógeno, evitando así la degradación de la fibrina. Los efectos secundarios incluyen náuseas, mareos y diarrea. En 2009, fue aprobado por la FDA en Estados Unidos, el tratamiento de la hemorragia aguda (16). El riesgo de episodios trombóticos con ácido tranexámico es controvertido, por lo que no está indicado en mujeres que tengan un riesgo algo de trombosis. Sin embargo, este riesgo no parece superior al de la población control de la misma edad (17).

Pautas de administración:

- 10 mg / kg en una dosis, por vía intravenosa, con un máximo de 600 mg cada ocho horas.
- 0,5 – 1 g / 8 horas, por vía intravenosa.

- Los Antiinflamatorios No Esteroideos, tienen una eficacia ligeramente inferior respecto al ácido tranexámico (10 al 52%). Reducen el volumen del sangrado al disminuir la síntesis de prostaglandinas (PGE2 y PGF2 alfa) en el endometrio, produciendo una vasoconstricción que va a dar lugar a una disminución del sangrado (18). Pueden utilizarse de manera combinada y no incrementan el riesgo de trombosis. En el tratamiento del episodio agudo de la hemorragia uterina, se puede iniciar la primera dosis el primer día del sangrado y mantener durante 4- 5 días más. Es frecuente su uso en la fase de mantenimiento.

Pautas de administración: Ibuprofeno 600 mg / 12 horas; Naproxeno 500 mg / 12 horas; Ácido Mefenámico 500 mg / 8 horas.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Si la hemorragia uterina aguda es intensa y no cede al tratamiento médico o está contraindicado, estaría indicado tratamiento quirúrgico o la aplicación de técnicas intervencionistas (5). En estos casos, es útil la valoración ecográfica del endometrio.

Ante un endometrio atrófico, el legrado podría aumentar el sangrado, por lo que está indicado el taponamiento uterino mediante la colocación de una sonda vesical tipo Foley o un balón intrauterino. En la mayoría de los casos, la sonda vesical se suele llenar con 30 ml de suero salino. Si el sangrado continúa y el útero es de gran tamaño, se recomienda la colocación de un balón, con una capacidad de llenado de hasta 300 ml. Como medida alternativa, se puede introducir en la cavidad una gasa impregnada con 5000 unidades de trombina en 5 ml de suero salino, para mejorar la coagulación. Se recomienda la administración de antibioterapia profiláctica de amplio espectro. Las medidas de taponamiento intrauterino no

deben mantenerse más de 24 horas y se recomienda su retirada gradual (20 ml / hora en el caso del balón; 5 cm / hora en el caso de la gasa).

Ante un endometrio engrosado, el tratamiento de elección será el legrado. Es una técnica quirúrgica y diagnóstica, que nos permite además de tratar el episodio agudo de la hemorragia, el estudio de su etiología. Produce el cese o una disminución significativa del sangrado en menos de una hora y está especialmente indicado en pacientes hemodinámicamente inestables y/o en las que desean preservar su fertilidad.

La embolización de las arterias uterinas se reserva para aquellos casos en las que la etiología del sangrado se asocia a una malformación arterio – venosa. No se recomienda en pacientes hemodinámicamente inestables porque por lo general, la logística no permite que se puede realizar tan rápido como otras medidas.

En casos excepcionales, si fallan todas las medidas anteriores podría recurrirse a una histerectomía.

CONCLUSIONES

- La hemorragia uterina aguda es una urgencia ginecológica que requiere una evaluación urgente y puede producir desde una anemia severa e interferir en la calidad de vida de la mujer, hasta una situación de inestabilidad hemodinámica que puede comprometer su vida.
- Puede ocurrir en mujeres con sangrado uterino normal o anormal,
- El objetivo del abordaje inicial es identificar el origen la hemorragia, controlar el sangrado y evaluar si se requiere tratamiento médico y/o quirúrgico.
- El taponamiento vaginal se puede usar junto con la administración de hemoderivados mientras se implementa una terapia más definitiva.
- En pacientes hemodinámicamente inestables y dependiendo de la causa, el tratamiento con estrógenos equinos conjugados por vía intravenosa, el legrado y el balón intrauterino, están indicados.
- En pacientes hemodinámicamente estables y dependiendo de la causa, el tratamiento de elección son las multidosas de anticonceptivos orales combinados (preferiblemente frente a estrógenos equinos conjugados por vía oral, a pesar de que tardan más en ser efectivos), los gestágenos a dosis altas o el ácido tranexámico.
- En pacientes con alto riesgo de trombosis, la terapia con estrógenos y el ácido tranexámico están contraindicados. En tales pacientes, se recomienda el tratamiento con gestágenos o la cirugía.
- La histerectomía se reserva para pacientes en las que el resto de tratamientos han fracasado.

- Es importante, tras el control del episodio agudo, identificar la causa del sangrado y administrar una terapia de mantenimiento para evitar hemorragias recurrentes posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 557: Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive – aged women. *Obstet Gynecol* 2013; 121:891. Reaffirmed 2021.
2. Rhoades R, Bell D. *Physiology: Principles for Clinical Medicine*. Lippincott Williams & Wilkins. 2009.
3. DeVore GR, Owens O, Kase N. Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine – bleeding --a double blind randomized control study. *Obstet Gynecol* 1982; 59:285.
4. Speroff L, Fritz M. Postmenopausal hormone therapy. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 7th ed. 2005.
5. Zacur H., Barbieri R, Chakrabarti A. Managing an episode of severe or prolonged uterine bleeding. *UpToDate*. Mar 2021.
6. Benetti-Pinto CL. Abnormal uterine bleeding. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017; 39(7):358-368. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1603807>
7. Sriprasert I, et al. Heavy menstrual bleeding diagnosis and medical management. *Contracept Reprod Med* 2017; 2(1):20. <https://doi.org/10.1186/s40834-017-0047-4> 18.
8. Conferencia de Consenso de la Sociedad Española de Contracepción (SEC) 2011. Actualización en el manejo clínico de la anticoncepción hormonal, intrauterina y de urgencia. Madrid: Grupo Editorial Entheos; 2012.
9. Martínez R, Ramírez J. Pérez – Campos E, Latorre K, Lete I. Venous and pulmonary thromboembolism and combined hormonal contraceptives. Systematic review and meta – analysis. *Eur J Contracept Reprod Health care*. 2012; 17(1):7 – 29.
10. European Medicines Agency. Benefits of combined hormonal contraceptives continue to outweigh risks – CHMP endorses PRAC recommendation. EMA, 2013.
11. Behera MA, Price TM. Dysfunctional Uterine Bleeding: Treatment and Medication. *Disclosures Updated*: 2008:30.
12. Munro MG, Mainor N, Basu R, et al. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;

- 108:924.
13. Benetti-Pinto CL. Abnormal uterine bleeding. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017;39(7):358-368. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1603807>
 14. Motta T, et al. Dysfunctional uterine bleeding. *Good Pract Pediatr Adol Gynecol* 2017;99-115. https://doi.org/10.1007/978-3-319-57162-1_610.
 15. Nelson A, Apter D, Hanck B, et al. Two low – dose levonorgestrel intrauterine contraceptive systems: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013; 122:1205.
 16. AEMPS. Anticonceptivos hormonales combinados: conclusiones de la revisión del riesgo de TEV. Junio 2019.
 17. Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS. A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: part 2: in excessive or heavy menstrual bleeding. *Drug Saf* 2008; 31:275.
 18. Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non – steroidal anti – inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; CD000400.

Caso Clínico

Síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, a propósito de un caso.

Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome, case report

Gago Gago I, Labrado Luzón P, Segura García A, Skidelsky Villagra C, García Oliva O, Escribano Tórtola JJ

Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Severo Ochoa, Leganés (Madrid)

RESUMEN

El síndrome de Mayer Rokitansky Kuster Hauser es una enfermedad congénita rara que afecta exclusivamente a mujeres y se caracteriza por la ausencia congénita del útero y la vagina, así como por anomalías en los ovarios y las trompas de Falopio.

El objetivo es reportar un caso clínico y revisar la bibliografía sobre el manejo de esta enfermedad. Presentamos el caso de una niña de 15 años que acudió a la consulta de ginecología refiriendo ausencia de menarquia. Con la exploración física, la analítica sanguínea, la ecografía abdominal y la RMN abdominopélvica se llegó al diagnóstico.

Palabras clave: Amenorrea primaria, síndrome de Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser, agenesia uterina.

ABSTRACT

Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome is a rare congenital condition that exclusively affects women and is characterized by the congenital absence of the uterus and vagina, as well as abnormalities in the ovaries and fallopian tubes. The objective is to report a clinical case and review the literature on the management of this condition.

CORRESPONDENCIA:

Patricia Labrado Luzón
Avenida Orellana, s/n. 28911, Leganés,
Madrid (España). Servicio de Obstetricia y
Ginecología del Hospital Universitario Severo Ochoa
patricialabrado@hotmail.com

We present the case of a 15-year-old girl who went to the gynecologist reporting absence of menarche. With physical examination, blood analysis, abdominal ultrasound, and abdominopelvic MRI, the diagnosis was made.

Key words: Primary amenorrhea, Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser Syndrome, uterine agenesis.

INTRODUCCION

Presentamos el caso clínico de una adolescente de 15 años con ausencia de menarquia. Con el objetivo de desarrollar el diagnóstico diferencial de la amenorrea y profundizar en el tratamiento del síndrome de Rokitansky.

La prevalencia de la amenorrea en mujeres de edad fértil es del 3-4%, si se excluyen los casos en los que no está relacionada con la gestación, la lactancia o la menopausia. Este signo sugiere una alteración a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. (1)

Es importante distinguir si se trata de una amenorrea primaria, en el caso de que no haya habido una menstruación previa, o de una amenorrea secundaria si se ha producido una interrupción de la menstruación. Una vez clasificada el tipo de amenorrea, se debe seguir un algoritmo de diagnóstico diferencial, que junto con las pruebas complementarias nos hará llegar a un diagnóstico etiológico y un tratamiento adecuados. (2)

DESCRIPCION DEL CASO CLINICO

Paciente de 15 años remitida de su médico de Atención Primaria a la consulta de ginecología general por no haber tenido la menarquia.

No presentaba antecedentes personales ni familiares de interés, excepto alergia a la amoxicilina, ni cirugías previas. La paciente refiere desarrollo de caracteres sexuales secundarios desde los 12 años, evidenciándose

vello pubiano, axilar y desarrollo mamario adecuados.

En la exploración física se objetivaron unos genitales externos aparentemente subdesarrollados para la edad de la paciente, con vello púbico normal. El himen grueso, íntegro y con orificio de entrada estrecho, permitiendo el paso con torunda a través del mismo como 4cm de longitud. Las mamas eran simétricas, sin alteraciones en piel ni complejo areola-pezones, anatómicamente normales y el vello axilar normal. Se clasificó el estadio de maduración sexual o puberal como tipo III de Tanner.

La paciente aportaba analítica sanguínea, cuyos valores analíticos más reseñables fueron: TSH 3.97mcU/mL, FSH 6.3U/L, LH 6.9U/L, PRL 55.1ng/mL, estradiol 139pg/mL, testosterona 0.31ng/mL. El hemograma, bioquímica y coagulación estaban valores dentro de la normalidad. También aportó una ecografía abdominal informada como útero que impresiona de pequeño tamaño.

Para completar el estudio, se solicitó una ecografía abdominal, en la que se observó imagen uterina muy rudimentaria de 24mm de longitud. El ovario derecho de 28mm y el izquierdo de 35mm, se consideraron normales. [Tabla 1]

Con la sospecha de agenesia uterina, se solicitó RM abdomino-pélvica, que informó de hallazgos sugerentes de hipoplasia uterina y agenesia de los dos tercios superiores de la vagina. Además, se solicita cariotipo en sangre periférica con resultado femenino normal.

Con todos estos resultados se estableció como diagnóstico de sospecha el Síndrome de Mayer-Rokitansky Kuster-Hauser.

Se realizó interconsulta al Servicio de Endocrinología, con nueva analítica con perfil hormonal, en la que destacaba PRL basal de 53.2ng/mL y PRL a los 20 minutos de 45.18ng/mL. Se consideró una hiperprolactinemia leve en probable relación a estrés ya que el resto de hormonas estaban en rango de normalidad, y se solicitó una RMN de hipófisis para completar el estudio, que no evidenció hallazgos significativos.

En el seguimiento clínico del caso, la paciente de 18 años en la actualidad, expresó su deseo de intervención quirúrgica, por lo que se planteó la realización de cirugía neovaginal, llevada a cabo mediante la técnica de Vecchietti.

