

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Enero - Febrero 2019

Año MMXIX

762

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados obstétricos y perinatales en los defectos de la pared abdominal fetal

Abril Sánchez, C; Bartha Rasero, JL

Estudio clínico para conocer la eficacia de la Coenzima Q-10 sobre la calidad de vida en mujeres postmenopáusicas

Palacios S., Ramírez M., Lilue M., Barahona S., Rodríguez D

Curvas percentilares del peso al nacimiento por edad gestacional para la población de Getafe (Madrid)

Sánchez García R., Meabe Alonso, A. Del Barrio Fernández, P. Ballesteros Benito E., Huertas Fernández M.A

Estudio clínico abierto, con grupo control, para explorar la eficacia de un gel vaginal no hormonal con ingredientes fitoterápicos en la reparación de la mucosa cérvico-vaginal en pacientes con citología inflamatoria

Palacios, S; Lilue, M; Barahona, S y Ramírez, M

Perdida de seguimiento en el co-examen citología-vph. diferencias entre mujeres autoctonas e inmigrantes. Estudio de 10 años: 2008-2017

López-Olmos, J

REVISIÓN

La inmunoterapia en el tratamiento de las infecciones micóticas del tracto genito-urinario. Revisión de las nuevas autovacunas

Huertas Fernández, MA

CASO CLÍNICO

Infección de pezón supernumerario (politelia)

López-Olmos, J

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Los ficticios embarazos de Maria de las Mercedes Orleans Borbon 1860-1878

Bajo Arenas, JM

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida

Cruz y Hermida, J





Revista de Formación
Continuada. Fundada en 1936
por el Sr. F. García Sicilia y el
Dr. F. Luque Beltrán.
Es propiedad de los
profesores Bajo Arenas
y Cruz y Hermida.

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRIGIDA A:
Especialistas en Ginecología y Obstetricia

EDICIÓN PUBLICIDAD
91 639 59 65

INDEXADA EN:
IME, EMBASE/Excerpta Medica, Bibliomed,
Embase Alerts, Sedbase

SUSCRIPCIONES
91 639 59 65

CORRESPONDENCIA CIENTÍFICA:
Ignacio Zapardiel.
Unidad Ginecología Oncologica.
Hospital Universitario La Paz.
Paseo Castellana 261.
28046. Madrid.

TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

Profesionales	52,75€
Instituciones	81,49€
MIR y estudiantes	41,55€
IVA incluido. Precios validos para España	
Extranjero (sin IVA)	91,39€

Correl electrónico:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

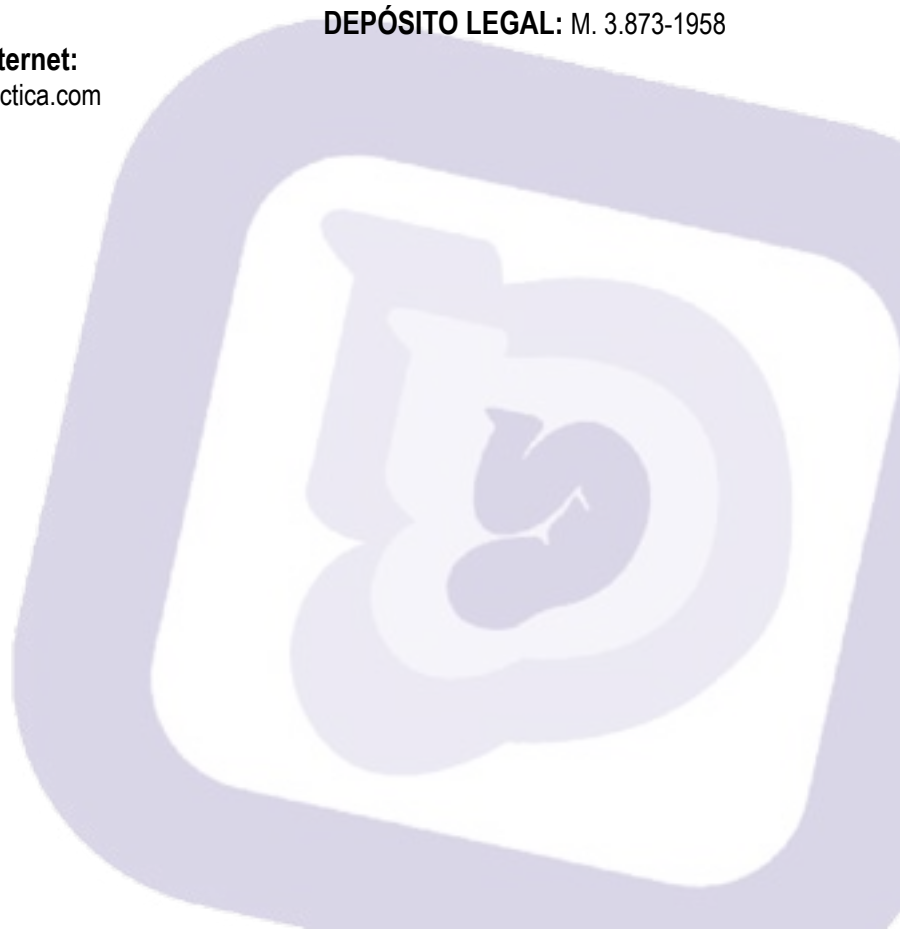
PUBLICACIÓN AUTORIZADA
como soporte válido:
Ref. SVR núm 117-R-CM

Periodicidad:
6 números al año

ISSNO: 0040-8867

Disponible en Internet:
www.tokoginepractica.com

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas Fernández, M.A

EDITORES

Palacios Gil-Antuñano, S

Zapardiel Gutiérrez, I

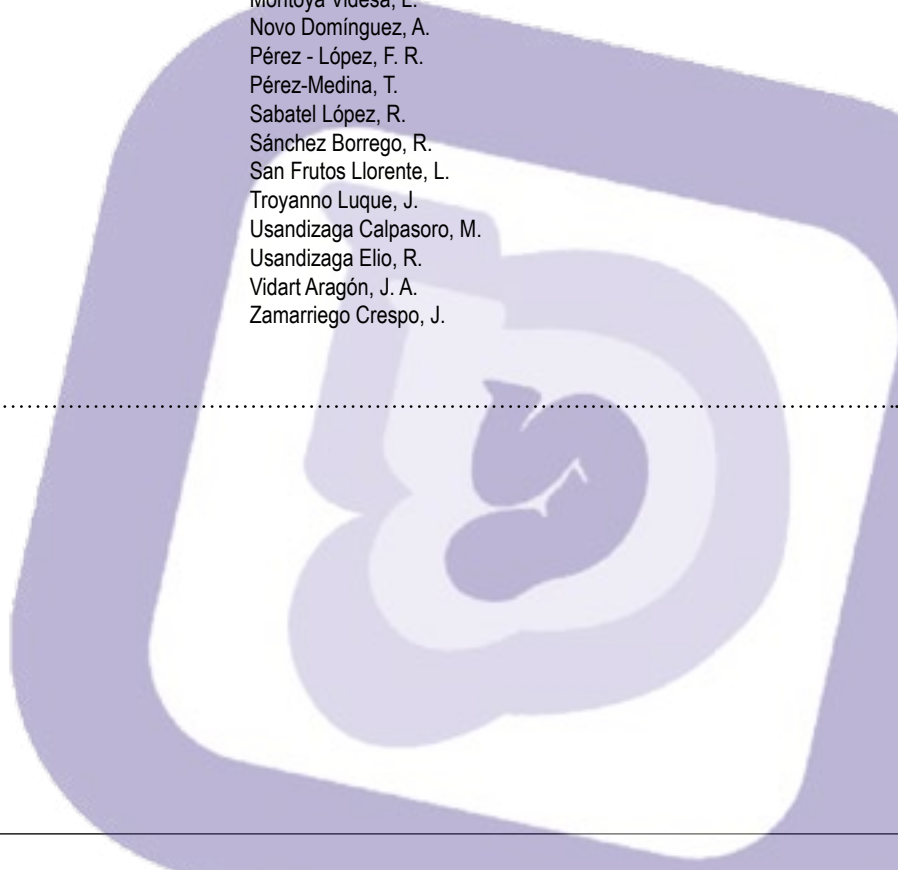
SECRETARIOS DE REDACCIÓN

Escribano Tórtola, J.J

COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.
Álvarez de los Heros, J.I.
Balagueró Lladó, L.
Barri Ragué, P. N.
Barrio Fernández, P. del
Becerro de Bengoa, C.
Bonilla Musoles, F.
Bruna Catalan, I.
Calleja, J.
Castelo-Branco, C.
Carrasco Rico, S.
Comino Delgado, R.
Cortés Bordoy, J.
Criado Enciso, F.
Cristóbal García, I.
Cuadros López, J.L.
Díaz Recasens, J.
Ezcurdia Gurpegui, M.
Espuña Pons, M.
Ferrer Barriendos, J.
Florido Navío, J.
Fuente Pérez, P. de la
Fuente Ciruela, P. de la
Fuente Valero, J. de la

García Hernández, J. A.
González González, A.
Hernández Aguado, J.J.
Jurado López, A.R
Lailla Vicens, J. M.
Lazon Lacruz, R.
López García, G.
Manzanera Bueno, G.
Marcos, M.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Montoya Videsa, L.
Novo Domínguez, A.
Pérez - López, F. R.
Pérez-Medina, T.
Sabatel López, R.
Sánchez Borrego, R.
San Frutos Llorente, L.
Trojanno Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Zamarriego Crespo, J.





SUMARIO

AÑO MMXIX ♦ ENERO - FEBRERO 2019 ♦ NÚMERO 762

ARTÍCULO ORIGINAL

- Resultados obstétricos y perinatales en los defectos de la pared abdominal fetal
Abril Sánchez, C; Bartha Rasero, JL 6
- Estudio clínico para conocer la eficacia de la Coenzima Q-10 sobre la calidad de vida en mujeres postmenopáusicas
Palacios S., Ramírez M., Lilue M., Barahona S., Rodríguez D 19
- Curvas percentilares del peso al nacimiento por edad gestacional para la población de Getafe (Madrid)
Sánchez García R., Meabe Alonso, A. Del Barrio Fernández, P. Ballesteros Benito E., Huertas Fernández M.A 25
- Estudio clínico abierto, con grupo control, para explorar la eficacia de un gel vaginal no hormonal con ingredientes fitoterápicos en la reparación de la mucosa cérvico-vaginal en pacientes con citología inflamatoria
Palacios, S; Lilue, M; Barahona, S y Ramírez, M 31
- Perdida de seguimiento en el co-examen citología-vph. diferencias entre mujeres autoctonas e inmigrantes. Estudio de 10 años: 2008-2017
López-Olmos, J 37

REVISIÓN

- La inmunoterapia en el tratamiento de las infecciones micóticas del tracto genito-urinario. Revisión de las nuevas autovacunas
Huertas Fernández, MA 51

CASO CLÍNICO

- Infección de pezón supernumerario (politelia)
López-Olmos, J 55

TRIBUNA HUMANÍSTICA

- Los ficticios embarazos de María de las Mercedes Orleans Borbon 1860-1878
Bajo Arenas, JM 59
- Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida
Cruz y Hermida, J 68



CONTENTS

MMXIX YEARS ♦ JANUARY-FEBRUARY 2018 ♦ NUMBER 762

ORIGINAL ARTICLES

- Obstetric and perinatal outcomes in fetal abdominal wall defects
Abril Sánchez, C; Bartha Raseró, JL 6
- Clinical study to know the efficacy of the Coenzyme Q-10 on the quality of life in women postmenopáusicas
Palacios S., Ramírez M., Lilue M., Barahona S., Rodríguez D 19
- Weight for gestational age curves for the population of Getafe in Madrid (Spain)
Sánchez García R., Meabe Alonso, A. Del Barrio Fernández, P. Ballesteros Benito E., Huertas Fernández M.A 25
- Open clinical study, with control group, to explore the efficacy of a non-hormonal vaginal gel with herbal ingredients in the repair of the cervical-vaginal mucosa in patients with inflammatory cytology
Palacios, S; Lilue, M; Barahona, S y Ramírez, M 31
- Loss of follow-up in the cytology-hpv co-examen. differences between autochthones and immigrants women. Study of 10 years: 2008-2017
López-Olmos, J 37

REVIEW ARTICLES

- Immunotherapy in the treatment of micóticas infections of the genitourinary tract. Revision of the new Autovaccines
Huertas Fernández, MA 51

CASE REPORTS

- Accessory nipple infection (polythelia)
López-Olmos, J 56

TRIBUNA HUMANÍSTICA

- The fictitious pregnancies of MARIA of the MERCEDES ORLEANS BORBON 1860-1878
Bajo Arenas, JM 59
- Appointment with my memories at the end of the road of life
Cruz y Hermida, J 68

Artículo Original

Resultados obstétricos y perinatales en los defectos de la pared abdominal fetal

Obstetric and perinatal outcomes in fetal abdominal wall defects

Abril Sánchez, C; Bartha Rasero, JL

Hospital Universitario La Paz.

RESUMEN

Introducción: Los defectos de pared abdominal (DPA) constituyen un amplio espectro de malformaciones congénitas, destacando fundamentalmente onfalocele y gastrosquisis. En las últimas décadas ha aumentado mucho su frecuencia, requiriéndose un mayor conocimiento de las mismas con el fin de mejorar su manejo y pronóstico.