DISCUSION

La primera prueba que debe realizarse ante un caso de amenorrea es el test de embarazo. En caso de que sea negativo se debe pedir a la paciente un perfil tiroideo y prolactina, para descartar hiperprolactinemia o una alteración tiroidea. Si estas hormonas son normales, se realizará el test de la progesterona, y en caso de que

la paciente presente sangrado vaginal se trata de una anovulación y si no lo presenta se debe ofrecer a la paciente estrógenos y progestágenos. Si con esta última intervención la paciente no presenta sangrado vaginal, estaríamos ante una alteración anatómica funcional; si la paciente presentase sangrado vaginal se deben medir las hormonas sexuales femeninas, FSH y LH. En caso de estar aumentadas se trata de una alteración ovárica. En caso de estar disminuidas se debe realizar el test de GnRH, y si el resultado es una FSH elevada, estamos ante una alteración hipotalámica, en caso contrario el diagnóstico sería una alteración hipofisaria. (1)

Centrándonos en el diagnóstico diferencial de amenorreas primarias, debe evaluarse el desarrollo o no de los caracteres sexuales. En el caso de que no haya un desarrollo de los caracteres sexuales la causa más frecuente es el retraso en la pubertad; debe distinguirse entre un hipogonadismo hipergonadotropo o fallo ovárico si la FSH/LH están elevadas o un hipogonadismo hipogonadotropo si la FSH/LH están normales o disminuidas. (3, 4)

En pacientes con hipogonadismo hipergonadotropo, la valoración del cariotipo ayuda en el diagnóstico diferencial de las disgenesias gonadales, que constituyen la primera causa de amenorrea primaria, destacando los síndromes 45X0 (síndrome de Turner) y 46XY (síndrome de Swyer). En casos de cariotipo normal (46XX) conviene valorar causas de fallo ovárico precoz. (3, 4)

El hipogonadismo hipogonadotropo nos indica una alteración en el hipotálamo, la hipófisis o la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). (3, 4)

Si existe un desarrollo de los caracteres sexuales, se debe valorar si el tracto genital de salida es o no permeable. En el caso de que no sea permeable, se tratará de malformaciones del tracto genital inferior como himen

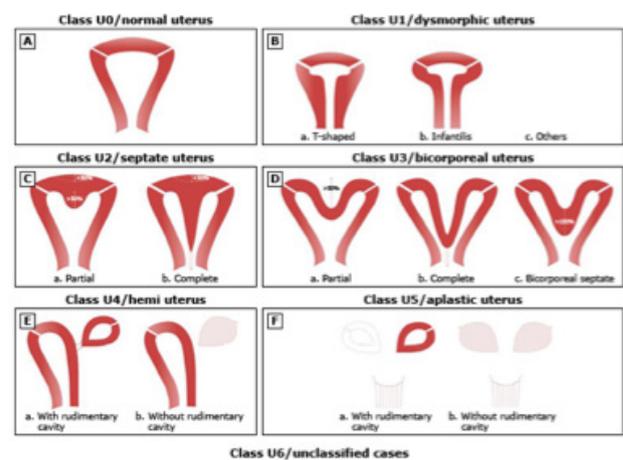


Tabla 1. Anomalías del tracto genital femenino: sistema de clasificación ESHRE: Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología

imperforado, septos vaginales o agenesia/hipoplasia de cérvix o vagina. Si el tracto de salida es permeable, la ausencia de útero debe hacer sospechar un síndrome de Rokitansky (segunda causa de amenorrea primaria), si el cariotipo es normal o un síndrome de Morris si el cariotipo está afecto. Si el útero está presente se deben estudiar las posibles causas funcionales mediante el test de la progesterona, que en un endometrio estimulado por estrógenos endógenos provocaría un sangrado vaginal. (3,4) [Tabla 1]

El síndrome de Rokitansky es una enfermedad poco frecuente, con una incidencia de 1 de cada 4.000-5.000 nacidas vivas (5). Aunque la etiología es desconocida, se han descrito las mutaciones puntuales en los genes WNT3, HNF1B y LHX1. Este síndrome consiste en la ausencia congénita de la vagina con un desarrollo uterino variable, siendo el resultado de una agenesia o hipoplasia del sistema de conductos müllerianos. Presenta un cariotipo femenino normal con ovarios y función ovárica normales, con desarrollo de caracteres sexuales secundarios normales y clínica de amenorrea entre los 15-17 años. Del 2 al 7% tienen útero con endometrio funcional y cursan con dolor cíclico o crónico secundario a hematocolpos o hematometra. Se trata de la segunda causa de amenorrea primaria tras las disgenesias gonadales. (6)

A día de hoy existen varios tratamientos que pueden mejorar la calidad de vida de la paciente (6). Estos tratamientos deben realizarse cuando la paciente haya adquirido el desarrollo somático adecuado y es conveniente que se realice unos meses antes de que se inicien las relaciones sexuales. (2)

El tratamiento de primera línea es el no quirúrgico. La técnica más utilizada es el procedimiento de Frank, que consiste en la utilización de dilatadores contra el hoyuelo vaginal, que mediante presión logran invaginar la mucosa, utilizando dilatadores progresivamente mayores. Presenta una alta tasa de éxito, consiguiendo un 86% de relaciones sexuales satisfactorias. La modificación de Ingram implica el uso de un asiento de bicicleta montado en un taburete para crear presión para lograr la dilatación vaginal. (6)

En cuanto al tratamiento quirúrgico, está indicado en pacientes que no tienen éxito con los dilatadores, y su objetivo es la creación de una neovagina. Destacan la técnica de McIndoe, la vaginoplastia de Williams, la vaginoplastia sigmoide, la técnica de Vecchietti y la técnica de Davydov. Todas ellas precisan utilizar un dilatador vaginal en el postoperatorio para evitar estenosis. (6)

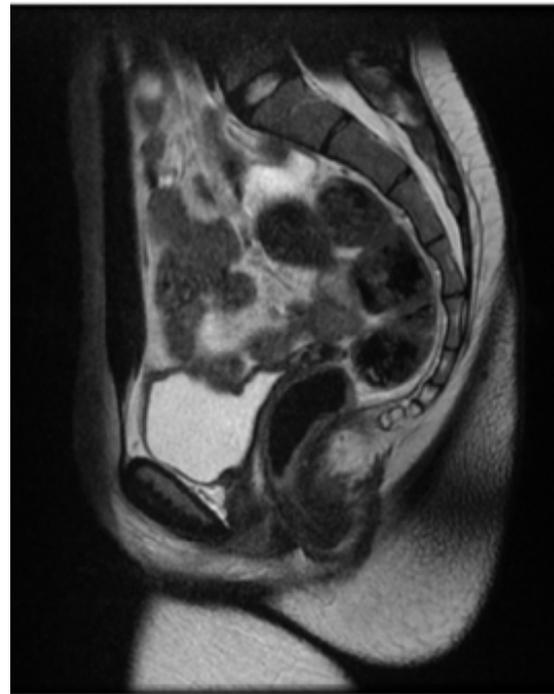


Figura 1. Corte sagital RM pelvis

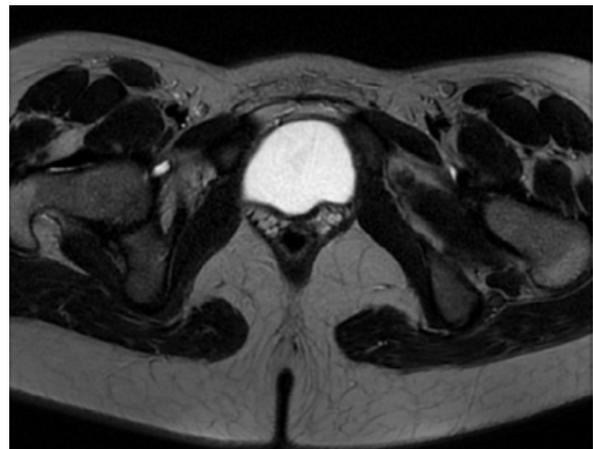


Figura 2. Corte axial RM pelvis.

La técnica de Vecchietti modificada (realizada en la paciente del caso clínico), que presenta un 98% de éxito, se realiza mediante laparoscopia y consiste en la creación de una neovagina por invaginación utilizando una "oliva" acrílica que se coloca contra el hoyuelo vaginal, la cual se une a un dispositivo de tracción que se apoya en el abdomen mediante suturas subperitoneales colocadas por vía laparoscópica. Se aplica tracción suficiente a la aceituna para producir 1-1,5cm de invaginación por día,

con resultado de una neovagina en 7-9 días; precisándose dilatación activa en el postoperatorio hasta actividad sexual regular. (6)

La técnica de McIndoe se realiza a través de un injerto de piel de espesor parcial de las nalgas. El 80% reportan relaciones sexuales satisfactorias y coito vaginal. (6)

La vaginoplastia de Williams implica la creación de una bolsa vaginal utilizando colgajos de piel de espesor total de los labios mayores. Es la técnica menos utilizada. (6)

Para realizar la vaginoplastia sigmoide se utiliza un segmento de colon sigmoide. Presenta la desventaja de secreción vaginal crónica, de mal olor y riesgo de colitis. (6)

El procedimiento de Davydov es una cirugía laparoscópica en tres etapas, la primera consiste en disecar el espacio rectovesical, en la segunda etapa hay que movilizar el peritoneo para crear fondos de saco vaginales y en la tercera etapa se une el peritoneo a introito, cerrando el extremo abdominal con la neovagina. (6)

Conviene destacar que resulta imprescindible realizar en este tipo de pacientes un abordaje multidisciplinar, abordando la esfera clínica y psicológica. (5)

BIBLIOGRAFÍA

1. Rebar R. Evaluation of Amenorrhea, Anovulation, and Abnormal Bleeding. 2018 Jan 15. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A et al. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905367
2. Usandizaga JA, De la Fuente P. Obstetricia y Ginecología. 4th ed.: Marbán; 2011. ISBN 978-84-7101-735-2.
3. Layden E, Thomson A, Owen P, Madhra M, Magowan B. Clinical obstetrics and gynaecology. 5th ed.: Elsevier; 2022. ISBN E 978-0-7020-8513-0.
4. Perales A, Monzó A, Hidalgo J. Obstetricia y ginecología. Guía de actuación. 2nd ed.: Panamericana; 2022. ISBN 978-84-9110-717-0
5. Liszewska-Kaplon M, Strózik M, Kotarski Ł, Bağlaj M, Hirnle L. Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome as an interdisciplinary problem. Adv Clin Exp Med. 2020 Apr; 29(4):505-511. doi: 10.17219/acem/118850. PMID: 32348039.
6. Laufer M. Congenital anomalies of the hymen and vagina. June 2022. Article available in UpToDate: <https://www.uptodate-com/contents/congenital-anomalies-of-the-hymen-and-vagina>.



Máster en Sexología Médica

Titulación propia de la Universidad Europea del Atlántico

/// Semipresencial ///

Dirigido únicamente a médicos/as

MATRÍCULA ABIERTA

8ª Promoción

Octubre 2023 /// Febrero 2025



INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES
CIPSA

cipsa@cipsaonline.com
Tif - 942 21 30 12

ORGANIZAN



AUSPICIAN



Caso Clínico

Déficit fetal de 3 hidroxiacil-coa deshidrogenasa de cadena larga con grave repercusión hepática materna

Fetal long-chain 3-hydroxyacyl-coa dehydrogenase deficiency with several maternal repercussion

González-Tristante G, Batllori E, Vázquez S, Montañez MD

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

RESUMEN

Las hepatopatías del embarazo se pueden asociar a graves complicaciones fetales y maternas si no se diagnostican y tratan precozmente. Presentamos un caso clínico poco frecuente donde el déficit fetal de 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga (LCHAD), trastorno mitocondrial raro de la oxidación de ácidos grasos de cadena larga, origina una hepatopatía grave en la madre.

Palabras clave: Embarazo. Hepatopatía. Déficit LCHAD.

ABSTRACT

Hepatopathies during pregnancy can be associated with serious fetal and maternal complications if we do not detect and treat them properly. We present a rare clinical report where fetal long-chain 3-hydroxyacyl-Coa dehydrogenase deficiency (LCHAD) causes a severe maternal liver disease.

Key words: Pregnancy. Hepatopathy. LCHAD deficiency.

CORRESPONDENCIA:

Gloria González Tristante

Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.
Avenida de Córdoba s/n, 28041. Madrid.
gloria.gonzalez.tristante@gmail.com.

INTRODUCCIÓN

El déficit de LCHAD es una enfermedad metabólica rara relacionada con una falta de oxidación de los ácidos grasos de cadena larga que puede producir en los individuos afectos miocardiopatía, hipoglucemia, neuropatía, retinopatía pigmentaria e incluso la muerte. El tratamiento es sintomático, restringiendo los ácidos grasos de cadena larga en la dieta y evitando los ayunos prolongados (1).

Su prevalencia es de 1-9/100000 recién nacidos. Su herencia es autosómica recesiva, por homocigosis de la variante c.1528G>T p.(Glu510Ter) en el gen HADHA, localizado en el cromosoma 2p23.3 (2).

En 1993 se publicó por primera vez su asociación con graves complicaciones maternas durante la gestación (en concreto con síndrome de HELLP e hígado graso agudo del embarazo) (3). La toxicidad por la acumulación de los ácidos grasos de cadena larga cuyo feto no puede procesar y la disfunción mitocondrial secundaria favorecen el fallo hepático materno (4).

CASO CLÍNICO

Embarazada de 34 semanas de gestación, secundigesta, sin antecedentes familiares ni personales de interés, consultó por prurito generalizado de 5 días de evolución. En la analítica se evidenció alteración mixta del perfil hepático (GPT 401 U/l, GOT 313 U/l, GGT 109 U/l, FA 380 U/l), hiperbilirrubinemia moderada (3,3 mg/dl) y elevación significativa de ácidos biliares (75 µmol/l). Ante la sospecha diagnóstica de colestasis intrahepática

del embarazo por elevación de ácidos biliares $> 10 \mu\text{mol/l}$ (5), se inició tratamiento con ácido ursodesoxicólico 300 mg cada 8 horas y se derivó a la Unidad de Alto Riesgo Obstétrico.

Acudió a los dos días por disminución de movimientos fetales, empeoramiento del prurito, coluria y escleras ictericas. No dolor abdominal ni astenia. No letargia. No sintomatología compatible con preeclampsia (hipertensión, cefalea, fotopsias, dolor en hipocondrio derecho, vómitos, aumento de edemas u oliguria). En la analítica se evidenció alteración mixta del perfil hepático (GPT 303 U/l, GOT 211 U/l, GGT 105 U/l, FA 429 U/l) con empeoramiento de la hiperbilirrubinemia (6 mg/dl) y los ácidos biliares (233 $\mu\text{mol/l}$) así como coagulopatía (INR 1.45, TP 16.7 sec, actividad de protrombina 58%).

Ante el empeoramiento clínico y analítico y dado el elevado riesgo de complicaciones fetales asociadas al aumento de ácidos biliares (6), se decidió ingreso hospitalario.

Se inició la maduración fetal con corticoides (dos dosis de betametasona 12 mg IM), se aumentó la dosis de ácido ursodesoxicólico a 300 mg cada 6 horas y se administraron antihistamínicos y vitamina K intravenosa cada 12 horas.

En el control analítico se observó empeoramiento de los ácidos biliares (381 $\mu\text{mol/l}$), ligera trombopenia (134 $\times 1000/\mu\text{l}$), hipoproteinemia (4,7 g/dl), hipoalbuminemia (2 g/dl), hipoglucemia (69 mg/dl), hiperuricemia (5,9 mg/dl) y deterioro de la función renal (Cr 1,43 mg/dl y filtrado glomerular 50 mg/dl). Debido a la rápida progresión de la hepatopatía junto al fallo renal secundario se decidió la inducción inmediata del parto con oxitocina, teniendo lugar un parto eutócico sin complicaciones.

Tras el parto continuó el empeoramiento de la función renal (Cr 1,51 mg/dl, filtrado glomerular 46 mg/dl), manteniéndose alterado el perfil hepático y la coagulación, y se añadió leucocitosis (18 $\times 1000/\mu\text{l}$), mayor trombopenia (122 $\times 1000/\mu\text{l}$), anemia (Hb 8,9 g/dl) e hipofibrinogenemia (100 mg/dl).

Ante los datos de fracaso renal agudo y anemia, se administró sueroterapia con SSF 0,9% cada 12 horas, se prohibió la administración de fármacos nefrotóxicos y se pautó ferroterapia intravenosa.

Durante el ingreso se realizaron pruebas complementarias para descartar otras patologías que

cursan con deterioro de la función hepática (hepatitis viral, autoinmune, tóxica o medicamentosa, celiaquía, enfermedad de Wilson, síndrome de HELLP o hígado graso agudo del embarazo) (7).

Para ello se analizó el estudio de autoinmunidad (factor reumatoide; inmunoglobulinas; anticuerpos anti M2, LC1, LKM1, SLA, SP100, GP210, actina, ANAS, ENAS, DNA, transglutaminasa), las serologías de virus hepatotropos (VHC, VHB, VHA, VHE, VHD, VIH, VEB, CMV), la ecografía hepatobiliar (Figura 1), los niveles de ceruloplasmina (36 mg/dl), el frotis sanguíneo, los niveles de LDH (470 U/l), el índice proteína/creatinina en orina (0,24) y la prueba de Coombs, con resultados anodinos. Se estudiaron también los criterios de Swansea para el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo (8) (Tabla I).

El recién nacido, varón de 2400 gramos, ingresó en el Servicio de Neonatología por prematuridad. A los pocos días comenzó con crisis de hipoglucemias, letargia y debilidad muscular. Se observó aumento de ácidos grasos de cadena larga en orina y ante la sospecha de una metabolopatía se realizó un estudio genético que diagnosticó el déficit de LCHAD. Revisando la bibliografía publicada (3, 9), podía existir una asociación de la metabolopatía con el fallo hepático materno.

Lo más sugestivo y dada la asociación descrita, era que el fallo hepático con fracaso renal secundario se debiera a un hígado graso agudo del embarazo.

CRITERIOS SWANSEA HÍGADO GRASO AGUDO DEL EMBARAZO	
	Dolor abdominal
	Náuseas y vómitos
	Polidipsia/Poliuria
	Encefalopatía
	Hiperbilirrubinemia $>0,8 \text{ mg/dl}$
	Hipoglucemia $<72 \text{ mg/dl}$
	GPT o GOT $>42 \text{ U/l}$
	Hiperuricemia $>5,7 \text{ mg/dl}$
	Leucocitosis $> 11 \times 1000/\mu\text{l}$
	Fracaso renal agudo o creatinina $> 1,7 \text{ mg/dl}$
	Hiperamonemia $>47 \mu\text{mol/l}$
	Coagulopatía (TP $> 14\text{s}$)
	Ascitis o hígado brillante en ecografía
	Biopsia hepática con esteatosis microvesicular

Tabla 1. Criterios de Swansea para el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo (adaptado de Nelson et al)



Figura 1. Ecografía hepatobiliar. No hallazgos a la exploración ecográfica.

La paciente fue dada de alta a domicilio tras resolución del fracaso renal y mejoría progresiva de la función hepática y la anemia.

DISCUSIÓN

El prurito gestacional puede ser habitual en los últimos meses de embarazo, pero la patología exclusivamente dermatológica se caracteriza por lesiones en piel sin alteraciones analíticas (10).

El prurito también puede deberse a la elevación de los ácidos biliares en sangre. La elevación de los ácidos biliares se asocia a complicaciones fetales como aumento de parto pretérmino, líquido meconial, distrés respiratorio y muerte fetal anteparto. Con valores $>100 \mu\text{mol/l}$ el riesgo de muerte fetal intraútero aumenta, por lo que en estos casos se debe considerar la inducción del parto (6).

El diagnóstico diferencial de las hepatopatías es amplio (7), siendo la colestasis intrahepática la más frecuente. Esta patología es la sospecha diagnóstica inicial ante elevación de ácidos biliares en embarazadas del segundo o tercer trimestre, pero su diagnóstico es de exclusión, tras haber descartado otras causas, y la grave afectación hepática y renal es poco frecuente en esta entidad (5).

Así, se deben tener en cuenta otras hepatopatías como las causadas por virus, enfermedades autoinmunes, tóxicos o medicamentos (7).

La anemia moderada junto a plaquetopenia y aumento de transaminasas obliga a descartar el síndrome de HELLP. Este síndrome se caracteriza por hemólisis (LDH $>600 \text{ U/l}$, esquistocitos, hiperbilirrubinemia a expensas de la bilirrubina indirecta, haptoglobina baja), duplicación

de las enzimas hepáticas, y plaquetopenia ($<100 \times 1000/\mu\text{l}$) y suele asociarse a preeclampsia (11). Si bien en este caso se cumple la alteración del perfil hepático, la anemia no es hemolítica, la plaquetopenia es leve y la paciente no tiene hipertensión ni otros criterios sospechosos de preeclampsia.

La alteración del perfil hepático, la coagulopatía y el fracaso renal agudo debe hacernos pensar en el hígado graso agudo del embarazo. Es una patología infrecuente (1/7000-20000 gestaciones) pero potencialmente grave. Su curso es rápidamente progresivo y la finalización de la gestación es el único tratamiento disponible. Gracias al diagnóstico precoz y a la inducción del parto se ha conseguido reducir la mortalidad materna de un 80% en los años 80 al 10% en la actualidad. Suele aparecer en el tercer trimestre de gestación y se deben cumplir más de 6 criterios diagnósticos de Swansea para establecer su diagnóstico (8, 12). La paciente cumple 7 criterios analíticos (hiperbilirrubinemia, hipoglucemia, hipertransaminasemia, leucocitosis, fracaso renal agudo, hipeuricemia y coagulopatía).

Estas dos últimas entidades se han descrito asociadas al déficit fetal de LCHAD (herencia autosómica recesiva) (3, 9). Ocurren en el 15-25% de gestantes con hijos afectados (1). La toxicidad por la acumulación de ácidos grasos de cadena larga cuyo feto no puede procesar y la disfunción mitocondrial secundaria favorecen el fallo hepático materno (4). En ambas entidades se observa una infiltración grasa microvesicular del hígado materno, similar a lo que ocurre en sus hijos afectados (4).

Las gestantes deben tener un control estrecho del embarazo con monitorización de la función hepática, especialmente a partir del tercer trimestre, momento de mayor riesgo maternofetal (1).

Tras el diagnóstico de la enfermedad en uno de sus hijos, es importante remitir a los padres a consejo genético y preconcepcional de cara a futuros embarazos. Si ambos son portadores heterocigotos de la mutación en el gen HADHA el riesgo de recurrencia de la enfermedad en un próximo embarazo es del 25%. Existe la posibilidad de diagnóstico genético preimplantacional o diagnóstico prenatal invasivo (2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Prasun P, LoPiccolo MK, Ginevic I. Long-Chain Hydroxyacyl-CoA Dehydrogenase Deficiency / Trifunctional Protein Deficiency. 2022 Sep 1. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace

- SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. GeneReviews(R) [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583531/>.
2. Jlst L, Ruitter JP, Hoovers JM, Jakobs ME, Wanders RJ. Common missense mutation G1528C in long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency. Characterization and expression of the mutant protein, mutation analysis on genomic DNA and chromosomal localization of the mitochondrial trifunctional protein alpha subunit gene. *J Clin Invest*. 1996;98(4):1028-33.
 3. Wilcken B; Leung KC; Hammond J; Kamath R; Leonard JV. Pregnancy and fetal long-chain 3-hydroxyacyl coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Lancet*. 1993;341(8842):407-8.
 4. Tyni T, Ekholm E, Pihko H. Pregnancy complications are frequent in long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Obstet Gynecol*. 1998;178(3):603-8.
 5. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2014;124(1):120-133.
 6. Ovadia C, Seed PT, Sklavounos A, Geenes V, Di Ilio C, Chambers J et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: Results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10176):899-909.
 7. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016;111(2):176.
 8. Nelson DB, Byrne JJ, Cunningham FG. Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2021;137(3):535-46.
 9. Treem WR, Shoup ME, Hale DE, Bennett MJ, Rinaldo P, Millington DS et al. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(11):2293-300.
 10. Ambros-Rudolph CM. Dermatoses of pregnancy - clues to diagnosis, fetal risk and therapy. *Ann Dermatol*. 2011;23(3):265-75.
 11. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Guía de Asistencia Práctica. Trastornos hipertensivos de la gestación. *Prog Obstet Ginecol* 2020;63:244-272.
 12. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol*. 2017;112(6):838-46.



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

Caso Clínico

Hiperparatiroidismo y embarazo: a propósito de un caso

Hyperparathyroidism and pregnancy: about a case

Montañez Quero MD, Barbero Casado P, Villar Ruiz O, Vallejo Pérez P, García Burguillo A

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España

RESUMEN

El hiperparatiroidismo primario se caracteriza por una secreción autónoma de Paratohormona, lo que provoca hipercalcemia e hipercalciuria

Se estima una prevalencia del 1%, con mayor frecuencia en mujeres que en hombres y aunque en el 25 % de los casos se diagnostica en la edad fértil es infrecuente su presentación en el embarazo.