Objetivos: El objetivo general del estudio será evaluar el curso del embarazo, anomalías asociadas y los resultados perinatales y obstétricos de aquellos casos de fetos con DPA atendidos en el Hospital Universitario La Paz en el periodo comprendido entre junio de 2012 y febrero de 2018, comparando los tres grupos de pacientes estudiados: onfalocele, gastrosquisis y extrofia vesical.

Material y métodos: Se ha diseñado un estudio retrospectivo unicéntrico, con todas aquellas gestantes diagnosticadas de DPA fetal remitidas y controladas en la Sección de Medicina Fetal y en la Unidad de Obstetricia de Alto Riesgo del Hospital Universitario La Paz, registrándose 53 casos (20 de gastrosquisis, 30 de onfalocele y 3 de extrofia vesical).

Resultados: Aún habiéndose encontrado diferencias estadísticamente significativas en más de una variable entre los grupos, destacan los siguientes hallazgos: el porcentaje de gestaciones con Técnicas de reproducción asistida (TRA) fue significativamente superior ($p=0,03$) en el grupo de onfalocele (33% vs. 5% en gastrosquisis), y se demostró que la única variable que significativamente empleaba el modelo de predicción era la edad gestacional al parto.

Conclusiones: Hallazgos como una mayor prevalencia de TRA en onfalocele y que la variable de mayor repercusión perinatal sigue siendo la prematuridad, apoyan la creciente necesidad de estudios focalizados en estas patologías que contribuyan a esclarecerlas.

Palabras clave: Defectos de pared abdominal, gastrosquisis, onfalocele, extrofia vesical.

ABSTRACT

Introduction: Abdominal wall defects (AWD) correspond to a wide spectrum of congenital malformations, highlighting fundamentally omphalocele and gastroschisis. In the last decades its frequency has highly increased, which has required a higher knowledge base to be created to improve the handling and forshowing of such.

Objectives: The general objective of the study will be to evaluate the progress of pregnancy, associated anomalies and perinatal and obstetrics results of those cases of fetus with AWD attended in the University Hospital La Paz during the period of June of 2012 and February 2018,

CORRESPONDENCIA:

Carlota Abril Sánchez
Hospital Universitario La Paz

comparing the 3 groups of studied patients: omphalocele, gastroschisis and bladder exstrophy.

Material y methods: A unicentric retrospective study has been designed with all the pregnant woman diagnosed with AWD that have been under the control of the Fetus Medicine and High Risk Obstetrics Unit of University Hospital La Paz. There are 53 registered cases (20 gastroschisis, 30 omphaloceles and 3 bladder exstrophies).

Results: Even after the finding of significant differences in more than one variable between groups, the following findings stand out: the percentages of gestations with Assisted Reproduction Techniques (ART) was significantly higher ($p=0,03$) in omphalocele (33,3% vs. 5% in gastroschisis), and it was proven that the only variable that significantly used the prediction model was the gestational age at childbirth.

Conclusions: The findings showing that the highest prevalence of TRA is in omphalocele and that the factor with the most prenatal repercussion continues to be prematurity, support the necessity of studies focalized in this pathologies to help on clarifying all factors involved.

Keywords: Abdominal wall defects, gastroschisis, omphalocele, bladder exstrophy.

INTRODUCCIÓN

Introducción a los defectos de la pared abdominal

Los defectos de pared abdominal (DPA) constituyen un amplio espectro de malformaciones congénitas que comparten origen en un defecto del cierre de la pared abdominal. En las últimas décadas ha aumentado mucho su frecuencia, posible hecho motivado por; el importante auge de las tecnologías, traducéndose clínicamente en una notable mejoría de métodos diagnósticos (tanto en calidad como disponibilidad) (Figura 1), así como por la posible relación etiológica de estos con una serie de factores, tanto genéticos como ambientales, que habrían cambiado con los hábitos de la población (Mac Bird, 2009).

El diagnóstico prenatal, en el que destaca el uso de ultrasonidos, juega un papel fundamental en este reciente aumento, a la vez que posibilita la puesta en marcha de programas preventivos, protocolos de cuidados prenatales y elaboración de posibles consejos para padres y familiares, para mejorar en lo posible el desarrollo de los niños y lograr mejores resultados, tanto a corto como a largo plazo (El Mhabrech, 2017). He aquí la importancia

de un buen estudio y conocimiento de estas patologías, ya que no sólo supondría un avance hacia una posible prevención o mejor manejo/tratamiento, sino que puede resultar, tal y como se está observando, de gran utilidad, a la hora de poder enfrentarse a este problema, así como para marcar notables diferencias en el desarrollo del niño, ayudándole a llevar una vida más normal dentro de sus posibilidades.

Una vez diagnosticados, parece ser necesario y de suma importancia que estos embarazos, calificados en su mayoría de alto riesgo por lo que suponen, sean seguidos y atendidos en centros dotados de infraestructura y medios necesarios, así como de un buen equipo multidisciplinar compuesto por neonatólogos, ginecólogos/obstetras y cirujanos pediátricos cualificados para manejarlos.

Aunque no existe una clasificación estandarizada, algunos autores, para simplificar este amplio espectro, las han dividido en tres grupos principales; defectos periumbilicales (entre ellos onfalocele y gastrosquisis), de línea media superior (como extrofia vesical y cloacal) y los de línea media inferior (destacando Pentalogía de Cantrell). Si bien, no debemos olvidar que existen muchas otras, aunque menos frecuentes, como la hernia epigástrica congénita, la displasia de la pared corporal, o los defectos de pared asociados al síndrome de bridas amnióticas (Díaz, 2016).

Destacamos las dos más importantes por su mayor frecuencia y estudio/conocimiento entre la población; onfalocele y gastrosquisis. Aunque antes eran estudiadas y tratadas como única entidad, a lo largo de los últimos años y tras muchos estudios, se ha evidenciado que son dos entidades completamente distintas con algún rasgo en común, debiéndose manejar de diferente manera, tanto al diagnosticarlas prenatalmente, como a la hora de elaborar protocolos de actuación y consejos a familiares o tratarlas (Kastenberg, 2013).

Onfalocele

Importancia, epidemiología, etiopatogenia.

Esta palabra de origen griego (omphalos:umbilical; cele:hernia), representa un defecto congénito de pared abdominal localizado en el anillo umbilical y consistente en la evisceración de órganos internos a través de un saco cubierto por una membrana de tres capas; una interna peritoneal, una externa de amnios y, entre ellas, la compuesta por la gelatina de Wharton (esencialmente mucopolisacáridos). Este saco normalmente contiene intestino delgado, hígado, bazo, colon y, en algunas ocasiones, las gónadas (Gamba, 2014). Figura 2.

Más que en un defecto del cierre de la pared abdominal, tiene su origen en un fallo del desarrollo embriológico,

durante el retorno de la herniación fisiológica del cordón umbilical a la cavidad abdominal, que debería darse entre la sexta y 10a- 11a semanas de gestación, siendo esta una de las teorías más apoyadas aún sin conocerse exactamente la causa.

Para entender esto, debemos saber que en la tercera semana de gestación se forma el disco germinal trilaminar compuesto por endodermo, mesodermo y ectodermo. El crecimiento más rápido del mesodermo y ectodermo crea una cobertura alrededor del endodermo (principal precursor de vísceras), que terminará formando una pared al unirse las coberturas craneal, caudal y laterales en la línea media. Durante la sexta semana el acontecimiento más destacable es la herniación fisiológica del intestino medio a través del anillo umbilical, con la subsecuente rotación y reducción espontánea en torno a la semana 10. Así, el origen del onfalocele estaría en el cierre incompleto de estos componentes laterales de la pared y una incompleta reducción de esta herniación fisiológica. El tallo umbilical persiste a modo de saco compuesto por las tres capas ya comentadas, explicando la cobertura del defecto (Kastenberg, 2013).

El intestino delgado suele estar malrotado o directamente sin rotar, aunque morfológicamente y funcionalmente normal. La mayoría están situados en la región central umbilical, siendo más raras las variantes epigástrica y umbilical (Gamba, 2014).

Un subtipo especial lo conforma el “onfalocele gigante”, conteniendo el hígado y con un diámetro de al menos 4.5-5 cm, y cavidad torácica de conformación anormal, así como de tamaño más reducido. Además, está asociado con un menor desarrollo de la cavidad abdominal, y puede acompañarse de hipoplasia pulmonar, con lo que ello supone (Gamba, 2014).

La prevalencia, según revelan los estudios, se ha mantenido estable, estimándose en cerca de 1 por cada 3000-4000 recién nacidos vivos (en países occidentales) (Wilson, 2004). Parece evidente que la mayor frecuencia de los DPA registrada durante los últimos años, se debe, mayoritariamente, a un aumento en los casos de gastrosquisis, apoyándose, así, su posible relación con factores ambientales (Kastenberg, 2013).

Diagnóstico prenatal y anomalías asociadas

El diagnóstico prenatal se realiza habitualmente a través del screening ecográfico que tiene lugar entre finales del primer trimestre y mediados del segundo (Gamba, 2014), buscándose la persistencia de herniación umbilical tras 12 semanas de gestación (Díaz, 2016). Límite de tiempo establecido al apoyar la mayoría de estudios recientes que

una tercera parte de los onfaloceles detectados en primer trimestre deberían considerarse fisiológicos, siendo normal una herniación de vísceras del intestino medio durante la embriogénesis hasta entonces, y resolviéndose la mayoría sin secuelas (siempre que solo contenga asas intestinales). Figura 3.

El uso de ultrasonidos para identificar tanto gastrosquisis como onfalocele, tiene una sensibilidad de aproximadamente entre 60% y 75% y una especificidad de cerca del 95%, sin olvidar que su utilidad es muy dependiente del tiempo en que son estudiadas y del operador/observador (Kastenberg, 2013).

En algunos casos pueden detectarse niveles de alfa fetoproteína materna discretamente elevados, aunque nunca tanto como en gastrosquisis. Este parámetro puede resultar útil en el screening de los DPA (Kastenberg, 2013).

El onfalocele frecuentemente se relaciona con otras anomalías. En un 30-40% se han observado cromosopatías, siendo las más frecuentes las trisomías 13, 18 (la más frecuente) y 21 (el riesgo de estas aneuploidías aumenta a menor edad gestacional), y en un 67-88 %; anomalías múltiples asociadas (Gamba, 2014).

Según los datos obtenidos hasta ahora, parecen relacionarse más comúnmente los pequeños o medianos onfaloceles con anomalías múltiples, y onfaloceles gigantes con anomalías aisladas (Christison-Lagay, 2011).

Los síndromes asociados a este defecto pueden sospecharse en las ecografías.

Es muy importante clasificar el defecto como asociado a anomalía aislada o múltiple, porque, en buena parte, va a marcar el desarrollo de la gestación. Siendo de suma importancia en el diagnóstico prenatal una evaluación detallada del sistema cardíaco y nervioso central, aumentando defectos severos, en la mayoría de casos, las probabilidades de que finalice la gestación. Aún así, un tercio de fetos con onfalocele considerados con anomalías aisladas terminan teniendo múltiples anomalías (solo se detectan postnatalmente), abriéndose un debate en cuanto a la manera de informar estos hallazgos o qué medidas cautelares recomendar (Gamba, 2014).

Se están desarrollando parámetros que permitan predecir morbilidad postnatal o ratios de supervivencia, siendo por ejemplo el más útil para intentar predecir necesidad de cirugía diferida o primaria, así como el desarrollo de insuficiencia respiratoria, el que compara el diámetro del onfalocele gigante con la circunferencia craneal (O/HC) (Gamba, 2014).

Manejo del embarazo y parto en la gestante con feto diagnosticado de onfalocele.

No existen ensayos que especifiquen la mejor vía de parto, siendo un tema muy debatido entre diferentes estudios. Lo que sí está claro es que no está indicado un nacimiento pretérmino.

La cesárea se realiza solo bajo indicaciones obstétricas, sin embargo, algunos clínicos apuestan por ella en onfaloceles grandes, temiendo la ruptura del saco en el parto vaginal. Y, aunque es difícil de comparar, en un reciente estudio de Kleinrouweler et al. de 21 casos de onfalocele, 17 se llevaron a cabo por vía vaginal, siendo el 47% medianos-grandes, sin problemas ni complicaciones acontecidos (Prefumo, 2013).

Manejo postnatal del recién nacido

Nada más nacer el niño, se debe asegurar cuanto antes el cuidado cardiopulmonar, por la posible hipoplasia pulmonar que podría conllevar esta patología, a veces necesitada de intubación o ventilación.

Una vez comprobada la estabilidad del neonato, conviene confirmar la ausencia de patologías cardíacas con ecocardiografía, así como realizar ecografía renal para descartar anomalías, que cambiarían el manejo. Resulta imprescindible no pasar por alto una hipoglucemia neonatal, pudiéndose relacionar con un síndrome de Beckwith-Wiedemann.

Como final de este manejo inicial, se debe realizar una descompresión gástrica y mantener protegido el saco (Gamba, 2014).

El tratamiento definitivo depende del tamaño del defecto e integridad del saco, siendo diferente el manejo de onfalocele gigante con saco intacto de aquel con saco roto. En onfaloceles de pequeño tamaño se puede realizar tanto un cierre primario como uno diferido después de una epitelialización, teniendo en cuenta que, para considerar un cierre primario, se debe poder reducir el defecto sin inducir síndrome abdominal compartimental y que las anomalías asociadas que requieren intervención urgente lo contraindican (Kastenberg, 2013).

Gastrosquisis

Importancia, epidemiología, etiopatogenia.