El hiperparatiroidismo durante la gestación incrementa la morbimortalidad materno-fetal, de ahí la importancia de un seguimiento estrecho multidisciplinar. Presentamos el caso clínico de una gestante de 26 años, diagnosticada de hiperparatiroidismo primario. Describimos el curso del embarazo, parto y puerperio, pautas de tratamiento y resultados del neonato

Palabras clave: Hiperparatiroidismo, hipercalcemia, gestación, complicaciones materno-fetales, Cinacalcet

ABSTRACT

Primary hyperparathyroidism (HPT) is characterized by an autonomous secretion of Parathormone (PTH), causing hypercalcemia and hypercalciuria

CORRESPONDENCIA:

M^a Dolores Montañez Quero

Calle Dinamarca nº2. Portal 4 Piso 1 Puerta 1
Pozuelo de Alarcón. 28224 Madrid
mariadoloresmon@yahoo.es

It is estimated a prevalence of 1%, occurring more frequently in women than in men and although in 25% of cases they are diagnosed in childbearing age, is rare in pregnancy.

The presence of maternal hyperparathyroidism during pregnancy increases fetal maternal morbidity and mortality, hence the importance of close multidisciplinary follow-up. We present a clinical case of a 26-year-old pregnant woman diagnosed with primary hyperparathyroidism. We describe the course of pregnancy, treatment guidelines and characteristics of labor neonate and puerperium

Key Words: Hyperparathyroidism, hypercalcemia, pregnancy, maternal-fetal complications, Cinacalcet

INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo primario (HP) es una enfermedad que se caracteriza por la producción autónoma de parathormona (PTH), dando lugar a hipercalcemia o calcio sérico norma-alto, con valores séricos de PTH elevados (1).

La causa más frecuente es el adenoma paratiroideo (80-85% de los casos) y en un porcentaje menor la hiperplasia difusa, adenomas múltiples o carcinoma de paratiroides (menos del 1%) (1,4)

La presencia de hiperparatiroidismo durante la gestación es infrecuente (2,3). Lo síntomas más comunes son nefrolitiasis, hiperremesis, pancreatitis y crisis hipercalcémicas, que pueden aparecer hasta en el 67% de las pacientes. Entre las complicaciones fetales destacan alteraciones en la mineralización ósea fetal e hipocalcemia neonatal con tetania e incluso convulsiones (5).

El adecuado tratamiento médico o quirúrgico es fundamental para evitar dichas complicaciones

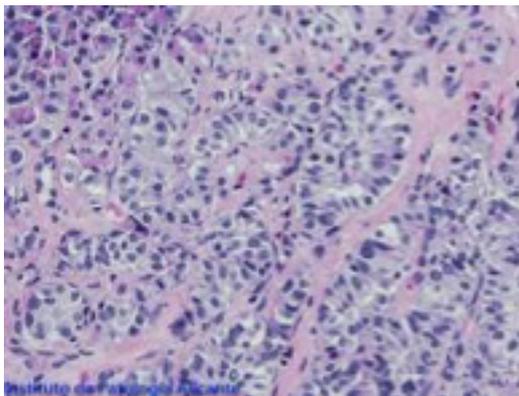
Describimos el caso clínico de una gestante diagnosticada de hiperparatiroidismo primario, secundario a adenomas de paratiroides en el contexto de MEN 1 (adenomas múltiples) (12,13).

CASO CLÍNICO

Mujer de 26 años remitida a las consultas de alto riesgo obstétrico para control gestacional por el antecedente de hiperparatiroidismo primario.

Entre la pruebas complementarias realizadas para el diagnóstico, destacan:

- Analítica: PTH (PTH) 97,2 pg /ml, vitamina D (25-OH-Vitamina D) 16,6 ng / ml, Calcio sérico 11,4 mg/ dl, Fósforo 2,2 mg/dl, Calcitonina menor 2.00 pg /ml. Calcio en orina (orina 24 horas) 13,5 mg/dl - 276 mg/ 24 horas
- Perfil tiroideo, hemograma, bioquímicas marcadores tumorales normales.
- Colangio-RM: Lesión en cabeza de páncreas de 18mm de aspecto quístico y con múltiples septos finos en su interior.
- Colelitiasis milimétricas múltiples vía biliar (colecistectomía por dicho motivo en 2019)
- Eco-endoscopia: Múltiples lesiones pancreáticas sospechosas de tumores neuroendocrinos
- PAAF guiada por endoscopia-EUS de lesión sólida en cuerpo distal de páncreas congruente



(imagen Anatómo-Patológica de tumor neuroendocrino)

con el diagnóstico de tumor neuroendocrino bien diferenciado

- RM Hipófisis: Glándula hipofisaria normal. No adenomas hipofisarios

- Eco cervical: Adenomas paratiroides de 17mm derecho y 10mm en izquierdo. Tiroides normal.
- Gammagrafía de glándula paratiroidea con 99m Tc-MIBI: adenomas paratiroides
- Estudio Molecular MEN1 : mutación de significado incierto.
- Con el diagnóstico de tumor neuroendocrino en cabeza de páncreas no funcionante e Hiperparatiroidismo primario en el contexto de MEN1 se indica como medida terapéutica cirugía: paratiroidectomía (7,12,13).
- Dos meses más tarde al diagnóstico, sin haber realizado la cirugía, la paciente es remitida a consulta de alto riesgo obstétrico por gestación

Se informa a la paciente de posibles complicaciones en relación con su patología, siendo la nefrolitiasis la complicación más frecuente (24-36%), hiperemesis, hipertensión arterial, preeclampsia, infecciones del tracto urinario, pancreatitis y crisis hipercalcémica (2,4,5).

Entre las complicaciones fetales destacan alteraciones en la mineralización ósea, hipocalcemia neonatal, CIR, parto pretérmino y muerte neonatal

En cuanto a las opciones terapéuticas se plantea tratamiento conservador con hidratación oral abundante y vigilancia estrecha clínica y bioquímica y/ o tratamiento quirúrgico tras iniciar el segundo trimestre de gestación (6,7,8).

Consensuado con el servicio de endocrinología y con la paciente, se decide tratamiento conservador y vigilancia estrecha, pudiendo utilizar como fármaco Cinacalcet (fármaco calcimimético) si fuese preciso, como alternativa eficaz a la cirugía. Aunque no hay estudios realizados en gestantes y a pesar de estar clasificado como categoría C, no se ha demostrado teratogenicidad ni complicaciones en los recién nacidos de animales administrados, existiendo varios casos publicados en la literatura de su uso en gestantes, (9,10,11).

Durante toda la gestación la paciente permanece asintomática desde el punto de vista obstétrico y en relación con su patología de base, salvo ligero estado nauseoso

Los controles ecográficos a la 12, 16 20 ,28 y 34 semanas de gestación fueron normales

Se realizan mediciones mensuales de niveles de calcio, con niveles medios de calcio sérico en torno a 11,6mg / dl

A partir de las 24 semanas de gestación se evidencia aumento de niveles de calcio sérico con valores medios en torno a 12.3- 12.9 mg/ dl iniciando tratamiento a las 26 semanas de gestación con Cinacalcet (Mimpara)La dosis inicial fue de 30 mg/ día , aumentándose hasta 60mg/ día manteniéndose calcemia en torno a 11-11,7 mg/dl.(controles semanales) La tolerancia fue buena presentando

sólo pirosis y estado nauseoso al inicio de la medicación (6,8,9).

En analítica de control a las 36+4 semanas de gestación los niveles de calcio sérico fueron de 12,9 mg / dl y Calcio corregido de 13,1 mg/dl aumentándose la dosis de Cinacalcet a 90mg / día y programándose inducción de parto a las 37+5 semanas de gestación.

La paciente suspendió tratamiento 24 horas antes de la inducción para evitar hipocalcemia neonatal. Durante la inducción se mantuvo sueroterapia con suero fisiológico(SFF) 2500cc en 24 horas para prevenir crisis hipercalcémica (3,9).

Se utilizaron prostaglandinas vaginales para maduración cervical y posteriormente oxitocina- El parto fue eutócico, naciendo varón de 2480 gramos Apgar 9/9, pH arterial 7,29

El recién nacido es vigilado por el Servicio de Neonatología sin presentar hipocalcemia inicial y con leve hipocalcemia transitoria a las 8 horas que se solucionó con suplemento

Tras el parto (sin tomar Cinacalcet)) los niveles de calcio sérico fueron 12,2 mg/ dl.

La paciente deseaba lactancia materna por lo que no se reanudó Cinacalcet durante el puerperio y se indicó hidratación abundante y controles periódicos de niveles de calcemia, transcurriendo el puerperio con normalidad.

CONCLUSIONES

Los tumores neuroendocrinos son poco frecuentes, con una incidencia anual de menos de 10 casos por 100000 habitantes (1,12,13).

La mayoría son esporádicos pero, en algunos casos, pueden aparecer agregados en familias, dando lugar a síndromes hereditarios. destacando las neoplasias endocrinas múltiples, (MEN) en sus dos formas: MEN1 y MEN2 (12,13).

MEN 1 es un síndrome producido por la mutación germinal del gen MEN-1 situado en el cromosoma 11. Se hereda de forma autosómica dominante y se caracteriza por el desarrollo de tumores endocrinos de páncreas (benignos o malignos) y duodeno junto con hiperplasia paratiroidea y adenomas hipofisarios (13).

En nuestro caso clínico, la paciente presentaba un hiperparatiroidismo primario en el contexto de MEN1 con tumores en el páncreas no funcionantes y adenomas paratiroideos

Durante la gestación, las medidas terapéuticas tienen como prioridad la prevención de las complicaciones maternas y fetales (2,4).

La nefrolitiasis es la complicación más frecuente con una incidencia del 24-36% (1).

Está también aumentado el riesgo de hiperémesis

gravídica, hipertensión arterial, infecciones del tracto urinario, pielonefritis y pancreatitis (7-13%) (2,4,5).

Entre las complicaciones fetales se han descrito: CIR, parto pretérmino e incluso muerte neonatal (2,5).

El paso transplacentario de calcio al feto puede dar lugar a supresión de la secreción de PTH fetal, aumento de calcitonina y afectación la mineralización ósea. Tras el parto, la privación del aporte de calcio puede dar lugar a episodios de hipocalcemia neonatal, complicación que suele ocurrir entre los días 5 y 14 tras el nacimiento.(5)

El tratamiento del HTPH durante la gestación debe individualizarse y basarse en la edad gestacional, gravedad de la enfermedad y preferencia de la paciente

En el primer trimestre de gestación con síntomas leves o asintomática y valores de calcio sérico controlados pueden ser seguidas de manera conservadora (4,6,8)

Durante el segundo trimestre, es necesario consensuar con la paciente la relación riesgo-beneficio de una posible intervención quirúrgica frente al manejo conservador. Dado que nuestra paciente estaba asintomática, los niveles de calcio estables y que la cirugía indicada (al tener la paciente varios nódulos) debía ser paratiroidectomía total+ trasplante o subtotal se decidió tratamiento conservador.(6,7,8)

Entre las medidas conservadoras se recomienda hidratación oral, limitar la ingesta de calcio y monitorización estrecha de la calcemia

En cuanto al tratamiento farmacológico, la administración de fosfatos, diuréticos o Calcitonina parece ser una alternativa segura y eficaz pero la experiencia es limitada (7,8).

Cinacalcet (10,11) es una alternativa eficaz a la cirugía para controlar la hipercalcemia. Se trata de un fármaco calcimimético cuyo mecanismo de acción consiste en la unión al receptor sensible al calcio de las glándulas paratiroideas (11)

Los efectos secundarios más frecuentes son náuseas y vómitos leves/moderados anorexia y parestesias .

A pesar de no haber estudios en gestantes, los estudios en animales no han demostrado teratogenicidad ni complicaciones en los recién nacidos (9,11). Debe contemplarse el riesgo de hipocalcemia neonatal y valorar suspender el tratamiento 24 horas antes del parto.

Respecto a la lactancia, Cinacalcet se excreta en la leche de ratas lactantes con una relación leche/plasma elevada (10,11). Después de una valoración detenida de la relación beneficio/riesgo, se debe decidir si suspender la lactancia o interrumpir el tratamiento con Cinacalcet. En nuestro caso, con calcemias en rango y que la paciente deseaba lactancia materna, no se reinició la medicación tras el parto

A pesar que el HPTP durante el embarazo representa una causa de aumento de morbi-mortalidad materno-fetal, un estrecho control multidisciplinar puede prevenir dichas complicaciones

El tratamiento conservador debe considerarse en pacientes asintomáticas, con concentraciones de calcio sérico estables y controladas con tratamiento médico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kohlmeier L, Marcus R. Calcium Disorders of Pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24(1):15-3983.
2. Kort KC, Schiller HJ, NUmann PJ. Hyperparathyroidism and pregnancy. *AM J Surg* 1999;177: 66-8
3. Schnnatz P, Thaxton S. Parathyroidectomy in the third trimestre of pregnancy. *Obstet Gynecol Sur* 2005;60(10):672-682
4. Torre I, Carral F, García A, Aguilar M. Primary hiperparathyroidism and pregnancy. *Endocrinología* 2003; 50:175-7
5. Jibhkate SN, Valand AG, Ansari S, Bharambe B M. Hyprparathyroidism complicating pregnancy: a diagnostic challenge?. *J.Postgrad Med* 2014;60:329-31
6. Herrera-Martínez A., Bahamondes-Opazo R., Ortega Palomares, Muñoz-Jiménez C., Gálvez-Moreno M.A., Quesada Gómez J.M. Primary hyperparathyroidism in pregnancy: a two-case report and literatura review. *Case rep Obstet Gynecol.* 2015;2015:171828. Epub 2015 Mar29
7. Walker A, Fraile JJ, Hubbard JG. Parathyroidectomy in pregnancy-a single centre experience with review of evidence and proposal for treatment algorithm. *Gland Surgery* 2014;3(3):158-164
8. Iqbal N, Aldosouqui S, Oeacock M et al. Life threatening hipercalcemia associated with primary hyperparathyroidism during pregnancy: Case report and review of the literatura. *Endocr Pract* 1991;5:337-339.
9. Hirsch Dania, Kopel Vered, Nadler Varda, Levy Sigal, Toledano Yoel, Tsvetov Gloria. Pregancy outcomes in women with primary hyperparathyroidism. *J Cli Endocrinol Metab*, May 2015,100(5):2115-2122
10. Nadarasa K, Bailey M, Chahal H, Raja O, Bhat R, Gayle C, Grossman A B, Druce M R. The use of cinacalcet in pregnancy to treat a complex case of parathyroid carcinoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep-2014; 2014:14-0056*
11. Dong B.J. Cinacalcet: An oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism. *Clin Ther*, 27(2005) pp.1725-1751
12. M.L. Brandi, R.F. Gagel, A. Angeli, J.P. Aibilezikian, P. Beck-Peccoz, C. Bordi, et al. Consensus Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (2001), pp. 5658
13. R.V. Thakker, P.J. Newey, G.V. Walls, J. Bilezikian, H. Dralle, P.R. Ebeling, et al. Clinical practice guidelines for Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab*, 97 (2012), pp. 2990-3011

TRIBUNA HUMANÍSTICA

BLANCA GARCÉS DE NAVARRA: PARTO MORTAL CON NACIDO DECISIVO EN LA HISTORIA DE ESPAÑA

BLANCA GARCÉS DE NAVARRA: FATAL DELIVERY WITH A DECISIVE BORN IN THE HISTORY OF SPAIN

Blanca Garcés de Pamplona, infanta de Navarra, fue una mujer bella, de tez clara, ojos azules y carácter afable. (figura 1) Nació en 1137 en la torre del Castillo de Laguardia (figura 2), pueblo Alavés de los más bonitos de España. Su padre García Ramírez de Pamplona era el rey de Navarra y en aquella época probablemente residía allí gran parte del año. Era además bisnieta de Rodrigo Díaz de Vivar, El Cid Campeador, por lo que su linaje era de gran abolengo. Para sellar la paz entre los reinos de Navarra y Castilla, que en aquella época andaban en continuas disputas, su padre concertó con Alfonso VII el Emperador su matrimonio con el infante Sancho de Castilla, futuro Sancho III. El casamiento se llevaría a cabo el 30 de enero de 1151, y aunque de conveniencia en su génesis acabaría con un profundo amor entre los desposados. A partir de aquí los cronistas de la época no se ponen de acuerdo en los hechos que acaecieron. Sabemos que Blanca dio a luz probablemente en noviembre o diciembre de 1155 un varón, el futuro



Figura 2. Laguardia-Torre del Castillo

Alfonso VIII el de las Navas y que falleció 12 de agosto de 1156 sin haberse recuperado del parto. Todo parece indicar que debió de tener una infección puerperal de la que no se recuperó. Otra posibilidad más remota es que volviera a quedar encinta y falleciera de aborto posterior. Su cadáver recibió sepultura en el Monasterio de Santa María la real de Nájera y es una obra de arte en la que aparece también representado su desconsolado marido. La historia a partir de aquí es harto conocida.

Alfonso quedó huérfano de madre, y pronto lo fue de padre, puesto que Sancho murió 2 años después. Difícil futuro el suyo al ser coronado rey con 3 años y entablarse una guerra civil entre la aristocracia castellana por conseguir su tutela y educación, conscientes de la importancia que podía tener esa influencia sobre el rey. Por si fuera poco, los reinos vecinos aprovecharon la debilidad de Castilla para arrebatarle cuántas plazas podían, entre ellas toda la Rioja.

A los 14 años fue declarada su mayoría edad y hubo de madurar a gran velocidad para empezar a tomar decisiones. Aquí empieza la grandeza de este rey. Figura 3. Comienza por retomar los territorios que le habían quitado sus vecinos y después puso sitio a Cuenca ocupada por los Almohades. La conquista fue especialmente costosa por las características rocosas de la fortaleza. Empezó el día de la epifanía de 1177 y en agosto todavía no habían logrado rendirla. Fue entonces cuando un pastor, llamado Martín Alhaja se presentó ante el rey para indicarle un camino secreto que daba entrada al



Figura 1. Blanca Garcés



Figura 3. Alfonso-VIII Pintura al oleo de Rodríguez de Losada Ayuntamiento de León



Figura 4. Castillo de Alarcos



Figura 5. Rodrigo Jiménez de Rada Arzobispo de Toledo



Figura 6. Inocencio III según representación el museo de las Navas de Tolosa (Sta Elena)



Figura 7. Pedro II El Católico, rey de Aragón

castillo que finalmente se tomó el 21 de septiembre, festividad de san Mateo que desde entonces es el patrono de la ciudad. Aquí empezó su rivalidad encarnizada con los almohades. Su caudillo Yusuf Al Mansur le infligió una dolorosa derrota en Alarcos, el 19 de julio de 1195. El rey Alfonso cometió dos graves errores: afrontar la batalla sin esperar la ayuda de los reinos cristianos vecinos y no valorar a la caballería ligera enemiga que entrando por las alas envolvieron al ejército castellano causándole una encarnizada derrota. El rey salvó la vida de milagro tras refugiarse en el castillo de Alarcos (figura 4), que estaba en construcción y huir por una poterna trasera. Diego López de Herrera, señor de Vizcaya, negoció la rendición y logró salvar escasas tropas que regresaron a Toledo. Las consecuencias de la batalla fueron tremendas. Se dice que con el botín se acabó de construir el minarete de la mezquita de Sevilla, actual Giralda y los musulmanes conquistaron innumerables plazas del Valle del Guadiana y Extremadura, sin que pudieran asaltar Toledo donde resistió Alfonso VIII. Allí protegió a los hijos de los fallecidos en Alarcos preparándolos para la revancha. Un hombre clave entra en acción. Rodrigo Jiménez de Rada (figura 5), arzobispo de Toledo. Consciente de la importancia de unir a los cristianos viajó a Roma en 1211 a convencer al Papa Inocencio III (figura 6) para que declarara cruzada la lucha contra los almohades- Así lo hizo el pontífice, favorable a este tipo de empresas y Rodrigo, tras un año de viajes, regresó a Toledo con esta declaración. La importancia del hecho radicaba en que todos los reinos cristianos quedaban comprometidos a no atacar a los castellanos bajo amenaza de excomunión, y a la oportunidad de que se añadieran caballeros de otros países y lugares. En julio de 1212 los Reyes Pedro II de Aragón (figura 7) y finalmente Sancho VII el fuerte de Navarra (figura 8), se unieron a Alfonso y lograron reunir el más potente ejército peninsular jamás formado. Enterado, el nuevo califa almohade Allah Muhammad al-Nasir, el miramamolín de los cristianos, (figura 9) hijo del vencedor de Alarcos salió de Jaén dirigiéndose a Sierra Morena acampando frente a ella y mandando bloquear los desfiladeros conocidos del hoy llamado Despeñaperros. Los cristianos tenían un problema, puesto que después de cabalgar desde Toledo sería suicida intentar atravesar la sierra por barrancos con los enemigos apostados sobre ellos. Según refiere Jimenez de Rada en su *Historia de los hechos de España* un pastor (¿otra vez Martin Alhaja?) se presentó ante Alfonso VIII, indicándole un camino, el llamado *Paso del Rey* (figura 10), no controlado por los por los árabes para atravesar las montañas durante la noche y encontrarse a campo abierto, frente a frente, a los almohades (figura 11). Los cronistas no se ponen de acuerdo respecto a al número de combatientes. Parece ser que unos 20.000 las tropas cristianas. Lo que es seguro es que las doblaban en número los almohades. Al amanecer del 16 de julio se inició la batalla. Esta vez Alfonso VIII había aprendido la peligrosidad de la caballería árabe y de su movilidad por los flancos y esperó junto a los otros dos Reyes en la retaguardia. Lanzó a Diego López de Haro y las órdenes religiosas en vanguardia. Conocida la anécdota del hijo



Figura 8. Sancho VII El fuerte Rey de Navarra según representación en museo de las Navas de Tolosa (Sta Elena)



Figura 9. Al Nasir según representaciones en el museo de las Navas de Tolosa (Sta Elena)



Figura 10. Paso del Rey en Sta Elena



Figura 11. Lugar de la batalla



Figura 12. Escudo de Navarra

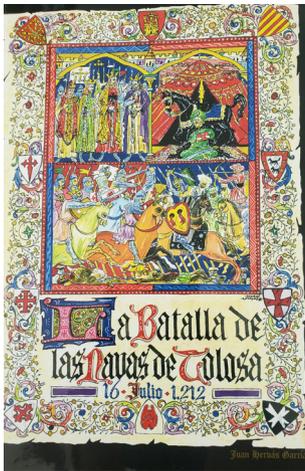


Figura 13. Libro de Juan Hervás García con dibujos de la Batalla

de este último, Lope Lopez de Haro, que antes de entrar en combate se dirigió a su padre espetándole: *Padre espero que no me llamen hijo de un traidor a lo que él contestó: Te podrán llamar hijo de ramera* (su madre, esposa de Diego, había huido con un amante) *pero no hijo de traidor*. No lo fue. Aniquilaron rápidamente a la primera fuerza de choque almohade, que era la yihad carne de lanza poco entrenadas para la guerra y se enfrentaron a las tropas ya más profesionales de a pie de los musulmanes. Cuando la caballería árabe quiso hacer la envolvente, la esperaban los 3 Reyes iniciando el famoso ataque con este nombre conocido. Alfonso VIII acometió al grito de *Aquí moriremos todos* a lo que Rodrigo Jiménez de Rada, también en la batalla, respondió *Aquí triunfaremos todos mi rey*. Así sucedió. El gigante Sancho VII de Navarra entró en la tienda de Miramamolín rompiendo las cadenas de los defensores que huyeron despavoridos. Esas cadenas aparecen desde entonces en el escudo de Navarra (figura 12) La derrota fue monumental para las huestes almohades y tuvo una gran repercusión en toda la cristiandad comparable a la victoria de Saladino cuando derrotó a los cristianos apoderándose de Jerusalén en 1187. Incluso se han hecho recientemente libros de dibujos sobre la batalla muy agradables de leer por los niños (figura 13). Abrió además el camino para la ocupación del Ándalus por los castellanos destacando otro gran rey Fernando III el Santo con la conquista de Jaén, Córdoba y Sevilla. Posteriormente se ha querido enturbiar la memoria de Alfonso VIII con una leyenda tan romántica como falta de rigor histórico: La judía de Toledo. En manera alguna obedece a datos reales ya que Alfonso casado con Leonor de Plantagenet (figura 14), hermana de Ricardo Corazón de León, no pudo estar 7 años apartado de sus labores de gobernante y guerrero, como afirman los dramas y novelas con este argumento. Tuvo además 11 hijos con Leonor, lo que nos induce a pensar que no estuvo mucho tiempo apartado del tálamo matrimonial. Respecto a la leyenda del pastor cuentan que Alfonso VIII visitó la Iglesia de San Andrés apóstol en Madrid y al observar el rostro

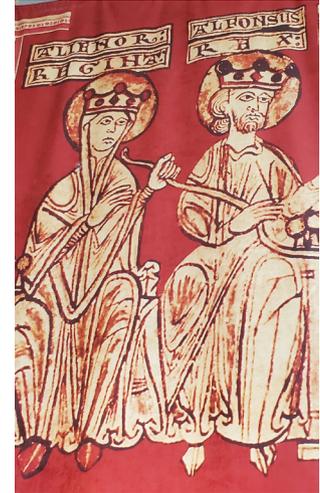


Figura 13. Leonor de Plantagenet según representación en Museo de Las Navas en Santa Elena

del cuerpo incorrupto de San Isidro El labrador, allí enterrado, descubrió que era el mismo que el de Martín Alhaja. El que fuera él o no, ya lo dejó a la elección del lector.