La gastrosquisis es, según los datos, el DPA que más ha aumentado en frecuencia, debido, aparentemente, al auge del screening prenatal ecográfico de los últimos tiempos y al aumento de los probablemente relacionados factores ambientales. Contando en anteriores décadas con una prevalencia de unos 0,7 casos de 10.000, ahora parece haber pasado a estar entre 1.10 y 5.1 de cada 10.000 (Gamba, 2014).

La palabra griega gastrosquisis hace referencia a un defecto que ocupa la totalidad del grosor de la pared abdominal, y normalmente localizado a la derecha del cordón umbilical (Figura 4). En la cuarta semana de gestación los pliegues laterales tienden a fusionarse en la línea media para formar la pared abdominal anterior; el fallo en esta fusión produce este defecto, a través del cual protuirían las vísceras, típicamente a través de los rectos abdominales (Chattás, 2009).

Se cree que su aparición puede estar relacionada con la disrupción de la arteria onfalomesentérica derecha, pero al igual que en onfalocele, no existe etiología clara, postulándose diferentes teorías.

Muchos estudios aportan datos de incidencia aumentada en madres expuestas a ciertos medicamentos simpatomiméticos apoyando una posible teoría vascular; además en casos de madres fumadoras, se han visto implicados en un aumento de incidencia de gastrosquisis, polimorfismos genéticos específicos involucrados en angiogénesis, inflamación e integridad de vasos sanguíneos (Gamba, 2014).

Diagnóstico prenatal y factores asociados

Si bien es cierto que en onfalocele eran típicas las aneuploidías, anomalías asociadas o síndromes, estos casos serán raros en gastrosquisis, siendo más probable que la estadística represente el número de afectados (Chattás, 2009).

Numerosos estudios acreditan su relación con lo que podríamos clasificar como factores de riesgo, relacionados con el estilo de vida, así, es común en mujeres jóvenes, aumenta en adolescentes, fumadoras, consumidoras de alcohol o de ciertas sustancias simpatomiméticas (salicilatos, ibuprofeno, cocaína, marihuana...), y está comprobada una menor frecuencia en mujeres de raza negra. Esto significa que al relacionarse más con factores demográficos, existe la oportunidad de crear programas de prevención primaria preconcepcionales así como políticas sanitarias perinatales encaminadas a reducirlo (Contreras-Amorocho, 2016).

El diagnóstico prenatal es posible a partir del final del primer trimestre, tras el cierre fisiológico de la pared abdominal de la décima semana de gestación, momento en el que el intestino medio debería haber finalizado la rotación y fijación intraabdominal. En la ecografía observamos las asas intestinales fuera de la cavidad abdominal, herniadas a través de un defecto paraumbilical, "flotando" en el líquido amniótico sin membrana que lo cubra (Figura 5). Así, podremos diferenciarla del onfalocele porque en onfalocele el defecto suele ser mayor, siempre hay saco protegiendo el defecto, se localiza en el centro del abdomen

y pueden estar eviscerados asas e hígado(Gamba, 2014).

Manejo del embarazo y parto en la gestante con feto diagnosticado de gastrosquisis

Una vez identificado, es obligatorio un consejo multidisciplinar que incluya neonatólogos, obstetras y cirujanos pediátricos. Un programa de seguimiento con sonografía bimensual debe instaurarse para verificar la cantidad de líquido amniótico, el aspecto de las asas evisceradas y vigilar una posible evolución hacia dilatación intestinal tanto intra como extraabdominal.

El embarazo puede seguir su curso tanto en caso de polihidroamnios como oligoamnios. Es importante conocer que una gastrosquisis con polihidroamnios y una dilatación intestinal intrabdominal progresiva es considerada un muy buen predictivo de atresia intestinal. Por otro lado, una disminución de líquido amniótico siempre es detectada como hallazgo normal al final del segundo trimestre, pero el oligoamnios severo (AFI menor de 2 cm) es un evento potencialmente fatal (Gamba, 2014).

La dilatación extraabdominal es común y variable en esta patología, diferente es el caso de la distensión de las asas contenidas en la cavidad abdominal, la progresión de la cual, según recientes hallazgos, parece sugerir atresia intestinal o resultados postnatales muy malos. (Gamba, 2014)

Un número importante de neonatos con gastrosquisis son pequeños para la edad gestacional (PEG), con ecografías Doppler de arterias uterina y cerebral media normales, detectándose, normalmente, en la ecografía de finales del segundo trimestre o principios del tercero, cuando el feto suele empezar a perder líquido amniótico, el cual se piensa que contribuye en el crecimiento fetal (Gamba, 2014).

En cuanto al momento y vía del parto, los fetos con gastrosquisis tienen un parto pretérmino con mayor frecuencia que la población general (semana 36+2-3/37). La mejor vía de parto no es algo establecido y los diferentes estudios se contradicen. (Chattás, 2009).

Manejo postnatal del recién nacido

La opción de manejo óptima todavía no está definida, pero realizándose en los

centros adecuados, el índice de supervivencia supera el 95% (Gamba, 2014).

Al igual que ocurría en onfalocele, es importante en el manejo inmediato comprobar la estabilidad cardiopulmonar del neonato, así como proceder a la reducción y protección del defecto, adquiriendo una mayor importancia las pérdidas insensibles, que

suelen ser mayores que en onfalocele y con más riesgo (Kastenber, 2013).

La protección de las asas evisceradas es primordial, debe hacerse de manera inmediata con una “bolsa” o esponjas estériles, y poniendo al bebé en decúbito lateral (haciéndole apoyarse en su lado derecho, evitando el daño vascular). La cobertura del defecto, vaya a hacerse cierre primario o secundario, debe realizarse en las 4-7 horas después del nacimiento. Se actuará fundamentalmente en función del aspecto de las asas evisceradas, si se procede a la reducción, el cuidado debe ponerse en no producir un síndrome abdominal compartimental, vigilando la presión abdominal(Gamba, 2014).

Extrofia vesical y cloacal

Importancia, epidemiología, etiopatogenia

La extrofia vesical es un defecto del plegamiento caudal de la pared abdominal con un rango de alteraciones desde la epispadia hasta la exposición de la pared posterior de la vejiga a la cavidad amniótica. Las células mesenquimales fallan en su migración entre el ectodermo abdominal y la cloaca, quedando la pared anterior abdominal sin tejido muscular ni conectivo que la cubra. Su incidencia es de 1 de cada 30.000 nacidos vivos (Díaz, 2016).

La extrofia cloacal está relacionada con la ruptura de la membrana cloacal antes de la fusión con el septo urorectal, presentándose dos hemivejigas extrofiadas (Prefumo, 2013).

Diagnóstico prenatal y anomalías asociadas

Se han descrito cinco datos ecográficos en el diagnóstico prenatal de la extrofia vesical: no visualización de vejiga, un “bulto abdominal” más bajo formado por la vejiga extrofiada, pene pequeño con escroto anteriormente desplazado, inserción umbilical baja y crestas ilíacas ensanchadas. Pero no todos los signos están presentes, y la fiabilidad y sensibilidad de la ecografía son muy bajas.

El diagnóstico de extrofia cloacal es a menudo difícil. En una publicación reciente de una serie de 11 casos, se encontraron los siguientes indicios ecográficos prenatales: hidronefrosis, defectos del tubo neural, onfalocele, anomalías vertebrales (particularmente de zona sacra), no visualización de vejiga, vejiga distendida, hidrocolpos, intestino dilatado o ecogénico, quiste de cordón umbilical, huesos púbicos separados, y signo de la “trompa de elefante” (protusión del íleo a través del defecto)(Prefumo, 2013).

Una entidad interesante es el complejo OEIS (onfalocele infraumbilical, normalmente asociado a extrofia vesical o cloacal, y en combinación con ano imperforado y defectos espinales), identificándose

normalmente a las 16 semanas, y cuya causa subyacente sigue sin conocerse, aunque los factores genéticos y ambientales parecen jugar un papel (Prefumo, 2013).

Manejo del recién nacido

La corrección postnatal y el pronóstico de estas entidades depende de un número de detalles anatómicos, no todos investigados prenatalmente. La sobrevida después de complejas cirugías reparativas es de alrededor del 80%, con la intervención quirúrgica necesaria para el cierre primario o escisión con derivación urinaria. El seguimiento en un centro con experiencia es de extrema importancia (Prefumo, 2013).

Otros defectos de pared abdominal no desarrollados y también presentes en la práctica clínica son: la Pentalogía de Cantrell (onfalocele de localización epigástrica en conjunto con hendidura esternal, ectopia cordis/defectos cardíacos, defectos pericárdicos y hernia diafragmática), el Limb Body Wall complex o Complejo Miembro-Pared y el síndrome de Prune-belly (o síndrome de vientre en ciruela pasa).

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Objetivo general:

El objetivo general será el de evaluar el curso del embarazo, anomalías asociadas y los resultados perinatales y obstétricos de aquellos casos de fetos con defectos de la pared abdominal (DPA) atendidos en el Hospital Universitario La Paz comparando los tres grupos de pacientes estudiados: onfalocele, gastrosquisis y extrofia vesical.

Objetivos específicos:

Evaluar la frecuencia de atención a casos de DPA fetal en el Hospital Universitario La Paz en el periodo comprendido entre junio de 2012 y febrero de 2018.

Estudiar los parámetros demográficos más importantes en las mujeres diagnosticadas con DPA.

Estudiar la evolución de los embarazos, anomalías asociadas, incluyendo anomalías genéticas, crecimiento fetal y morbimortalidad fetal.

Evaluar los resultados obstétricos y perinatales en estos casos, la vía del parto, la edad gestacional al mismo y la tasa de prematuridad. En cuanto a resultados perinatales, las complicaciones neonatales, los días de ingreso y las razones para los mismos.

Realizar un estudio multivariante intentando encontrar un modelo predictivo de los días de ingreso del recién nacido.

MATERIAL Y MÉTODOS:

Material:

Se ha diseñado un estudio retrospectivo unicéntrico, que incluya todas las gestantes diagnosticadas de defectos de la pared abdominal fetal (DPA) remitidas y controladas en la Sección de Medicina Fetal y en la Unidad de Obstetricia de Alto Riesgo del Hospital Universitario La Paz. En total se han registrado 53 casos clasificados de la siguiente forma: 20 (37.7%) de gastrosquisis, 30 (56.6%) con onfalocele y 3 (5.7%) de extrofia vesical.

En cuanto a los datos demográficos de las gestantes, la mayoría de las mujeres estudiadas eran de procedencia española (83%) mientras que el 17% restante provenía de diferentes países,; siendo 2 de ellas (3,8%) de Brasil, 1 (1,9%) de Francia, otra de la India, otra de Perú, otras 2 de República Dominicana, una de Rumanía y otra de Venezuela.

Por último destacar que existieron 4 casos de embarazo gemelar (7.5%), todos ellos, excepto uno, bicoriales bioamnióticos y el caso del monocorial fue monocorial monoamniótico, con gemelos onfalópagos.

Métodos:

Diseño del estudio: Observacional retrospectivo.

Se revisaron las historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de DPA. Se evaluaron las siguientes bases de datos: ASTRAIA y Obstetricia. Posteriormente se evaluaron las historias clínicas de los recién nacidos.

Criterios de elegibilidad. Se consideraron casos de DPA fetal si cumplían los siguientes criterios:

- Diagnóstico prenatal de onfalocele.
- Diagnóstico prenatal de gastrosquisis.
- Diagnóstico prenatal de extrofia vesical o cloacal.
- Anomalía body-stalk.
- Otras.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de DPA en gestación única o múltiple.

Criterios de exclusión:

- Parto extrahospitalario.
- Seguimiento incompleto en nuestro centro.

A) Recogida de datos

Para la recogida de datos el investigador principal accedió a las bases de datos clínicas y asignó un número aleatorio consecutivo en base a un listado a cada gestante, que sirvió como código de identificación. La identificación de las participantes almacenada en hoja de recogida de

datos, bases de datos y almacenamiento de muestras, consistió únicamente en este número. Específicamente no constaron en este material nombres, apellidos, iniciales, teléfonos, domicilios, DNI, números de SS, números de historias, correos electrónicos ni ningún otro dato identificativo.

Sólo el investigador principal conoció la relación entre los datos identificativos de la gestante y los códigos asignados. Los registros que identifican a las gestantes serán confidenciales en todo momento y en ningún caso serán públicos.

- Se recogieron los siguientes datos:

Edad, fórmula obstétrica, procedencia, nacionalidad, gestación espontánea y, en caso de no espontánea tipo de TRA (tecnología de reproducción asistida), edad gestacional al diagnóstico, edad gestacional a la primera consulta, estudio biométrico fetal, grado placentario, inserción del cordón umbilical, volumen de líquido amniótico, estudio Doppler umbilical, uterino, cerebral y venoso, otros hallazgos ecográficos. complicaciones del embarazo, especificando cual y edad gestacional al diagnóstico.

Para los resultados obstétricos y perinatales se tuvieron en cuenta la fecha de parto, la edad gestacional al parto, el tipo de parto, además del peso, sexo, Apgar al minuto y a los 5 minutos y pH de cordón al nacimiento.

Se registraron los motivos de ingreso en Neonatología, la fecha a la cirugía neonatal, los días de ingreso y los diagnósticos al alta.

B) Análisis de los datos:

Se realizó una descripción de las variables mediante número y porcentaje para variables cualitativas y se analizó la distribución de las variables cuantitativas mediante el análisis de histogramas y el test de Kolmogorov-Smirnov. En caso de distribución normal se mostrarán como medias y SD y en algunas ocasiones el rango (mínimo-máximo). En caso de distribución no paramétrica como medianas más rangos intercuartílicos.