JM Bajo Arenas
Catedrático de Obstetricia y Ginecología

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Levosert One 0,02 mg cada 24 horas sistema de liberación intrauterino. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** El principio activo es levonorgestrel. El sistema de liberación intrauterino contiene 52 mg de levonorgestrel. La liberación inicial de levonorgestrel es de aproximadamente de 20 microgramos por día y disminuye progresivamente aproximadamente en un 60% después de 6 años. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Sistema de liberación intrauterino (SLI). El producto consta del SLI de levonorgestrel y de un insertor. El insertor está parcialmente precargado con el SLI de levonorgestrel. El SLI está formado por un cuerpo de polietileno en forma de T (cuerpo en T) con un depósito del fármaco alrededor del eje vertical. El reservorio del fármaco está cubierto por una membrana opaca. El cuerpo en forma de T presenta un asa en uno de los extremos del eje vertical y dos brazos horizontales en el otro extremo. Unido al asa del eje vertical se encuentra un hilo azul para facilitar la extracción. La estructura en forma de T de Levosert One contiene sulfato de bario, lo que lo hace visible en el examen radiológico. El tamaño del cuerpo en T es de 32x32 mm y el diámetro del tubo de inserción es de 4,8 mm. **4. DATOS CLÍNICOS.** **4.1. Indicaciones terapéuticas.** Anticoncepción. Tratamiento del sangrado menstrual abundante. Levosert/Levosert One puede ser particularmente útil en mujeres con un sangrado menstrual abundante que necesiten un anticonceptivo (reversible). **4.2. Posología y forma de administración.** *Inicio del tratamiento.* En mujeres en edad fértil, Levosert One se inserta en la cavidad uterina en el plazo de siete días del inicio de la menstruación. Puede sustituirse por un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. *Inserción postparto:* Para reducir el riesgo de perforación, las inserciones postparto deben posponerse hasta que el útero haya recuperado totalmente su tamaño normal. No insertar antes de seis semanas tras el parto. Si la paciente experimenta sangrado postparto significativo y/o dolor, se deberán excluir la infección u otras causas antes de la inserción. Levosert One también se puede insertar inmediatamente tras un aborto en el primer trimestre. Levosert One es eficaz durante seis años en la indicación de anticoncepción y ha demostrado eficacia durante 3 años para la indicación de sangrado menstrual abundante. Por lo tanto, Levosert One debe retirarse o cambiarse después de 6 años de uso, o antes si vuelve a haber un sangrado menstrual abundante o molesto. Si la usuaria desea continuar usando el mismo método, se podrá insertar un nuevo sistema en el mismo momento, en cuyo caso no se necesita ninguna protección adicional. *Población pediátrica:* Levosert One no se ha estudiado en pacientes de menos de 16 años de edad. Levosert One no se debe utilizar antes de la menarquia. *Insuficiencia hepática:* Levosert One está contraindicado en pacientes con tumor hepático u otra hepatopatía grave o aguda (ver sección 4.3). *Instrucciones de uso y manipulación.* Levosert One se suministra en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para su inserción. El producto expuesto debe manejarse con precauciones de asepsia. Si el sello del envase estéril está roto, el producto debe desecharse (ver en la sección 6.6 las instrucciones para su eliminación). *Cómo insertar Levosert One.* Se recomienda encarecidamente que Levosert One sea insertado solo por médicos/profesionales sanitarios que tengan experiencia en inserciones del SLI de levonorgestrel y/o hayan recibido la formación adecuada para la inserción del SLI de levonorgestrel. En caso de que la inserción sea difícil y/o que se dé dolor o sangrado excepcionales durante o tras la inserción, consulte la sección 4.4. Levosert One se suministra ya esterilizado con óxido de etileno. No volver a esterilizar. De un solo uso. No utilizar si el envase interior está dañado o abierto. Insertar antes del último día del mes que se muestra en la etiqueta. Levosert One se suministra acondicionado en un envase tipo blister con tapa despegable, y se inserta en la cavidad uterina con el dispositivo aplicador proporcionado, siguiendo atentamente las instrucciones de inserción. Las siguientes instrucciones de inserción se proporcionarán en la caja que contiene el SLI. **Lea las siguientes instrucciones de uso atentamente, puesto que puede haber alguna diferencia en el tipo de dispositivo aplicador en comparación con otros DIU que haya usado anteriormente.** *Descripción.* Levosert One está formado por un sistema de liberación intrauterino que consta de: cuerpo de plástico en forma de T, reservorio de hormona con membrana e hilos de extracción (color azul); y un insertor en el que se diferencian las siguientes partes: tubo de inserción, marcador, deslizador verde, deslizador azul, mango y hendidura. Levosert One se acondiciona parcialmente precargado dentro del insertor. Los hilos pasan por el tubo de inserción y salen por la abertura del mango situada en la hendidura. El mango del insertor cuenta con un deslizador azul marcado con el número 1, un deslizador verde marcado con el número 2, el mango está marcado con el número 3 para ayudar en el proceso de inserción. Moviendo los deslizadores se consiguen las posiciones necesarias para completar el proceso de inserción. *Condiciones de uso* 1. En mujeres en edad fértil, Levosert One se inserta en el plazo de siete días desde el inicio de la menstruación. Puede sustituirse por un nuevo sistema en cualquier momento del ciclo. 2. Se recomienda encarecidamente que Levosert One sea insertado solamente por médicos/profesionales sanitarios que hayan recibido la formación adecuada y hayan leído atentamente estas instrucciones antes de la inserción de Levosert One. 3. Levosert One se suministra en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para su inserción. El producto expuesto debe manejarse con precauciones de asepsia. No utilizar si el envase interior está dañado o abierto. 4. Determine la posición (anteversión, retroversión) y tamaño del útero mediante un examen ginecológico. Descarte el embarazo y las contraindicaciones. 5. Coloque un espéculo, use una solución antiséptica adecuada para limpiar la vagina y el cuello uterino. 6. Use dilatación cervical, se debe considerar el uso de analgésicos y/o un bloqueo paracervical. 7. Sujete el cuello uterino con un forceps tenáculo y aplique una ligera tracción para enderezar el canal cervical y la cavidad uterina. 8. Determine la profundidad uterina por histerometría. Si la profundidad uterina es < 5,5 cm interrumpa el procedimiento. *Preparación para la inserción.* 1. *Abrir el envase estéril de Levosert One.* Saque de la caja el blister sellado que contiene Levosert One. Inspeccione el blister sellado y no utilice el producto si el embalaje, el insertor o el SLI están dañados. Coloque el blister en una superficie plana con la tapa despegable hacia arriba. Retire la tapa despegable. 2. *Sacar el insertor del blister.* Para sacar el insertor del blister, sujete el mango por debajo de los deslizadores y gire suavemente. Nota: no intente retirar el insertor tirando del tubo. 3. *Deslizar completamente los deslizadores hacia adelante para cargar Levosert One.* El deslizador azul (marcado con el número 1) tiene una marca de una sola línea que se alineará con la marca de una sola línea del mango. El deslizador verde (marcado con el número 2) tiene una marca de doble línea que se alineará con la marca de doble línea del mango. Sujete el mango manteniendo el pulgar en la ranura del deslizador azul (sobre el número 1) y aplique presión hacia adelante mientras se asegura de que ambos deslizadores están completamente hacia adelante. 4. *Cargar Levosert One en el insertor.* Asegúrese de que los brazos del SLI están horizontales (alineados con el plano horizontal del mango y el marcador); ajuste la rotación del SLI según sea necesario utilizando la superficie plana estéril del blister. Manteniendo la presión hacia adelante en el deslizador azul, tire suavemente de los hilos hacia atrás para cargar Levosert One en el tubo de inserción. Asegúrese de que se aplica una tensión uniforme a ambos hilos al tirar. Tire de los hilos hacia arriba o hacia abajo para bloquear los hilos en la hendidura en la base del mango; debe bloquear los hilos en la hendidura para evitar que el SIU se salga de la parte superior del tubo de inserción. Una vez que los hilos estén bloqueados en la hendidura, deje de sujetarlos. *Bloqueo de los hilos en la hendidura.* Una vez cargado el SLI, siga manteniendo la presión hacia adelante en el deslizador azul para mantener la posición correcta del SLI. Cuando está correctamente cargado, el SLI está completamente dentro del tubo de inserción con las puntas de los brazos formando una cúpula semiesférica en la parte superior del tubo. *Posición del SLI en el tubo de inserción.* Las protuberancias de los brazos laterales deben estar contrapuestas entre sí, ligeramente por encima del extremo superior del tubo de inserción. Si el SLI no está correctamente cargado, no intente la inserción. Para volver a cargar Levosert One: - tire del deslizador azul hacia atrás con el pulgar hasta que la ranura se alinee con la del deslizador verde para liberar el SLI; - extraiga manualmente los hilos de la hendidura; - vuelva a colocar el deslizador azul en la posición de avance y repita los pasos de carga. 5. *Ajuste del marcador.* Ajuste el marcador a la profundidad uterina medida con sonda uterina. Para ajustar, coloque el lado plano del marcador en la hendidura del blister o contra el borde estéril dentro del blister. Deslice el tubo de inserción según sea necesario para mover el marcador a la medida correcta. Asegúrese de que los lados planos del marcador estén en el mismo plano horizontal que el mango. Si es necesario ajustar la curvatura del tubo de inserción para adaptarse a la orientación anatómica del útero, puede doblar o enderezar el tubo de inserción. Al doblar el tubo de inserción, evite las curvas pronunciadas para evitar que se dañe. Una vez que el marcador se haya colocado correctamente, evite el contacto con objetos que puedan cambiar su posición (por ejemplo, blister, espéculo, tenáculo, etc.). Nota: Si, en cualquier paso, es necesario tocar el marcador u otra superficie estéril, se deben utilizar guantes estériles. 6. *Inserción de Levosert One en el útero.* Aplique una tracción suave sobre el tenáculo y continúe aplicando presión hacia adelante sobre el deslizador azul mientras introduce el tubo de inserción cargado a través del canal cervical. Haga avanzar el tubo hasta que el borde superior del marcador esté a 1,5-2 cm del cuello uterino. Mantenga la presión hacia adelante sobre el deslizador azul durante todo el proceso de inserción. No avance el marcador hasta el cuello del útero en este momento. No forzar el insertor. Si es necesario dilate el canal cervical. 7. *Liberar y abrir los brazos del SLI.* Con el pulgar, deslice suavemente sólo el deslizador azul hacia atrás hasta que note resistencia. Los deslizadores azul y verde se unirán para formar un hueco común para el deslizador. No mueva el deslizador azul más de lo necesario para crear el hueco. Mantenga el deslizador verde de manera que las marcas de doble línea en el deslizador y el mango de inserción permanezcan alineadas. Esto permitirá que los brazos del SLI se abran en el segmento uterino inferior. No tire más de los deslizadores hacia atrás, ya que esto podría provocar la liberación prematura del SLI en el lugar incorrecto. Esperar 10-15 segundos para que los brazos horizontales del SLI se abran completamente. *Mover Levosert One en dirección al fondo uterino.* Sin mover los deslizadores, avance el insertor hasta que el marcador toque el cuello uterino. Si encuentra resistencia en el fondo del útero, no siga avanzando. Levosert One está ahora colocado en el fondo uterino. Nota: la colocación en el fondo uterino es importante para evitar expulsiones. 8. *Liberación de Levosert One y finalización del procedimiento.* *Liberación de Levosert One del tubo de inserción.* Mientras sostiene con firmeza el insertor manteniendo su posición en relación con el cuello uterino, mueva ambos deslizadores (azul y verde) a la vez mientras mantiene la hendidura común del deslizador hacia el número 3 del mango hasta que se oiga un clic y se vea el indicador verde en la parte inferior del mango. *Indicador verde visible e hilos liberados de la hendidura.* Observe la hendidura para asegurarse de que los hilos se han soltado correctamente; si no se han soltado o si no se oye un clic, sujete los hilos y tire suavemente de ellos para sacarlos de la hendidura. *Cortar los hilos a unos 3 cm del cuello del útero.* Retire el insertor del útero. Utilice unas tijeras afiladas con punta roma para cortar los hilos del SLI perpendicularmente a la longitud del hilo, dejando unos 3 cm fuera del cuello uterino. Nota: No corte los hilos en ángulo, ya que puede dejar un extremo afilado. No aplique tensión ni retire de los hilos al cortar para evitar el desplazamiento del SLI. *La inserción de Levosert One se ha completado.* *Información importante a tener en cuenta durante o después de la inserción:* - Si sospecha que el SLI no está en la posición correcta: 1) Compruebe la inserción con una ecografía u otra prueba radiológica adecuada. 2) Si se sospecha que la inserción es incorrecta, retire Levosert One. No vuelva a insertar el mismo SLI Levosert One después de retirarlo. **¡IMPORTANTE!** En caso de una inserción difícil y/o de dolor o sangrado excepcionales durante o tras la inserción, se debe realizar una exploración física y una ecografía inmediatamente para descartar la perforación del cuerpo o cuello uterino. Si es necesario, extraiga el sistema e inserte un nuevo sistema estéril. Informe sobre cualquier caso de perforación uterina o dificultades de inserción a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificarames.com>. *Cómo extraer Levosert One.* Levosert One se extrae tirando con suavidad de los hilos con un forceps. Si los hilos no son visibles y el dispositivo está en la cavidad uterina, puede extraerse mediante unas pinzas tipo tenáculo estrechas o un recuperador de hilo intrauterino. Esto puede requerir la dilatación del canal cervical. Si no se desea el embarazo, la extracción debería llevarse a cabo durante la menstruación en mujeres en edad fértil, siempre que parezca haber un ciclo menstrual. Si el sistema se elimina en mitad del ciclo y la mujer ha tenido relaciones sexuales en la semana anterior, está en riesgo de embarazo a no ser que se inserte un nuevo sistema inmediatamente tras la extracción. Tras la extracción de Levosert One, se debe examinar el dispositivo para comprobar que está intacto. Durante las extracciones difíciles, se han notificado casos aislados en los que el cilindro de la hormona se ha deslizado sobre los brazos horizontales, escondiéndolos totalmente dentro del cilindro. Esta situación no requiere ninguna otra intervención una vez se haya comprobado que el SLI está completo. Las protuberancias de los brazos horizontales normalmente evitan la completa separación del cilindro del cuerpo en forma de T. **4.3. Contraindicaciones.** Embarazo o sospecha del mismo, enfermedad inflamatoria pélvica actual o recurrente, infección del aparato genital inferior, endometritis postparto, aborto séptico en los últimos tres meses, cervicitis, displasia cervical, neoplasia maligna uterina o cervical sospechada o confirmada, tumor hepático u otra enfermedad hepática grave o aguda, anomalía congénita o adquirida del útero, incluidos fibromas si éstos distorsionan la cavidad uterina, hemorragia uterina anómala no diagnosticada, afecciones asociadas con el aumento de la sensibilidad a infecciones, tumores dependientes de hormonas, como el cáncer de mama, actuales o sospechados (ver sección 4.4), neoplasias malignas agudas que afecten a la sangre o leucemias, excepto si están en remisión, enfermedad trofoblástica reciente

mientras los niveles de hCG permanezcan elevados, hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes que aparecen en la sección 6. 4.4. **Advertencias y precauciones especiales de empleo.** *Exploración médica.* Antes de la inserción, se debe hacer una anamnesis personal y familiar completa. La exploración física deberá guiarse por este documento y por las contraindicaciones y advertencias. Se deberá medir el pulso y la tensión arterial y se realizará una exploración pélvica con ambas manos para establecer la orientación del útero. Se debe volver a reconocer a la paciente seis semanas tras la inserción y se deberán realizar más exploraciones cuando esté clínicamente indicado, adaptado a la mujer individual más que como un procedimiento rutinario. Antes de la inserción, deberá descartarse el embarazo y la infección genital debe tratarse con éxito. Se debe advertir a las mujeres de que Levosert One no protege contra el VIH (SIDA) y otras enfermedades de transmisión sexual (consulte la sección que sigue sobre infecciones pélvicas). Se debe animar a las mujeres a asistir a las exploraciones de cuello de útero y de mamas apropiadas para su edad. *Afecciones en las que Levosert One puede usarse con precaución.* Levosert One puede usarse con precaución tras la consulta con un especialista, o se deberá considerar la extracción del sistema, si alguna de las siguientes afecciones existe o surge por primera vez durante el tratamiento: - migraña, migraña focal con pérdida visual asimétrica u otros síntomas que indiquen isquemia cerebral transitoria. - cefaleas de gravedad o frecuencia inusual. - ictericia. - incremento notable de la tensión arterial. - neoplasias malignas que afecten a la sangre o leucemias en remisión. - uso de terapia con corticosteroides crónicos. - antecedentes de quistes ováricos funcionales sintomáticos. - enfermedad arterial grave activa o previa, como accidente cerebrovascular o infarto de miocardio. - factores de riesgo de enfermedad arterial graves o múltiples. - enfermedad trombótica arterial o cualquier enfermedad embólica actual. - tromboembolismo venoso agudo. Levosert One se puede utilizar con precaución en mujeres que tienen cardiopatía congénita o cardiopatía valvular con riesgo de endocarditis infecciosa. Los sangrados irregulares pueden esconder algunos síntomas y signos de pólipos o cáncer del endometrio y, en estos casos, deben considerarse las medidas diagnósticas. En general, se debe animar a las mujeres que usan Levosert One a que dejen de fumar. *Advertencias y precauciones de inserción/extracción. Información general.* La inserción y extracción pueden estar asociadas con algo de dolor y sangrado. En caso de una inserción difícil y/o de dolor o sangrado excepcionales durante o tras la inserción, se debe realizar una exploración física y una ecografía inmediatamente para descartar la perforación del cuerpo o cuello uterino (ver también "Perforación"). El procedimiento puede precipitar un desmayo como reacción vasovagal o un ataque en una paciente epiléptica. En caso de signos tempranos de crisis vasovagal, puede ser necesario abandonar la inserción o retirar el sistema. La mujer debe permanecer en posición supina, con la cabeza más baja y las piernas elevadas a la posición vertical si es necesario para restablecer el flujo sanguíneo cerebral. Se deben mantener abiertas las vías respiratorias; se debe tener siempre un respirador a mano. La bradicardia persistente se puede controlar con atropina intravenosa. Se podrá administrar oxígeno si está disponible. *Perforación:* La perforación del cuerpo o cérvix uterino puede darse, con más frecuencia durante la inserción, aunque puede que no sea detectada hasta algún tiempo después. Esto se puede asociar con dolor intenso y hemorragia continuada. Si se sospecha una perforación se deberá extraer el sistema lo antes posible; puede ser necesaria cirugía. La incidencia de perforación durante o tras la inserción de Levosert en el ensayo clínico, que excluyó mujeres en período de lactancia, fue del 0,1%. En un amplio estudio de cohortes no intervencional comparativo prospectivo con usuarias de SLI/DIU (N=61.448 mujeres), la incidencia de perforación fue 1,3 (95% IC: 1,1-1,6) por 1.000 inserciones en el total del estudio; 1,4 (95% IC:1,1-1,8) por 1.000 inserciones en la cohorte para otro LNG-SLI y 1,1 (95% IC: 0,7-1,6) por 1.000 inserciones en la cohorte del DIU de cobre. El estudio mostró que tanto estar en período de lactancia en el momento de la inserción como la inserción hasta 36 semanas después del parto, estaban asociados con un riesgo aumentado de perforación. (ver Tabla 1). Estos factores de riesgo fueron independientes del tipo de SIU/DIU insertado.

Tabla 1: Incidencia de perforación por 1.000 inserciones durante todo el estudio, estratificada por lactancia y tiempo desde el parto en el momento de la inserción (mujeres parás)

	Lactancia en el momento de inserción	No lactancia en el momento de inserción
Inserción ≤36 semanas tras el parto	5,6 (95% IC 3,9-7,9; n=6.047 inserciones)	1,7 (95% IC 0,8-3,1; n=5.927 inserciones)
Inserción >36 semanas tras el parto	1,6 (95% IC 0,0-9,1; n=608 inserciones)	0,7 (95% IC 0,5-1,1; n=41.910 inserciones)

La lactancia materna en el momento de la inserción y hasta 36 semanas después del parto se confirmaron como factores de riesgo también en el subgrupo al que se le hizo seguimiento durante 5 años. El riesgo de perforación puede incrementarse en inserciones postparto (ver sección 4.2), en mujeres en período de lactancia y mujeres con útero en retroversión fija. La re-exploración tras la inserción debe seguir las recomendaciones descritas bajo el título "Exploración médica" arriba, que pueden adaptarse según se indique clínicamente en mujeres con factores de riesgo para perforación. *Infección pélvica:* En usuarias de dispositivos intrauterinos (DIU) de cobre, la tasa más alta de infecciones pélvicas se da durante el primer mes tras la inserción y disminuye después. Los factores de riesgo conocidos para la enfermedad inflamatoria pélvica son tener múltiples compañeros sexuales, coitos frecuentes y ser joven. La infección pélvica puede tener consecuencias serias, puesto que puede perjudicar la fertilidad e incrementar el riesgo de embarazo ectópico. Como con otros procedimientos ginecológicos o quirúrgicos, puede darse infección grave o septicemia (incluida la septicemia por estreptococos del grupo A) tras la inserción del SLI, aunque esto es extremadamente raro. Para las mujeres que usen Levosert One con síntomas y signos que sugieran infección pélvica, están indicadas las exploraciones bacteriológicas, y se recomienda la monitorización incluso con síntomas discretos y se deben iniciar los antibióticos apropiados. No hay necesidad de extraer Levosert One a menos que los síntomas no se resuelvan en las siguientes 72 horas o a menos que la mujer desee que le retiren Levosert One. Levosert One debe extraerse si la mujer experimenta endometritis o infección pélvica recurrentes, o en caso de que una infección aguda sea grave. *Complicaciones que llevan al fallo.* *Expulsión:* Los síntomas de expulsión parcial o completa de cualquier SLI pueden incluir hemorragia o dolor. No obstante, se puede expulsar un sistema de la cavidad uterina sin que la mujer se dé cuenta, lo que lleva a la pérdida de la protección anticonceptiva. La expulsión parcial puede disminuir la eficacia de Levosert One. Puesto que el dispositivo disminuye el flujo menstrual, un aumento del flujo menstrual puede ser indicativo de una expulsión. Un Levosert One desplazado se debe extraer e insertar un nuevo sistema. Se le debe enseñar a la mujer el modo de comprobar dónde están los hilos de extracción de Levosert One y aconsejarle que debe ver inmediatamente a su médico si no puede encontrar los hilos. *Pérdida de los hilos de extracción:* Si los hilos de extracción no se visualizan en el cérvix en los reconocimientos de control, primero debe excluirse la existencia de embarazo. Los hilos pueden haberse retraído al interior del útero o el canal cervical y puede que reaparezcan durante el próximo período menstrual. Si no se encuentran, pueden haberse roto, el sistema puede haber sido expulsado o, raras veces, el dispositivo puede estar fuera del útero tras haber perforado el mismo. Se debe programar una ecografía para ubicar el dispositivo y se debe aconsejar el uso de un método anticonceptivo alternativo mientras tanto. Si la ecografía no localiza el dispositivo y no hay signos de su expulsión, se deberá hacer una radiografía simple abdominal para descartar que el dispositivo esté fuera del útero. *Irregularidades en el sangrado.* *Sangrado irregular:* Levosert One normalmente logra una reducción significativa de la pérdida de sangre menstrual en el plazo de 3 a 6 meses de tratamiento. Un aumento del flujo menstrual o un sangrado inesperado puede ser indicativo de la expulsión del dispositivo. Si la menorragia persiste, se debe volver a reconocer a la mujer. Se debe realizar una evaluación de la cavidad uterina mediante una ecografía. También se debe considerar una biopsia endometrial. *Riesgo en mujeres premenopáusicas.* Puesto que durante los primeros meses del tratamiento en mujeres premenopáusicas puede aparecer sangrado/manchado irregular, se recomienda excluir cualquier patología del endometrio antes de insertar Levosert One. *Cuándo comprobar si hay embarazo en mujeres en edad fértil:* La posibilidad de un embarazo debe considerarse si la menstruación no se presenta en las seis semanas del inicio de la menstruación anterior y se debe excluir la posibilidad de que se haya expulsado el dispositivo. No es necesario repetir una prueba de embarazo en mujeres con amenorrea a menos que esté indicado por otros síntomas. En mujeres en edad fértil, la oligomenorrea y/o la amenorrea se desarrollan gradualmente en alrededor del 20% de las usuarias. *Consejos sobre revisión del tratamiento para la menorragia:* Levosert One normalmente logra una significativa reducción de la pérdida de sangre menstrual en el plazo de 3 a 6 meses de tratamiento. Si no se logra una reducción significativa de la pérdida de sangre en dicho período, se deben considerar tratamientos alternativos. *Otros riesgos durante el uso.* *Embarazo ectópico:* El riesgo absoluto de embarazo ectópico en usuarias del SLI de levonorgestrel es bajo. No obstante, cuando una mujer se queda embarazada con Levosert One *in situ*, el riesgo relativo de embarazo ectópico aumenta. Se debe considerar la posibilidad del embarazo ectópico en caso de dolor en el bajo abdomen, especialmente en conexión con la ausencia de períodos o si una mujer con amenorrea empieza a sangrar. En el ensayo clínico llevado a cabo, la incidencia general de embarazo ectópico con Levosert One, fue de aproximadamente de 0,12 por 100 mujeres-año. Se debe aconsejar a las mujeres que estén considerando el uso de Levosert One sobre los signos, síntomas y riesgos de embarazo ectópico. Se debe considerar y evaluar la posibilidad de embarazo ectópico en mujeres que se quedan embarazadas mientras están utilizando Levosert One. Las mujeres con un historial previo de embarazo ectópico, ligadura de trompas o infección pélvica tienen un riesgo mayor de embarazo ectópico. El riesgo de embarazo ectópico en mujeres que tienen un historial previo de embarazo ectópico y uso de Levosert One no se conoce. En el caso de dolor en el bajo abdomen debería considerarse la posibilidad de embarazo ectópico, especialmente en conexión con la ausencia de períodos o si una mujer con amenorrea empieza a sangrar. Un embarazo ectópico puede necesitar de cirugía o puede resultar en la pérdida de la fertilidad. *Quistes ováricos:* Los ciclos ovulatorios con ruptura folicular se presentan normalmente en mujeres en edad fértil. A veces, la atresia del folículo se retrasa y la folículoogénesis puede continuar. Estos folículos agrandados no pueden distinguirse clínicamente de los quistes ováricos. La mayoría de estos folículos son asintomáticos, aunque algunos pueden ir acompañados de dolor pélvico o dispareunia. En un ensayo clínico con Levosert One en el que participaron 280 mujeres que presentaban sangrado menstrual abundante de las cuales 141 recibieron Levosert One, se notificaron quistes ováricos (sintomáticos y asintomáticos) en el 9,9% de pacientes en los 12 meses posteriores a la inserción. En un ensayo clínico de Levosert One en el que participaron 1.751 mujeres, se produjeron quistes ováricos sintomáticos en aproximadamente 4,5% de las mujeres que utilizaron Levosert One durante 6 años, y el 0,3% de mujeres discontinuaron el uso de Levosert One debido a la aparición de un quiste ovárico. En la mayoría de los casos, los quistes ováricos desaparecen espontáneamente en un plazo de dos a tres meses de observación. Si esto no ocurriera, se recomienda continuar el seguimiento mediante ecografía y otras medidas diagnósticas o terapéuticas. Solo en raras ocasiones puede ser necesaria la intervención quirúrgica. Un estado de ánimo deprimido y depresión son reacciones adversas reconocidas debidas al uso de anticonceptivos hormonales (ver sección 4.8). La depresión puede ser grave y es un factor de riesgo reconocido asociado al comportamiento suicida y al suicidio. Se debe indicar a las mujeres que se pongan en contacto con su médico en caso de experimentar cambios en el estado de ánimo y síntomas depresivos, incluso si aparecen poco después de iniciar el tratamiento. *Cáncer de mama. Riesgo en mujeres premenopáusicas:* En un metaanálisis de 54 estudios epidemiológicos se observó que existe un ligero aumento del riesgo relativo (RR = 1,24) de que se diagnosticara cáncer de mama en mujeres que están tomando anticonceptivos orales combinados (AOCs), principalmente preparados con estrógeno y progestágeno. Este aumento del riesgo desaparece gradualmente en los 10 años siguientes a la suspensión de los AOCs. Dado que el cáncer de mama es raro en las mujeres de menos de 40 años, el aumento de casos diagnosticados de cáncer de mama en las usuarias que toman AOC en el momento actual o que los han tomado recientemente, es pequeño en relación con el riesgo total de cáncer de mama. El riesgo de cáncer de mama diagnosticado en usuarias de métodos