La comparación entre los tres grupos de las variables cuantitativas se realizó mediante el test de ANOVA utilizando el test de Bonferroi como test post hoc para la comparación pareada de grupos. La comparación

de variables cualitativas se realizó mediante el test chi cuadrado.

Se estudió la relación entre las variables prenatales y las de resultados obstétricos y perinatales mediante análisis del coeficiente de correlación lineal de Pearson y la regresión lineal. Para la búsqueda del modelo multivariante para la predicción de días de ingreso del recién nacido se empleó la regresión lineal. El nivel de significatividad previamente establecido será el del 95% ($p < 0.05$).

RESULTADOS

La edad materna de las pacientes fue de media $31,74 \pm 7,634$ (16-49). En las gestantes con hijos diagnosticados de gastrosquisis la edad media fue de $27,6 \pm 6,832$, $34,4 \pm 6,891$ en las de onfalocele y $32,67 \pm 10,214$ en extrofia vesical, encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.006$). Y más específicamente, las pacientes con gastrosquisis eran significativamente más jóvenes que aquellas con onfalocele ($p = 0.002$).

El número de gestaciones previas en general y el de

Tabla de contingencia 1. Grupo * TRA. Porcentaje de gestaciones que cursaron con y sin TRA en los diferentes grupos del estudio.

		TRA		Total	
		NO	SI		
Grupo	GASTROSQUISIS	Recuento	19	1	20
		% dentro de Grupo	95,0%	5,0%	100,0%
	ONFALOCELE	Recuento	20	10	30
		% dentro de Grupo	66,7%	33,3%	100,0%
	EXTROFIA VESICAL	Recuento	3	0	3
		% dentro de Grupo	100,0%	0,0%	100,0%
Total	Recuento	42	11	53	
	% dentro de Grupo	79,2%	20,8%	100,0%	

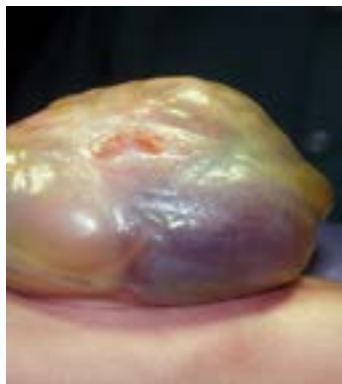
abortos previos específicamente, fue el siguiente: 26 gestantes (49,1%) no habían tenido una gestación previa, 13 (24,5%) una, 6 (11,3%) dos, 4 (7,5%) tres, 3 (5,7%) cuatro y 1 de ellas (1,9%) seis. Respecto a los abortos previos, no contaban en su historia con antecedente de aborto 38 del total (71,7%), pero sí 15 de ellas (28,3%) habían experimentado, al menos, un aborto previo (11 (20,8%) uno, 2 (3,8%) dos y otras 2 (3,8%) habían presentado tres abortos antes).

Figura 1. Ecografía 3D de feto diagnosticado de onfalocele que muestra avances tecnológicos de los últimos años.



Fuente: Hospital Universitario La Paz

Figura 2. Onfalocele en recién nacido.



Fuente: Hospital Universitario La Paz.

Figura 3. Ecografía diagnóstica de onfalocele en feto de EG: 13+5 semanas.



Fuente: Hospital Universitario La Paz.

Sólo 2 gestantes del estudio presentaban cesáreas previas.

No existían diferencias estadísticamente significativas respecto a la tasa de gestaciones previas o abortos previos entre los dos grupos.

Así, si bien la mayoría de los embarazos eran fruto de concepción natural (n=42), el 20.8% (n=11) lo eran tras técnicas de reproducción asistida (TRA). Y el porcentaje de mujeres con TRA fue significativamente superior en el grupo de onfalocele, en el que alcanzaba hasta un tercio de los casos (p = 0.03). Tabla 1.

La edad gestacional media a la primera consulta fue de 17,34 ± 5,46 semanas, diagnosticándose en el primer trimestre de la gestación un 66% (n=35) de los casos. Figura 3.

En la mayoría de los casos (69,8%), la anomalía de la pared abdominal era el hallazgo único, pero en el resto se encontraron anomalías asociadas; Anomalía de las manos en un caso (1,9%), cardiopatía y siameses en otro, hidronefrosis en 5 de ellos (9,4%), hidrops en otro, higroma y trisomía 18 en otro, persistencia de VCI en dos casos (3,8%), feto polimalformado en una de las gestaciones, quiste de cordón en otros dos, STFF en un caso y trisomía 18 aislada en otro.

Hubo dos casos de cromosomopatías, ambas trisomías 18, y ambas en el grupo de onfalocele.

Se encontraron anomalías del cordón umbilical o de su inserción en 3 casos (5,7%).

En cuanto al volumen de líquido amniótico, la anomalía más frecuente fue el oligoamnios, aunque también existieron casos de polihidramnios; así, 41 de los casos (77,4%) cursaron con un volumen de líquido amniótico dentro del rango de normalidad, 9 (17 %) con oligoamnios y 3 de ellos (5,7%) con polihidramnios.

Se presentó insuficiencia placentaria, diagnosticada por incremento en el índice de pulsatilidad > 95 percentil de la arteria umbilical, en sólo dos casos (3.8%).

La tasa de fetos diagnosticados de ser pequeños para su edad gestacional (PEG) fue de 18.9% de los casos (n = 10).

En cuanto a estas últimas cinco variables, no hubo diferencia estadísticamente significativa (p=0,16 para anomalías asociadas, p=0,29 para inserción anormal del cordón, p=0,79 para volumen de líquido amniótico, p=0,89 para insuficiencia placentaria, p=0,52 para PEG) entre grupos. Aunque, la tasa de anomalías asociadas fue superior en el grupo con onfalocele, donde alcanzó un no despreciable 40%

Figura 4. Gatroquisis en recién nacido localizado a la derecha del cordón umbilical, como en la inmensa mayoría de casos.



Fuente: Hospital Universitario La Paz.

Figura 5. Ecografía prenatal de feto diagnosticado de gatroquisis.



Fuente: Hospital universitario La Paz.

(20% en gatroquisis), y también cabe destacar que la tasa de fetos PEG fue superior en el grupo de gatroquisis (25% vs. 16,7% de onfalocele).

Respecto a la evolución del embarazo, se detallaron las siguientes complicaciones o enfermedades intercurrentes, cursando sin ellas el resto (83%); diabetes gestacional en uno de los casos (1,9%), hipertiroidismo en otro, hipotiroidismo en 5 (9,4%) de estas gestaciones, preeclampsia en otra de ellas, así como trombofilia en otra.

En relación al parto y a los recién nacidos, tenemos datos de 36 de ellos, perdiéndose 17 de los mismos por diferentes motivos, entre los que destacan ILEs (4 casos), muerte fetal intrauterina (1 caso), parto en otro hospital (8 casos) y pérdida de seguimiento (4 casos).

El tipo de parto fue; por vía vaginal en 10 de las pacientes (27,8%), mediante cesárea programada en 19 (52,8%), y cesárea intraparto en 7 (19,4%).

La edad gestacional al parto fue de $35,94 \pm 2,14$ semanas, siendo ligeramente inferior en los casos de gatroquisis ($35,19 \pm 1,51$ vs. $36,38 \pm 2,52$ de onfalocele), aunque las

diferencias no alcanzan la significación estadística ($p = 0,09$). No obstante, la tasa de prematuridad (parto antes de la semana 37) fue del 57,1%, siendo significativamente mayor ($p=0,004$) en el grupo con gatroquisis, donde alcanzó el 87,5% frente al 31,2% de onfalocele y 33,3% de extrofia vesical.

El test de Apgar al 5o minuto de vida fue inferior a 7 sólo en 3 casos.

El sexo del RN fue 50% para cada sexo, sin hallarse diferencias significativas entre grupos, si bien, el porcentaje de RN mujeres fue superior en casos de onfalocele (66,7%) y de varones en los de gatroquisis (62,5%).

El pH de cordón fue de $7,30 \pm 0,06$, produciéndose solo dos casos de acidosis neonatal y ambos en el grupo con onfalocele.

La cirugía postnatal correctora fue realizada en las primeras 24 horas de vida en la mayoría de los casos, siendo inmediata en el 84,6% y diferida en el 15,4% restante.

Al alta, los recién nacidos tuvieron los siguientes diagnósticos asociados, aparte de la anomalía analizada; acidosis neonatal (1,9%), atelectasia y sepsis (1,9%), atresia intestinal (1,9%), atresia intestinal y colestasis (1,9%), Sdr. De Becwith-Wiedemann (5,7%), CIA (3,8%), CIV y anemia (1,9%), criptorquidia (1,9%), displasia tricúspide leve (1,9%), epispadia (1,9%), hipocalcemia y sepsis (1,9%), hipoplasia pulmonar (1,9%), ictericia (1,9%), IRA (1,9%), membrana hialina (1,9%), onfalópagos (1,9%), sepsis (3,8%), trombosis yugular y quilotorax (1,9%).

El número de días al alta fue muy variable aunque la media fue de alrededor de un mes, $31,72 \pm 29,382$ (4-118), sin haber diferencias significativas en cuanto a esta variable entre los grupos estudiados. Si bien, fue superior en el grupo con gatroquisis (media de $41,93 \pm 26,98$ días vs. $21,11 \pm 30,87$ de onfalocele y $8 \pm 5,65$ de extrofia vesical) ($p = 0,12$).

El número de días de ingreso del RN se relacionó significativamente con la presencia de gatroquisis ($p = 0,001$), con la edad materna ($p = 0,02$), el número de gestaciones previas ($p = 0,04$), la edad gestacional al parto ($p = 0,02$), la categoría de peso del recién nacido ($p = 0,02$), la presencia de CIR ($p = 0,02$) y de parto pretérmino ($p = 0,05$).

Un estudio multivariante demostró que la única variable que significativamente empleaba el modelo de predicción era la edad gestacional al parto ($p = 0.004$, R^2 del modelo 0.29) $\text{Días al alta} = 449.889 + (-11.534 * \text{semanas de gestación al parto})$.

DISCUSIÓN

Los DPA, aunque no constituyen una patología muy conocida en comparación con muchas otras más sonadas, tienen gran importancia y repercusión en nuestro medio, como hemos podido comprobar con este estudio. Siendo muchos datos difíciles de encontrar, en el periodo de tiempo fijado, hemos sido capaces de analizar 53 casos, y sacar conclusiones, a pesar de parecer, a priori, un tamaño muestral discreto.

Nada más empezar el estudio, el hecho de recoger bastantes más casos de lo que esperábamos, certificó lo que diferentes publicaciones habían afirmado; el aumento de estos defectos es algo real, destacando onfalocele y gastrosquisis, y, aunque la prevalencia de onfalocele sigue siendo superior (en nuestro estudio un 56,6% frente a 37,7% de gastrosquisis), se mantiene estable, a diferencia de la incidencia de gastrosquisis que va en aumento (Prefumo, 2013).

Un tema muy discutido y analizado en estas anomalías, es su relación con la edad de las gestantes. Múltiples publicaciones aseguran que las madres más jóvenes son más propensas a cursar gestaciones con gastrosquisis, y las más añosas, con onfalocele (Contreras-Amoroch, 2016), con lo que no nos ha sorprendido hallar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad en los diferentes grupos (onfalocele, gastrosquisis y extrofia vesical), y más específicamente comprobar que con una $p=0,002$ las madres de hijos con gastrosquisis eran significativamente más jóvenes que aquellas con onfalocele.

Otros aspectos controvertidos son el número de gestaciones y abortos previos, y su posible relación con el desarrollo de estos defectos, así como el riesgo de muerte fetal. Estudios como el metaanálisis realizado por South y sus colaboradores, en el año 2013, demostraron que el riesgo de muerte fetal intrauterina en gastrosquisis, era mucho menor que el publicado, debiéndose este mayor riesgo al nacimiento pretérmino en relación con cesáreas electivas (Díaz, 2016). Lamentablemente, no pudimos encontrar diferencias estadísticamente significativas en

este aspecto, quizás con un estudio de mayor tamaño muestral podríamos conseguirlo.

Otros datos que solo hemos podido describir, pero no analizar o encontrar datos significativos en nuestro estudio, son; la procedencia de las gestantes y su posible relación con estos defectos, al ser, en su inmensa mayoría (83%), de procedencia española, y el resto casi todas de occidente (solo una gestante era de la India). Esperábamos poder estudiar datos aportados por otros estudios, como los que relacionaban fetos con gastrosquisis con madres de raza hispánica no negra y, onfalocele con madres mayormente de raza negra (Mac Bird, 2009).

Aunque en la inmensa mayoría de las gestantes del estudio, el embarazo fue por concepción natural (89,2%), pudimos comprobar que el porcentaje de gestaciones con TRA fue significativamente superior ($p=0,003$) en el grupo del onfalocele, alcanzando casi un tercio de los casos, dato que podría ser de gran utilidad para futuros estudios. También es cierto que podría estar influido por la mayor edad característica de estas madres, debiéndose estudiar esto para aclararlo (Kong, 2016).

En lo referente al seguimiento y evolución del embarazo, como datan las múltiples publicaciones existentes (Gamba, 2014), también en nuestro estudio se diagnosticaron la mayoría de defectos en el primer trimestre (66%).

Además, nos gustó poder comprobar como, aunque algunos casos tenían otras anomalías asociadas, los dos casos de cromosopatías encontrados fueron trisomía 18, y ambas en onfalocele. Aunque no pudimos sacar ningún dato significativo de nuestro estudio, este hecho tiende a apoyar diferentes estudios, que posicionan esta trisomía como la aneuploidía más común en onfalocele (Prefumo, 2013).

Y, aunque no se demostró diferencia significativa, es importante destacar que la tasa de anomalías asociadas con onfalocele fue superior respecto a los otros (40% vs. 20% de gastrosquisis), así como la tasa de fetos PEG fue superior en gastrosquisis. Esto podría abrir la posibilidad de nuevos estudios, esperando confirmar esta misma hipótesis sostenida por diferentes investigaciones (Gamba, 2014).

A pesar de no encontrar significación estadística en cuanto a la edad gestacional al parto y su relación con estas patologías, sí se encontró ($p=0,004$) relacionando la tasa de prematuridad con el grupo de gastrosquisis, como

está publicado en muchos estudios (Kong, 2016).

Como dato del estudio importante a destacar, el número de días de ingreso del RN se relacionó significativamente con gastrosquisis ($p = 0.001$), la edad materna ($p = 0.02$), gestaciones previas ($p = 0.04$), edad gestacional al parto ($p = 0.02$), categoría de peso del RN ($p = 0.02$), la presencia de CIR ($p = 0.02$) y de parto pretérmino ($p = 0.05$), concordando con los datos obtenidos en el estudio y las diferentes publicaciones. Podría ser útil a la hora de enfrentar este diagnóstico y tener más respuestas para los afectados, que ansían conocer qué está ocurriendo y lo que supondrá este hecho en sus vidas.

Aunque se intentaron encontrar factores predictores para el mejor manejo de estas patologías, objetivo en el que se centran hoy muchas investigaciones, se demostró como única variable que significativamente empleaba el modelo de predicción, la edad gestacional al parto. Centrándose, nuestros futuros esfuerzos en estudiar estas patologías más a fondo a fin de lograr nuevos datos, como son estos factores predictivos.

Han existido limitaciones en este estudio aparte de lo explicado, que no deberían pasarse por alto (con el fin de mejorar posteriores estudios y avanzar en el conocimiento de estas patologías).

Aunque el carácter retrospectivo del estudio nos concedía ciertas ventajas como ayudarnos con el limitado tiempo del que disponíamos, un análisis prospectivo, con posibilidad de entrevista y, seguimiento más estrecho del embarazo, nos podría haber facilitado la recogida de algunos datos de las gestantes difíciles de encontrar, como los diferentes estilos de vida o el nivel socioeconómico y educativo, que según muchas investigaciones tendrían clara influencia en el desarrollo de estos defectos (Chattás, 2009)

CONCLUSIONES

Los DPA constituyen un grupo de patologías que, por su escaso conocimiento etiopatogénico, son un reto para las investigaciones actuales, las cuales se centran en encontrar datos que posibiliten un mejor diagnóstico y manejo.

En este estudio se ha comprobado que la mayoría de los embarazos con fetos con DPA cursan sin complicaciones significativas y pueden alcanzar el periodo de prematuridad tardía o incluso a término.

Además de los hallazgos previamente reportados acerca de la edad inferior en madres con gastrosquisis, y una mayor

tasa de prematuridad en este grupo (debida probablemente a la interrupción programada de la gestación en la semana 36 para evitar los casos de muerte súbita perinatal en el embarazo tardío), los hallazgos más significativos han sido los de una mayor prevalencia de técnicas de reproducción asistida en el grupo con onfalocele y la demostración de que la variable de mayor repercusión perinatal sigue siendo hoy día la prematuridad.

Ambos aspectos merecen estudios posteriores focalizados en este grupo de patologías, de diseño prospectivo probablemente analizando un mayor número de casos, bien sea en un solo centro o de forma multicéntrica, esperando también aprovecharlos para encontrar nuevas variables que puedan tener valor predictivo, objetivo en el que se deben de centrar nuestros esfuerzos en estos momentos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chattás G. Cuidados del recién nacido con defectos de la pared abdominal, "Enfermería Neonatal" 2009, Año 2, No6.
2. Christison-Lagay ER, Kelleher CM, Langer JC. Neonatal abdominal wall defects. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(3):164–172.
3. Contreras-Amorocho M, Cuevas-Villamizar JJ, Zárate LA. Embarazo adolescente y aparición de defectos de pared abdominal. *Gastrosquisis vs. Onfalocele; CIRUPED* 2016; 6(1).
4. Díaz C, Copado Y, Muñoz G, Muñoz H. Malformaciones de la pared abdominal. *Abdominal wall defects, Revista Médica Clínica Las Condes* 2016; 27(4) 499- 508.
5. El Mhabrech H, Ben Hmida H, Charfi H, Zrig A, Hafsa C. Prenatal diagnosis of abdominal wall defects; *Arch. Pediatr.* 2017;24(10);917-924.
6. Gamba P, Midrio P. Abdominal wall defects: Prenatal diagnosis, newborn management, and long-term outcomes, *Seminars in Pediatric Surgery* 2014;23;283–290.
7. Kastenber ZJ, Dutta S. Ventral abdominal wall defects, *NeoReviews* 2013;14 (8);e402-11.
8. Kong JY, et al, Outcomes of infants with abdominal wall defects over 18 years, *J Pediatr Surg* (2016).
9. Mac Bird T, Robbins JM, Druschel C, Cleves MA, Yang S, Hobbs CA. Demographic and environmental risk factors for gastroschisis and

- omphalocele in the National Birth Defects Prevention Study, *Journal of Pediatric Surgery* 2009; 44 (8), 1546–155.
10. Prefumo F, Izzi C, Fetal abdominal wall defects, *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* (2013).
11. Wilson RD, Johnson MP. Congenital abdominal wall defects: An update; *Fetal Diagn Ther.* 2004;19:385–398.

Quinol10®

100 mg
Ubiquinol / Perla.
50 mg
Ubiquinol / Perla.

Ubiquinol, la forma activa de la coenzima Q10
lista para ser utilizada por el organismo

Reforzado con vitamina B1, B3 y zinc



Regálasele a tu corazón¹ y disfruta además de
una energía saludable^{1,2} y de una piel sana²

La vitamina B1 (1) contribuye al funcionamiento normal del corazón.
La vitamina B1 (1) y B3 (2) contribuye al metabolismo energético normal.
La vitamina B3 (2) ayuda a disminuir el cansancio y la fatiga y contribuye
al mantenimiento de la piel en condiciones normales.



Complemento alimenticio

Cuidamos tu Salud
y Bienestar

Más información y pedidos
91 386 53 70
www.cienporciennatural.com



Artículo Original

Estudio clínico para conocer la eficacia de la Coenzima Q-10 sobre la calidad de vida en mujeres postmenopáusicas

Clinical study to know the efficacy of the Coenzyme Q-10 on the quality of life in women postmenopáusicas

Palacios S., Ramírez M., Lilue M., Barahona S., Rodríguez D

Instituto Palacios de salud y medicina de la mujer. Madrid. España

RESUMEN

Objetivo: El objetivo de este estudio es evaluar el impacto de la coenzima Q-10 (CoQ10) sobre la calidad de vida, así como sobre el estado de salud general, el estado de ánimo y de la piel en mujeres sanas postmenopáusicas.

Diseño: Es un estudio prospectivo, abierto y comparado con grupo control, en el que fueron seleccionadas 40 mujeres entre 45-65 años; 20 de ellas tomaron 100 mg de CoQ10 por vía oral durante 3 meses, y 20 mujeres sirvieron de grupo control.

Resultados: La toma de la CoQ10 se asoció con una mejoría significativa en la Escala reducida de Calidad de Vida Cervantes, observándose significación estadística en el dominio, de menopausia y salud general con una mejoría de $p=0,004$ al final del tratamiento. En el grupo control no existió ningún cambio a los tres meses, siendo la diferencia entre ambos grupos significativa ($p=0,006$) a favor del grupo activo. Las mujeres que tomaron CoQ10 tuvieron mejor estado de salud general al final del tratamiento que en la basal ($p<0,001$) con el cuestionario EUROQOL, aunque estas diferencias no fueron significativas con respecto al grupo control ($p=0,08$). También se apreció significación estadística en el estado de ánimo y de la

piel de las pacientes encuestadas quienes plasmaron su percepción en la escala analógica visual (VAS) siendo el valor de $p=0,005$ y $p<0,005$ respectivamente al final del tratamiento en el grupo que tomaron CoQ10, siendo estas diferencias significativas con respecto el grupo control, que no experimentaron cambios ($p=0,008$ y $p<0,005$, respectivamente)

Conclusion: La CoQ10 es una alternativa que mejora de forma significativa la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas. Además mejora el estado de salud en general, su estado de ánimo y de la piel. Estos datos preliminares deben confirmarse con otros estudios.

Palabras claves: Coenzima Q-10, calidad de vida, estado de salud, estado de ánimo, estado de la piel

INTRODUCCIÓN

La coenzima Q-10 (CoQ10) es un antioxidante natural cuya composición química es 1,4 benzoquinona, la Q se refiere al grupo químico quinona, y el 10 se refiere al número de subunidades del producto químico isoprenilo.

La CoQ10 está presente en todas las células del cuerpo humano, participa principalmente en el transporte de electrones en la cadena respiratoria mitocondrial y en la fosforilación oxidativa para producir trifosfato de adenosina (ATP), es un potente antioxidante endógeno al inhibir la peroxidación lipídica y la oxidación del ADN, así es capaz de fortalecer el sistema antioxidante dentro de la célula, ya sea por eliminación directa de los radicales libres o indirecta por la regeneración de la vitamina E (1-3).

Además la CoQ10, se encarga del transporte de los electrones implicados en la producción de energía, es soluble en lípidos, y va al cerebro, penetrando en las membranas celulares y produciendo lipoperoxidación. La

CORRESPONDENCIA:

Santiago Palacios

Instituto Palacios de salud y medicina
de la mujer Madrid
ipalacios@institutopalacios.com

CoQ10 es un cofactor esencial para la fotofosforilación oxidativa, e incrementa los niveles energéticos cerebrales ejerciendo un efecto neuroprotector (1-3).

Donde mayor concentración de CoQ10 podemos encontrar en el cuerpo es en el corazón, seguido del hígado y los músculos, y donde menos es en el cerebro y pulmones ya que es fácilmente oxidable. La CoQ10 es capaz de potenciar el sistema antioxidante y corregir el equilibrio en un sistema redox (4).

Existen tres estados de oxidación de CoQ10: la ubiquinona (CoQ), que es la forma convencional (oxidada), la ubisemiquinona (CoQH), es la forma parcialmente reducida, y el ubiquinol (CoQH₂), la forma totalmente reducida y activa conocida como la 2^o generación de la CoQ10. Esta última tiene ventajas con relación a las anteriores ya que es más biodisponible y fácilmente utilizable por el organismo pues no necesita pasos reductores (5).

El Ubiquinol es la forma más abundante de CoQ10 en el cuerpo, es uno de los biomarcadores importantes para corregir el estrés oxidativo, resultando en el equilibrio dinámico del cuerpo a nivel de vasos sanguíneos, hígado y otros tejidos.

Cuando nuestro cuerpo pierde el equilibrio redox, se va a producir lipoperoxidación, desnaturalización de proteínas, inactivación de enzimas y fundamentalmente daños en el ADN, jugando aquí el ubiquinol un importante papel protector (4-6).

Con el paso de los años la CoQ10 y por lo tanto el ubiquinol va disminuyendo, pues se produce una persistencia del estrés oxidativo que nos lleva al envejecimiento, este unido al padecimiento de enfermedades crónicas y degenerativas (7-9) hace que nuestra disponibilidad disminuya y los requerimientos óptimos sean mayores.

La CoQ10 genera el 95% de la energía del cuerpo humano en forma de Adenosín Trifosfato (ATP), necesario para mantener el cuerpo con vida, ya que aporta la energía a diversas actividades orgánicas como la transmisión nerviosa, secreción hormonal, circulación, reacciones acopladas, contracción, reparación de tejido y contractibilidad del miocardio, así como síntesis de proteínas, grasas, glucógeno, ácidos nucleicos, calor, etc, ninguna célula puede vivir sin ATP(10-11).

De ahí que la CoQ10 represente un valioso candidato para la prevención del estrés oxidativo y para apoyar la funcionalidad muscular (12,13). Aunque la CoQ10 representa una proporción significativa de la CoQ total su nivel puede aumentar tras la administración de suplementos orales (14-15) debido al incremento de sus requerimientos y su baja síntesis con el paso de los años (7-8).

Existen diversos estudios sobre los posibles beneficios de la CoQ10, planteándose que su suplementación, al minimizar la reducción inducida por el ejercicio y mejorar los niveles de antioxidantes plasmáticos y celulares, ejercería un efecto beneficioso (16). También podría mejorar la respuesta ovárica y la calidad embrionaria en mujeres con disminución de la reserva ovárica (17). Existen además algún estudio donde se señala la CoQ10 puede reducir la mortalidad (18). Por eso se considera a la CoQ10 como un suplemento coadyuvante para la salud en general.

El objetivo de este estudio es evaluar a través de encuestas validadas, el impacto de la CoQ10 sobre la calidad de vida, el estado de salud, el estado de ánimo y de la piel en mujeres postmenopáusicas.

MATERIAL Y MÉTODO

Es un estudio observacional, con grupo control, llevado a cabo entre los meses de diciembre 2017 y marzo del 2018, donde se seleccionaron 40 mujeres con menopausia natural (con más de 12 meses de amenorrea) y de edades entre 45 y 65 años. El estudio ha sido realizado en un solo centro ginecológico en Madrid en condiciones de práctica clínica habitual.