anticonceptivos de sólo progestágeno (anticonceptivos orales de solo progestágeno [PPS], implantes e inyectables), incluido Levosert One, es probablemente de magnitud similar al riesgo asociado con los AOCs. No obstante, para las formulaciones de sólo progestágeno, la evidencia se basa en una población de usuarias mucho más reducida por lo que es menos conclusiva que para los AOCs. **Información general. Tolerancia a la glucosa:** Levonorgestrel en dosis bajas puede afectar a la tolerancia a la glucosa y se deben controlar las concentraciones glucémicas en sangre en las usuarias de Levosert One que sean diabéticas. Anticoncepción postcoital: Levosert One no está indicado como anticonceptivo postcoital. La estructura en T de Levosert One contiene sulfato de bario por lo que puede ser vista con rayos X. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** El metabolismo de los progestágenos puede incrementarse con el uso concomitante de sustancias que se sabe que inducen enzimas metabolizantes de fármacos, específicamente los enzimas del citocromo P450, como los anticonvulsivantes (por ej., fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y los antiinfecciosos (p. ej., griseofulvina, rifampicina, rifabutin, nevirapina, efavirenz). Por otro lado, las sustancias que se sabe que inhiben los enzimas que metabolizan fármacos (p. ej., itraconazol, ketoconazol) pueden incrementar las concentraciones séricas de levonorgestrel. La influencia de estos fármacos sobre la eficacia anticonceptiva de Levosert One se desconoce, pero no se cree que sea de gran importancia debido al mecanismo de acción local. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia. Embarazo.** Levosert One no debe usarse en caso de embarazo o sospecha del mismo. En caso de un embarazo accidental con Levosert One *in situ* (ver la sección 5 en la ficha técnica completa), se deberá descartar el embarazo ectópico (ver la sección 4.4), se debe retirar el sistema y se debe considerar la interrupción del embarazo puesto que existe un alto riesgo de complicaciones del mismo (aborto, infección y septicemia). La extracción de Levosert One o la exploración del útero puede provocar un aborto espontáneo. Si estos procedimientos no fueran posibles o si la mujer desea continuar con el embarazo, se le debe informar sobre estos riesgos y, en consecuencia, dichos embarazos deben controlarse con atención. Se debe indicar a la mujer que notifique todos los síntomas que sugieran complicaciones del embarazo, como dolores abdominales espásticos con fiebre. **Exposición local a levonorgestrel:** Debido a la administración intrauterina y a la exposición local a la hormona, se deberá tener en cuenta la posible aparición de efectos virilizantes en el feto. La experiencia clínica de los resultados de embarazos con SLI de levonorgestrel *in situ* es limitada, debido a la alta eficacia anticonceptiva. No obstante, se debe informar a la mujer que, hasta la fecha, no hay signos de anomalías congénitas causadas por el uso local del SLI de levonorgestrel en los casos donde el embarazo ha seguido a término con el SLI colocado. **Lactancia.** Levonorgestrel se excreta en cantidades muy pequeñas en la leche materna tras el uso del SLI de levonorgestrel. Puesto que no se espera riesgo para el bebé, la lactancia puede continuar durante el uso de Levosert One. Se ha notificado en raras ocasiones sangrado uterino en mujeres que han usado un SLI de levonorgestrel durante la lactancia. **Fertilidad.** El uso del SLI de levonorgestrel no altera el curso de la fertilidad femenina tras la extracción del SLI. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** Levosert One no tiene influencia conocida sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas.** Las reacciones adversas son más frecuentes durante los primeros meses tras la inserción y disminuyen durante el uso prolongado. Las reacciones adversas muy frecuentes (que se presentan en más de 10 % de las usuarias) incluyen sangrado uterino/vaginal, incluido el manchado, oligomenorrea y amenorrea (ver la sección 5.1 en la ficha técnica completa) y quistes benignos de ovario. La frecuencia de los quistes benignos de ovario depende del método de diagnóstico usado. En ensayos clínicos se han diagnosticado folículos aumentados de tamaño en el 12 % de las usuarias que usaban un SLI de levonorgestrel. La mayoría de los folículos son asintomáticos y desaparecen en tres meses. La siguiente tabla enumera las reacciones adversas según el sistema de clasificación por órganos MedDRA (MedDRA SOCs). Las frecuencias se basan en los datos de los ensayos clínicos. **Reacciones adversas. Muy frecuentes (≥ 1/10). Infecciones e infestaciones:** infecciones bacterianas vaginales, infecciones micóticas vulvovaginales. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** acné. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** sangrado uterino/vaginal, incluidos manchado, oligomenorrea y amenorrea; quistes ováricos benignos. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** dolor durante la inserción, sangrado durante la inserción. **Frecuentes (>1/100 a <1/10). Trastornos psiquiátricos:** estado de ánimo depresivo, nerviosismo, disminución de la libido. **Trastornos del sistema nervioso:** cefalea, migraña, presíncope. **Trastornos gastrointestinales:** dolor/malestar abdominal, náuseas, distensión abdominal, vómitos. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** dolor de espalda. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** dolor pélvico, dismenorrea, flujo vaginal, vulvovaginitis, sensibilidad en la mama, dolor en la mama, dispareunia, espasmo uterino. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** dispositivo anticonceptivo intrauterino expulsado. **Exploraciones complementarias.** aumento de peso. **Poco frecuentes. (>1/1.000 a <1/100). Trastornos del sistema nervioso:** síncope. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** alopecia, hirsutismo, prurito, eczema, cloasma/hiperpigmentación de la piel. **Trastornos del aparato reproductor y de la mama:** perforación uterina* (esta frecuencia está basada en un amplio estudio de observacional de cohortes comparativo prospectivo en usuarias de SLI/DIU, que demostró que la lactancia materna en el momento de la inserción y la inserción hasta 36 semanas después del parto, son factores de riesgo independientes para la perforación (ver sección 4.4). En los ensayos clínicos con SLI de levonorgestrel en los que se excluyó a las mujeres en periodo de lactancia la frecuencia de perforación fue "rara", enfermedad inflamatoria pélvica, endometritis, cervicitis, prueba de Papanicolaou normal clase II. Embarazo, puerperio y enfermedad perinatal: embarazo ectópico. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema. Raras (>1/10.000 a <1/1.000). Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad, incluidos exantema, urticaria y angioedema. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: exantema, urticaria. Infecciones e infestaciones. Se han notificado casos de septicemia (incluida la septicemia por estreptococos del grupo A) tras la inserción del SLI (ver la sección 4.4). Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales. Cuando una mujer se queda embarazada teniendo Levosert One *in situ*, aumenta el riesgo relativo de embarazo ectópico (ver "Advertencias y precauciones especiales de empleo" y "Fertilidad, embarazo y lactancia"). Trastornos del aparato reproductor y de la mama. Se han notificado casos de cáncer de mama en usuarias de SLI de levonorgestrel (frecuencia no conocida, ver la sección 4.4). Se han notificado las siguientes reacciones adversas en relación con el procedimiento de inserción o extracción de Levosert One: dolor, sangrado y reacción vasovagal relacionada con la inserción, con mareo o síncope (ver la sección 4.4). El procedimiento también puede precipitar una crisis en pacientes con epilepsia. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobredosis.** No procede. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Reservorio de polidimetilsiloxano (PDMS), membrana de polidimetilsiloxano (PDMS), cuerpo en forma de T de polietileno de baja densidad con un 20-24 % de sulfato de bario, hilo de polipropileno, azul de ftalocianina de cobre. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 5 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** Conservar en el embalaje original. Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. Mantener el blister sellado en la caja exterior para protegerlo de la luz. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** El SLI Levosert One con el dispositivo aplicador se presenta acondicionado de forma individual en un blister termoformado (PETG) con cubierta despegable (TYVEK-polietileno). El blister estéril se envasa en una caja de cartón. Tamaño de los envases: 1 sistema de liberación intrauterino con dispositivo aplicador y multipack con 5 sistemas de liberación intrauterinos con dispositivo aplicador. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Como la técnica de inserción es distinta de la de otros dispositivos intrauterinos, se debe hacer especial hincapié en la formación sobre la técnica de inserción correcta. Las instrucciones especiales para la inserción se encuentran en el envase. Levosert One se suministra en un envase estéril que no debe abrirse hasta que sea necesario para la inserción. Cada sistema debe ser manipulado con precauciones asépticas. Una vez que se haya insertado Levosert One, el insertor debe desecharse. El principio activo levonorgestrel persiste en el medio ambiente. Si se rompe el sello del sobre estéril, el sistema que se encuentra en su interior debe eliminarse de acuerdo con las directrices locales para la manipulación de residuos de riesgo biológico. Del mismo modo, un Levosert One y su aplicador extraídos deben eliminarse de la misma forma. El envase exterior de cartón y el envase blister interior pueden tratarse como residuos domésticos. Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3 en la ficha técnica completa). 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.** Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21, 1103 - Budapest, Hungría. **REPRESENTANTE LOCAL.** Gedeon Richter Ibérica S.A.U., Sabino de Arana nº 28, 4º 2ª, 08028 - Barcelona. Tel.: +34 93 203 43 00. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 86173 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Agosto 2021. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Abril 2021. **11. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento Sujeto a Prescripción Médica. Diagnóstico Hospitalario. **12. PRESENTACIÓN, DOSIFICACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA.** Levosert One 0,02 mg cada 24 horas sistema de liberación intrauterino, 1 sistema de liberación intrauterino con dispositivo aplicador [CN: 731534.6] **13. PRECIO/CONDICIONES PRESTACIÓN FARMACÉUTICA SNS.** Incluido en la prestación farmacéutica del SNS. Sin aportación. PVPIVA: 111,40€. La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>



GEDEON RICHTER

La salud es nuestra misión