Se diseñó un estudio, con autorización del comité de ética al que corresponde nuestro centro (CEIC) con el objetivo principal de evaluar la calidad de vida en mujeres sanas postmenopáusicas con CoQ10 en comparación con otro grupo que no lo toma, y como objetivo secundario evaluar el estado de salud general, así como el estado de ánimo y el de la piel a los 3 meses.

Para esto se incluyeron 20 mujeres que querían comenzar a tomar CoQ10 y lo continuarían tomando durante tres meses, y otras 20 que no estaban tomando la CoQ10 y no la tomarían en los próximos tres meses.

Los criterios de inclusión fueron mujeres postmenopáusicas sanas, sin padecimientos crónicos ni agudos limitantes, que estén en plena capacidad mental, que no consuman alcohol u otro estimulante y que no hayan participado en ningún estudio en los últimos 3 meses y que manifiesten su disposición a cumplir con el protocolo del estudio y firmen el Consentimiento Informado (CI). Una vez que cumplen los criterios de inclusión, las pacientes realizan las diferentes encuestas establecidas en el protocolo de investigación para completar la visita inicial.

Las encuestas a realizar han sido: la Escala Cervantes Reducida de calidad de vida, que consiste en responder la paciente a 16 ítems sobre cuatro dimensiones principales (Menopausia y Salud, Psicología, Sexualidad y Relaciones de Pareja), con la primera dimensión compuesta por tres subdimensiones (Síntomas Vasomotores, Salud y

Envejecimiento) (19). El cuestionario EUROQOL de autoevaluación que autodefine a través de un punto en dicha escala el estado de salud general de la paciente (20). Por otra parte las pacientes realizaron las escalas analógica visual (VAS) para el estado de ánimo y de la piel.

El estudio ha tenido una duración de tres meses, con dos visitas, la inicial y la visita final a los 90 días. Todas las mujeres rellenaron las encuestas en ambas visitas. 20 pacientes tomaron CoQ10 (Quinol10R de 100% natural), en dosis de 100mg de Ubiquinol al día por vía oral con el desayuno. Son perlas que contienen Ubiquinol Kaneka QH 100mg, junto 12mg de Vitamina C y 0,6 mg de vitamina B1. Otras 20 pacientes no tomaron nada y sirvieron de grupo control.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico descriptivo se calcularon porcentajes, medias y desviaciones típicas (DT). Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante la prueba t-Student para muestras independientes y, para muestras dependientes para estudiar la evolución de las variables. Para contrastar si el cambio entre las medidas de las escalas en el tiempo depende del tipo del brazo de tratamiento se realizaron los análisis ANOVA de dos factores con medidas repetidas en uno de ellos a través del procedimiento Modelo Lineal General (MLG) y estudiar el efecto que sobre las variables dependientes (escalas) ejercen los factores intra-sujeto (tiempo) e intersujeto (brazo de tratamiento) y la interacción de éstos. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 25.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya $p < 0.05$.

RESULTADOS

La muestra final del estudio se constituyó con 37 pacientes, debido a que 3 de las pacientes abandonaron el estudio, dos de ellas fueron pérdida de seguimiento y la tercera refirió que le producía “agitación” el producto alimenticio, consecuencia esta que no podemos relacionar con el estudio.

Las edades de las pacientes oscilaron entre los 45 y 65 años con un promedio de 58,05 años en el grupo activo vs 57,55 años del grupo control, no existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos en ninguno de los parámetros demográficos analizados ni en el Índice de masa Corporal (IMC) ni en la tensión arterial.

A través de la Escala Cervantes Reducida de calidad de vida que explora cuatro dimensiones principales (Menopausia y Salud, Psicología, Sexualidad y Relaciones de Pareja) pudimos demostrar que aquellas pacientes que tomaron la CoQ10 con respecto a quienes no la tomaron experimentaron un cambio positivo en su calidad de vida en general, sin embargo no obtuvimos una diferencia

significativa en la totalidad de la escala, solo en el dominio de menopausia y salud. Con respecto a menopausia y salud las mujeres que tomaron la CoQ10 experimentan mejoría considerable de calambres, hormigueo en manos y pies. Esto se ha mostrado a través de la disminución de los valores (cuanto más bajo, mejor salud) de 1,73 en la basal hasta 0,73 al final del tratamiento, con una significación estadística de $p= 0,004$. Por otra parte en el grupo control no variaron los valores significativamente en ese tiempo, dando como resultado una diferencia significativa entre grupo CoQ10 y control a los tres meses de $p=0,006$ (Figura 1).

Figura 1: Comportamiento de la dimensión Menopausia y salud en la Escala Cervantes Reducida de Calidad de Vida.

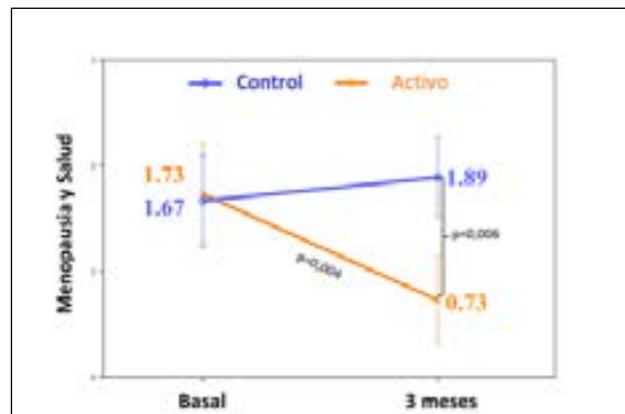
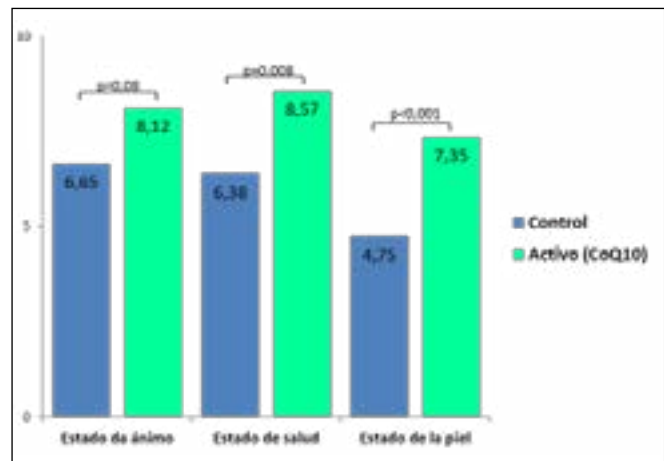


Figura 2: Resultado al final del estudio (3 meses) entre Grupo Control y Grupo Activo (CoQ10)

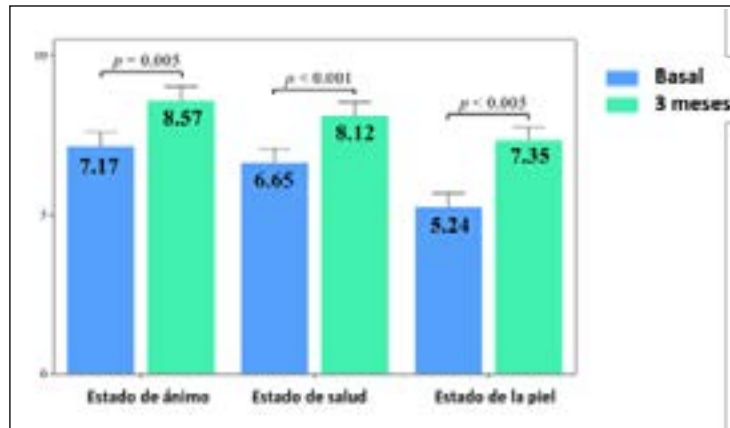


Con respecto al cuestionario EUROQOL de evaluación del estado de salud en general, pudimos apreciar que las pacientes del grupo activo experimentan una mejoría estadísticamente significativa entre la visita inicial y post tratamiento, con un valor de $p<0,001$. No variaron

significativamente los datos en el grupo control, existiendo diferencias aunque no significativa entre el grupo activo y el grupo control de ($p=0,08$) en la visita final (Figura 2,3).

Con relación a las escalas analógicas de estado de ánimo y de la piel se apreció una mejoría en el grupo activo en ambas escalas entre visita basal y a los tres meses de tomar CoQ10, siendo en ambos casos significativo $p=0,005$ y $p<0,005$ respectivamente. No variaron los resultados en el grupo control, por lo existió además una clara significación entre el grupo activo y el control en la visita final siendo el valor de $p=0,008$ en la escala de ánimo y $p<0,001$ en la de piel (Figura 2 y 3).

Figura 3: Relación de las tres escalas visual analógicas sobre estado de ánimo, estado de salud y estado de la piel entre la basal y tras 3 meses de CoQ10



DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio muestran que existen beneficios con la toma de 100 mgr. de Ubiquinol diarios (CoQ10) en la calidad de vida de las mujeres postmenopáusicas, mostrados a través de la escala de calidad de vida Cervantes. Aquellas mujeres que tomaron la CoQ10 refieren una mejoría significativa en el dominio de menopausia y salud. Por otra parte el grupo que toma el Ubiquinol está significativamente mejor al final de los tres meses que el grupo control. Con relación al estado de salud en general de las mujeres que tomaron CoQ10 podemos ver que se aprecia una diferencia estadísticamente significativa entre la visita inicial antes del tratamiento y la final, con un valor de $p<0,001$.

Estos datos coincide con estudios revisados que plantean que el consumo de CoQ10 mejora la calidad de vida, sin embargo la mayoría de estos estudios son en pacientes con fallo cardiaco (21), o infarto de miocardio (22) o con migraña (23). A nuestro entender este es el primer estudio que muestra beneficios sobre la salud en

general en mujeres sanas postmenopáusicas.

Por otra parte respecto el estado de ánimo, hemos visto como se incrementa el valor numérico entre visita basal (7,17) y post 3 meses de toma de Ubiquinol (8,57) con un valor de significación de $p=0,005$, del mismo modo se aprecia significación en la visita final entre el grupo activo y el control ($p=0,008$). Datos positivos ya confirmados en otros estudios sobre el papel del CoQ10 en el estado de ánimo (24,25), sin embargo no específicamente en mujeres menopáusicas.

Otro cambio estadísticamente significativo al final del tratamiento con CoQ10 ($p<0,005$) y con respecto el grupo control ($p=0,001$) ha sido la percepción de las mujeres sobre el estado de su piel. Sobre los beneficios en la piel del CoQ10 hay mucho escrito (26,27), sin embargo volvemos a señalar la falta de datos específicos en mujeres menopáusicas.

Por qué Ubiquinol (CoQ10) puede mejorar la calidad de vida, el ánimo y la piel, en mujeres menopáusicas, se sustenta en la capacidad antioxidante que tiene la CoQ10 de poder neutralizar los radicales libres y poder reducir o incluso ayudar a prevenir algunos de los daños que estos causan (28). Además la CoQ10 juega un papel importante en el aumento y mejoría del sistema inmunológico y el rendimiento físico, pues los tejidos y las células involucradas con la función inmunológica son altamente dependientes de la energía y por lo tanto requieren un suministro adecuado de CoQ10 para su funcionamiento (28-29).

La menopausia es un periodo donde se disminuye el metabolismo pero aumenta la oxidación. Así mismo la pérdida de estrógenos produce una disminución del colágeno, aumentando el envejecimiento de la piel y la aparición de arrugas. La administración de Ubiquinol puede disminuir o frenar la disfunción de la cadena respiratoria, que se debe a la producción insuficiente de compuestos altamente energéticos y que disminuyen la eficiencia de las células (29).

En definitiva creemos que en la menopausia se produce un aumento de la oxidación y de los radicales libres, susceptible de frenarse con la administración de antioxidantes potentes como es el Ubiquinol a dosis de 100mg día.

Debemos señalar que nuestro estudio, aunque tiene un brazo control que nos permite comparar los resultados obtenidos en las pacientes con tratamiento activo en relación con aquellas que no lo recibieron, carece de ser un estudio doble ciego. Por otra parte sería conveniente realizar otros estudios con la CoQ10 que confirmen estos resultados en las mujeres postmenopáusicas sanas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of antioxidant vitamin supplementation in 20,536 high-risk individuals: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 360 (2002), pp. 23-33
2. G. P. Littarru and L. Tiano, "Clinical aspects of coenzyme Q10: an update," *Nutrition*, vol. 26, no. 3, pp. 250–254, 2010.
3. G. Dallner and P. J. Sindelar, "Regulation of ubiquinone metabolism," *Free Radical Biology & Medicine*, vol. 29, no. 3-4, pp. 285–294, 2000.
4. Bentinger M, Brismar K, Dallner G. The antioxidant role of coenzyme Q. *Mitochondrion*. 2007;7:S41
5. D. Alf, M. E. Schmidt, and S. C. Siebrecht, "Ubiquinol supplementation enhances peak power production in trained athletes: a double-blind, placebo controlled study," *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, vol. 10, no. 1, p. 24, 2013.
6. H. P. Indo, M. Davidson, H. C. Yen et al., "Evidence of ROS generation by mitochondria in cells with impaired electron transport chain and mitochondrial DNA damage," *Mitochondrion*, vol. 7, no. 1-2, pp. 106–118, 2007
7. D. Y. Seo, S. R. Lee, N. Kim, K. S. Ko, B. D. Rhee, and J. Han, "Age-related changes in skeletal muscle mitochondria: the role of exercise," *Integrative Medicine Research*, vol. 5, no. 3, pp. 182–186, 2016.
8. G. P. Littarru, M. Battino, and K. Folkers, "Clinical aspects of coenzyme Q: improvement of cellular bioenergetics or antioxidant perfection?" in *Handbook of Antioxidants*, E. Cadenas and L. Packer, Eds., pp. 203–239, Marcel Decker, New York, NY, USA, 1996.
9. A. Rötig, E. L. Appelkvist, V. Geromel et al., "Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q10 deficiency," *Lancet*, vol. 356, no. 9227, pp. 391–395, 2000.
10. K. R. Short, M. L. Bigelow, J. Kahl et al., "Decline in skeletal muscle mitochondrial function with aging in humans," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 102, no. 15, pp. 5618–5623, 2005.
11. O. E. Rooyackers, D. B. Adey, P. A. Ades, and K. S. Nair, "Effect of age on in vivo rates of mitochondrial protein synthesis in human skeletal muscle," *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 93, no. 26, pp. 15364–15369, 1996.
12. G. Tian, J. Sawashita, H. Kubo et al., "Ubiquinol-10 supplementation activates mitochondria functions to decelerate senescence in senescence-accelerated mice," *Antioxidants & Redox Signaling*, vol. 20, no. 16, pp. 2606–2620, 2014.
13. A. Lass, S. Agarwal, and R. S. Sohal, "Mitochondrial ubiquinone homologues, superoxide radical generation, and longevity in different mammalian species," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 272, no. 31, pp. 19199–19204, 1997.
14. S. Kamzalov, N. Sumien, M. J. Forster, and R. S. Sohal, "Coenzyme Q intake elevates the mitochondrial and tissue levels of Coenzyme Q and alpha-tocopherol in young mice," *The Journal of Nutrition*, vol. 133, no. 10, pp. 3175–3180, 2003.
15. M. Kitano, D. Watanabe, S. Oda et al., "Subchronic oral toxicity of ubiquinol in rats and dogs," *International Journal of Toxicology*, vol. 27, no. 2, pp. 189–215, 2008.
16. Orlando P, Silvestri S, Galeazzi R, Antonicelli R, Marcheggiani F, Cirilli I, Bacchetti T, Tiano L. Effect of ubiquinol supplementation on biochemical and oxidative stress indexes after intense exercise in young athletes. *Redox Rep*. 2018 Dec;23(1):136-145. doi: 10.1080/13510002.2018.
17. Yangying Xu, Victoria Nisenblat, Cuiling Lu, Rong Li, Jie Qiao, Xiumei Zhen, corresponding and Shuyu Wang corresponding. Pretreatment with coenzyme Q10 improves ovarian response and embryo quality in low-prognosis young women with decreased ovarian reserve: a randomized controlled trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018; 16: 29.
18. Lei L, Liu Y. Efficacy of coenzyme Q10 in patients with cardiac failure: a meta-analysis of clinical trials. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Jul 24;17(1):196
19. Coronado PJ, Borrego RS, Palacios S, Ruiz MA, Rejas J. Structural validity of a 16-item abridged version of the Cervantes Health-Related Quality of Life scale for menopause: the Cervantes Short-Form Scale. *Menopause*. 2015 Mar;22(3):325-36.
20. Brooks R. with the EuroQol Group: the current state of play. *Health Policy*. 1996;37:53-72.
21. Dragan S, Buleu F, Christodorescu R, Cobzariu F, Iurciuc S, Velimirovici D, Xiao J, Luca CT. Benefits of multiple micronutrient supplementation in heart failure: A comprehensive review. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2018 Dec 3:1-17
22. Sharifi MH, Eftekhari MH, Ostovan MA, Rezaianazadeh A. Effects of a therapeutic lifestyle change diet and supplementation with Q10 plus L-carnitine on quality of life in patients with myocardial infarction: A randomized clinical trial. *J Cardiovasc Thorac Res*. 2017;9(1):21-28
23. Guilbot A, Bangratz M, Ait Abdellah S, Lucas C. A combination of coenzyme Q10, feverfew and magnesium for migraine prophylaxis: a prospective observational study. *BMC Complement Altern Med*. 2017 Aug 30;17(1):433.
24. Žmitek K, Pogačnik T, Mervic L, Žmitek J, Pravst I. The effect of dietary intake of coenzyme Q10 on skin parameters and condition: Results of a randomised, placebo-controlled, double-blind study. *Biofactors*. 2017 Jan 2;43(1):132-140
25. Siwek M, Sowa-Kućma M, Dudek D, Styczeń K, Szewczyk B, Kotarska K, Misztak P, Pilc A, Wolak M, Nowak G. Oxidative stress markers in affective disorders. *Pharmacol Rep*. 2013;65(6):1558-71.
26. El-Leithy ES, Makky AM, Khattab AM, Hussein DG. Optimization of nutraceutical coenzyme Q10 nanoemulsion with improved skin permeability and anti-wrinkle efficiency. *Drug Dev Ind Pharm*. 2018 Feb;44(2):316-328.
27. Nayak K, Katiyar SS, Kushwah V, Jain S. Coenzyme Q10 and retinaldehyde co-loaded nanostructured lipid carriers for efficacy evaluation in wrinkles. *J Drug Target*. 2018 Apr;26(4):333-344
28. Rajiv Saini. Coenzyme Q10: The essential nutrient. *J Pharm Bioallied Sci*. 2011 Jul-Sep; 3(3): 466–467
29. Battino M, Ferreiro MS, Bomparde S, Leone L, Mosca F, Bullon P. Elevated hydroperoxide levels and antioxidant patterns in Papillon-Lefevre syndrome. *J Periodontol*. 2001;72:1760–6

AMPLÍE SU FORMACIÓN en menopausia y acredítela



ACREDITACIÓN UNIVERSITARIA

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

Avalado por



100% ONLINE

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



PROGRAMA MULTIDISCIPLINAR

Orientado a la
práctica clínica
Actualización
permanente de
contenidos



1 AÑO 1500 HORAS

Panel **internacional**
de profesores
en ejercicio

Tutoría de
apoyo online



Conózcenos:

Visite el campus virtual

Todo lo que necesita para ponerse al día en menopausia
Dirigido a médicos y especialistas en salud de la mujer

Precios especiales para
Médicos Residentes

Financiación sin
intereses en un año

Convocatoria de
becas parciales

info@unimastercym.org

Solicite información
AQUÍ



Artículo Original

Curvas percentilares del peso al nacimiento por edad gestacional para la población de Getafe (Madrid)

Weight for gestational age curves for the population of Getafe in Madrid (Spain)

Sánchez García R., Meabe Alonso, A. Del Barrio Fernández, P. Ballesteros Benito E., Huertas Fernández M.A

Hospital Universitario de Getafe

RESUMEN

La evaluación del desarrollo fetal y del peso fetal mediante ultrasonografía es determinante para valorar bienestar fetal a lo largo del embarazo ya que permite una buena atención prenatal además de facilitar la interpretación correcta de crecimiento fetal para ayudar en la toma de decisiones de gestión obstétrica.

Este estudio tiene como objetivo es elaborar unas tablas de peso en función de la edad gestacional en nuestra población que sean utilizadas como referencia para detectar durante el embarazo los fetos pequeños y grandes para la edad gestacional con el fin de tomar las decisiones más adecuadas en estos casos.

Se realiza estudio retrospectivo observacional con seguimiento lineal de 15.977 gestantes de bajo riesgo en el área del Hospital Universitario de Getafe ocurridos en nuestra población entre los años 2007 y 2017.

Palabras clave: Peso, edad gestacional, percentil

ABSTRACT

The assessment of fetal development and fetal weight by ultrasound is nowadays crucial to asses fetal well-

being throughout pregnancy. This allows a good prenatal care as well as a correct interpretation of fetal growth.

This research develops centile curves for weight by gestational age concerning to the population of Getafe (Madrid) that can help us to detect small and large fetuses during pregnancy.

In order to process data, we used Excel program to produce centile curves. The sample was of 15.977 childbirths between 2007 and 2017.

In the future, these curves will make possible a better assessment of intrauterine development

Key words: Weight, childbirths, centiles.

INTRODUCCIÓN

La evaluación del peso fetal mediante ultrasonografía es una de las maneras por la cual evaluamos el bienestar fetal a lo largo del embarazo. No sólo es vital en el manejo del embarazo, sino que influye de manera decisiva a la hora de decidir la finalización del embarazo[1]. Se realiza de manera universal a todas las gestantes en los tres trimestres del embarazo.

El peso al nacer de un recién nacido es el factor que más influye en la supervivencia[2].

Tanto los fetos pequeños para la edad gestacional como los grandes están asociados con un mayor riesgo de complicaciones perinatales. Con el fin de intentar limitar las potenciales complicaciones asociadas con el nacimiento es necesario realizar una estimación precisa del peso fetal antes de tomar la decisión de finalizar una gestación [3]. Los dos métodos principales para predecir el peso al nacer en la obstetricia actual son los métodos clínicos y ultrasonográficos [4,5].

CORRESPONDENCIA:

Sánchez García R

Avenida de los claveles nº 68. 28220.

Majadahonda. Madrid

rosanchez2@hotmail.com

Se está prestando cada vez más atención a la precisión de usar varias medidas de ultrasonido en la estimación peso fetal. Los ecógrafos actuales integran software que, mediante la medida de diferentes estructuras fetales con cortes anatómicos específicos, nos ofrecen el cálculo del peso fetal estimado.

La fórmula más utilizada es la de Hadlock y cols (1985), y utiliza como parámetros DBP, CC, CA y LF. Fue elaborada para población norteamericana. [6].

La estimación por ultrasonido del peso fetal, tiene una precisión moderada; se estima que la discrepancia entre lo real y lo estimado va ± 6 al 15% dependiendo de los parámetros medidos y la ecuación utilizada para la estimación [7]. Aunque algunos investigadores consideran las estimaciones ecográficas son superiores a las estimaciones clínicas, otros en la comparación de ambas técnicas concurrentemente concluyeron que confieren un nivel similar de precisión [8,9].

Son múltiples los informes que hablan de la necesidad de utilizar tablas gestacionales con pesos de poblaciones propias así como de ajustar de manera fehaciente la edad gestacional mediante la medición de la longitud céfalo raquis en el primer trimestre.

También son múltiples los autores que establecen la necesidad de elaborar curvas de crecimiento customizadas o personalizadas, teniendo en cuenta variables como el sexo, la paridad, el IMC materno, etc.

El objetivo de este estudio es elaborar unas tablas de peso en función de la edad gestacional en nuestra población que sean utilizadas como referencia para detectar durante el embarazo los fetos pequeños y grandes para la edad gestacional con el fin de tomar las decisiones más adecuadas en estos casos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza estudio retrospectivo observacional con seguimiento lineal de 15.977 gestantes de bajo riesgo en el área del Hospital Universitario de Getafe ocurridos en nuestra población entre los años 2007 y 2017.

Se incluyen pacientes con gestaciones únicas y feto y vivo. Sin historia de enfermedades crónicas ni tratamientos a largo plazo.

Se excluyen a los fetos con enfermedades congénitas o malformaciones así como las gestaciones múltiples. También se excluyen aquellas gestaciones sin ecografía del primer trimestre.

Se ajusta la edad gestacional según la FUM (fecha de última menstruación) y el la longitud cefalo-raquis (CRL) propias (datos no publicados).

Se toman las medidas del peso del recién nacido

inmediatamente después de nacer hasta 2014 y después del periodo de contacto piel con piel (cuando no hubo contraindicación) de 2014 a 2017

Se recogen pesos al nacimiento de todos los recién nacidos entre 2007 y 2017 según edad gestacional un total de 15.977 en pacientes.

El percentil es una medida de posición usada en estadística que indica, una vez ordenados los datos de menor a mayor, el valor de la variable por debajo del cual se encuentra un porcentaje dado de observaciones en un grupo de observaciones en las diferentes semanas de gestación. 12

Hemos elaborado una base de datos en Excel 2017 con los pesos en las diferentes semanas de gestación ajustadas y hemos establecido los diferentes percentiles (p3 a p97) entre las 24 y 41 semanas.

También hemos establecido estas tablas percentilares en función del sexo.

RESULTADOS

La figura 1 muestra una distribución del número de pacientes según la edad gestacional. En ella se visualiza la dispersión existente según la edad gestacional, siendo mayor el número en edades gestacionales de 37-41 semanas (gestaciones a término).

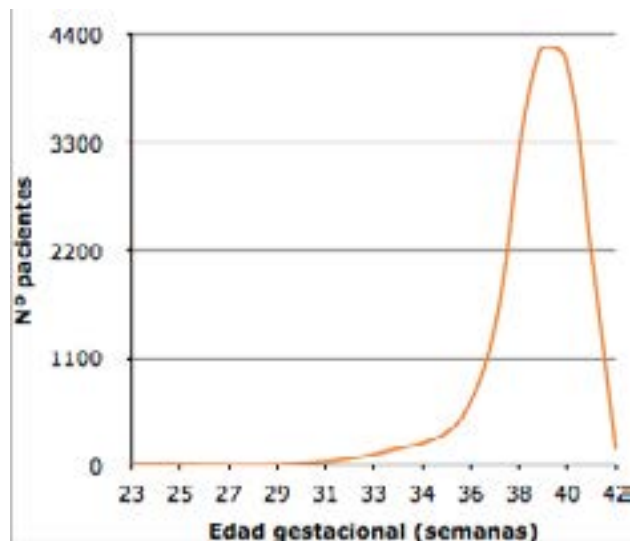
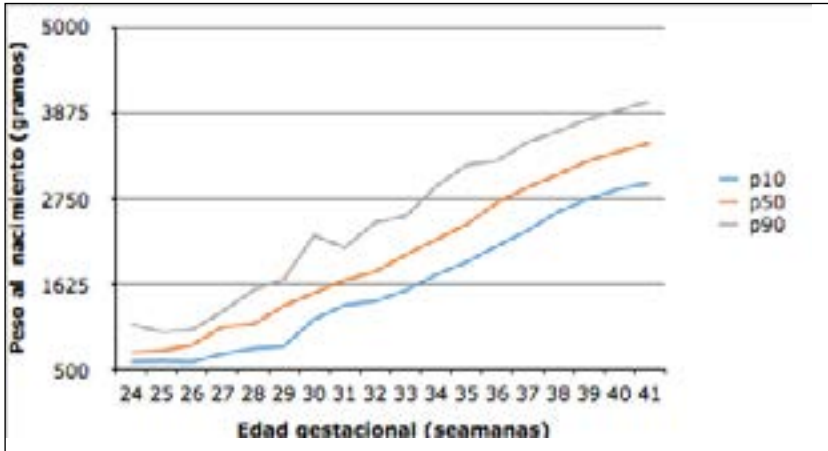


FIGURA 1. Distribución de número de pacientes según edad gestacional en semanas

En la figura 2 muestra la gráfica percentilar de los recién nacidos entre las semanas 24 y 41 sin diferenciar por sexos.

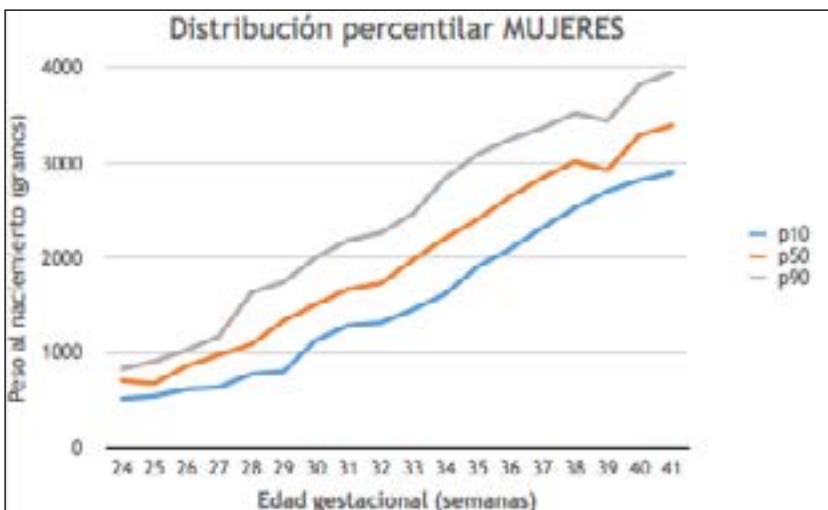
En las figuras 3 y 4 respectivamente muestran las graficas percentilares de los recién nacidos entre las semanas 24 y 41 diferenciando en sexo femenino y masculino.

Así mismo se adjuntas los valores percentilares del peso para cada edad gestacional para ambos sexos. (Tabla1) y diferenciando por ambos sexos (Tabla 2 y 3 respectivamente).



Representación percentilar para los recién nacidos de ambos sexos. Partos de madres de gestaciones únicas. Peso al nacimiento (eje Y) frente a las semanas gestacionales (eje X)

FIGURA 2. Distribución percentilar p10,p50 y p90 de pesos al nacimiento según edad gestacional.



Representación percentilar para los recién nacidos de sexo femenino. Partos de madres de gestaciones únicas. Peso al nacimiento (eje Y) frente a las semanas gestacionales (eje X)

FIGURA 3. Distribución percentilar p10,p50 y p90 de pesos al nacimiento según edad gestacional en mujeres.

DISCUSIÓN

Existen diferencias significativas en el crecimiento fetal entre distintos países que posteriormente se han confirmado en el peso al nacimiento. Este estudio refleja por tanto el peso al nacimiento según edad gestacional dividido por sexos.

El principal objetivo de este estudio fue que tras años de experiencia objetivamos una discrepancia entre los valores establecidos de peso según edad gestacional por la OMS y nuestros resultados.

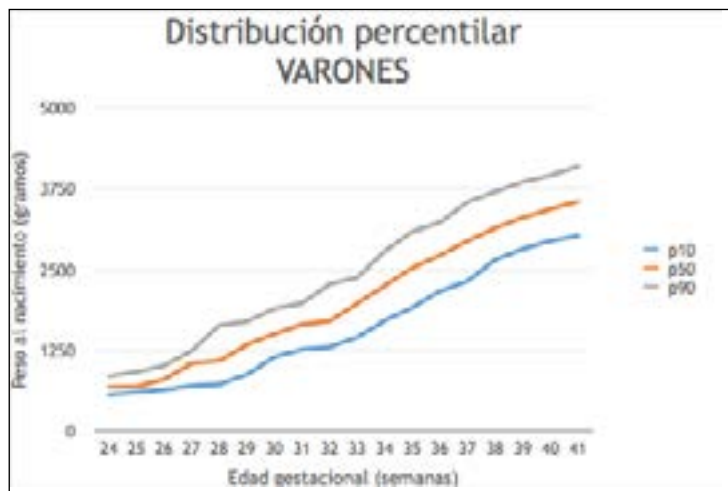
Creemos por tanto necesario establecer unos nuevos “standards” que se ajusten a nuestra población (H. Universitario de Getafe) al tiempo que personalizamos estas mismas tablas percentilares por sexo.

Esto nos va a permitir diagnosticar con más precisión a los fetos con trastornos del crecimiento (pequeños o grandes para la edad gestacional) y aplicar de manera más pertinente medidas adecuadas de control o de finalización de la gestación.

La fortaleza de este estudio son las siguientes: a) no hemos encontrado tablas percentilares similares recientes; b) la edad gestacional de nuestras embarazadas ha sido ajustada con ecografía del primer trimestre en todos los casos y c) hemos personalizado los percentiles en función del sexo fetal.

Este estudio presenta, sin embargo, algunas limitaciones; la principal es que existe un tamaño poblacional pequeño para los pesos fetales en edades gestacionales tempranas (24 a 29 semanas) con escasa representatividad de los nacimientos.

Debido al tamaño de la n en estos casos no es posible calcular percentiles extremos. A su vez valores extremos pueden desviar los percentiles.



Representación percentilar para los recién nacidos de sexo masculino. Partos de madres de gestaciones únicas. Peso al nacimiento (eje Y) frente a las semanas gestacionales (eje X)

FIGURA 4. Distribución percentilar p10,p50 y p90 de pesos al nacimiento según edad gestacional en varones.

A pesar de lo anteriormente expuesto, las curvas de nacimiento por edad gestacional ofrecidas en este trabajo son una buena aproximación para los recién nacidos en Getafe (Madrid) entre las semanas gestacionales de 24 a 41.

Todo esto constituye una buena herramienta para el manejo obstétrico y valoración del crecimiento fetal.

BIBLIOGRAFIA

1. E. O. Ugwu, P. C. Udealor, C. C. Dim et al., "Accuracy of clinical and ultrasound estimation of fetal weight in predicting actual birth weight in Enugu, Southeastern Nigeria," Nigerian Journal of Clinical Practice, vol. 17, no. 3, pp. 270–275, 2014.
2. J. Bajracharya, N. S. Shrestha, and C. Karki, "Accuracy of prediction of birth weight by fetal ultrasound," Kathmandu University Medical Journal, vol. 10, no. 38, pp. 74–76, 2012.
3. A. Kehinde, O. F. Njokanma, and D. M. Olanrewaju, "Parental socioeconomic status and birth weight distribution of Nigerian term newborn babies," Nigerian Journal of Paediatrics, vol. 40, no. 3, pp. 299–302, 2013.
4. C. Westerway, "Estimating fetal weight for best clinical outcome," Australian Journal of Ultrasound in Medicine, vol. 15, no. 1, pp. 13–17, 2012.
5. T. Ashrafganjooei, T. Naderi, B. Eshrati, and N. Babapoor, "Accuracy of ultrasound, clinical and maternal

Tabla 1. Tabla de distribución de pesos al nacimiento en percentiles

General	p3	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p97
24			596	647	714	812	1092		
25			606	670	738	912	985	1068	
26		407	594	705	812	945	1015		
27		659	699	897	1055	1200	1258		
28	632	677	766	952	1090	1310	1538	1679	
29	736	776	795	1096	1332	1485	1679	1750	1868
30	1044	1081	1157	1338	1502	1812	2255	2322	2614
31	1075	1175	1343	1495	1670	1900	2095	2416	2900
32	1116	1218	1394	1593	1780	2100	2426	2586	3086
33	1358	1434	1532	1780	2000	2270	2508	2814	3189
34	1427	1507	1740	1920	2200	2600	2906	3202	3465
35	1665	1758	1908	2145	2400	2710	3184	3422	3565
36	1743	1947	2117	2390	2690	2942	3242	3522	3643
37	2090	2189	2320	2530	2892	3190	3485	3660	3800
38	2350	2430	2570	2800	3060	3330	3627	3800	3943
39	2500	2620	2740	2980	3240	3520	3788	3950	4075
40	2660	2750	2870	3100	3360	3630	3900	4060	4190
41	2731	2810	2950	3190	3470	3750	4020	4197	4309

Tabla 2. Tabla Distribución de pesos al nacimiento en percentiles de mujeres

MUJERES	p3	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p97
24				600	728	790			
25			500	634	690	914	935		
26			462	570	760	929	1050		
27				574	825	1135			
28			582	768	1069	1358	2150		
29		605	749	1005	1360	1550	1693	1750	
30	812	970	1154	1280	1580	1750	1942	2295	2589
31		1016	1147	1480	1660	1970	2251	2794	
32		1085	1198	1564	1705	1955	2486	2956	
33	1265	1329	1472	1643	1905	2138	2746	3105	3398
34	1346	1419	1616	1866	2205	2638	3096	3365	3485
35	1613	1761	1906	2113	2400	2708	3140	3327	3634
36	1725	1935	2090	2320	2640	2900	3245	3550	3723
37	2090	2180	2314	2550	2840	3100	3366	3653	3750
38	2302	2383	2520	2762	3010	3288	3515	3686	3829
39	2480	2575	2600	2810	2920	3370	3680	3780	3990
40	2619	2710	2814	3030	3290	3550	3820	3980	4101
41	2680	2780	2890	3103	3390	3650	3950	4044	4161

Tabla 3. Tabla Distribución de pesos al nacimiento en percentiles de varones

Varones	p3	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p97
24				648	700	813			
25			595	672	72	894	1040		
26			616	778	780	953	1126		
27			653	895	1050	1150	1336		
28		724	869	980	1160	1305	1760	2119	
29		784	900	1100	1320	1475	1864	2390	
30		826	1029	1336	1468	1624	1924	2735	
31	1054	1001	1179	1495	1715	1860	2150	2914	3323
32	1135	1165	1246	1530	1808	2103	2381	3171	3460
33	1296	1321	1457	1790	2090	2330	2744	3236	3599
34	1422	1474	1713	1925	2250	2524	2985	3396	3684
35	1682	1806	1914	2210	2525	2870	3208	3528	3828
36	1780	1965	2168	2460	2720	2980	3408	3848	3960
37	2004	2190	2320	2630	2940	3300	3540	3940	4050
38	2420	2496	2650	2890	3138	3420	3700	4002	4180
39	2570	2690	2817	3040	3300	3600	3850	4082	4243
40	2690	2806	2940	3160	3430	3690	3950	4134	4440
41	2780	2870	3020	3270	3550	3729	4084	4287	4600

- estimates of birth weight in term women,” *Eastern Mediterranean Health Journal*, vol. 16, no. 3, pp. 313–317, 2010.
6. N. J. Dudley, “A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight,” *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*, vol. 25, no. 1, pp. 80–89, 2005.
 7. Prechapanich and W. Thitadilok, “Comparison of the accuracy of fetal weight estimation using clinical and sonographic methods,” *Journal of the Medical Association of Thailand*, vol. 87, pp. 51–57, 2004.
 8. A. Colman, D. Maharaj, J. Hutton, and J. Tuohy, “Reliability of ultrasound estimation of fetal weight in term singleton pregnancies,” *New Zealand Medical Journal*, vol. 119, pp. 124–128, 2006.
 9. N. Sharma, K. J. Srinivasan, M. B. Sagayaraj, and D. V. Lal, “Fetal weight estimation methods—clinical, sonographic and MRI imaging,” *International Journal of Scientific and Research Publications*, vol. 4, no. 1, pp. 2250–3153, 2014

Artículo Original

Estudio clínico abierto, con grupo control, para explorar la eficacia de un gel vaginal no hormonal con ingredientes fitoterápicos en la reparación de la mucosa cérvico-vaginal en pacientes con citología inflamatoria

Open clinical study, with control group, to explore the efficacy of a non-hormonal vaginal gel with herbal ingredients in the repair of the cervical-vaginal mucosa in patients with inflammatory cytology

Palacios, S; Lilue, M; Barahona, S y Ramírez, M

Instituto Palacios de salud y medicina de la mujer. Madrid. España

RESUMEN

Objetivo: Evaluar el grado de reparación de la mucosa cérvico-vaginal de un gel vaginal no hormonal con ingredientes fitoterápicos (Palomacare®), en mujeres con vaginitis inespecíficas.

Métodos: Estudio piloto, observacional, prospectivo, abierto, con grupo control. Se incluyeron mujeres entre 18 y 45 años con vaginitis inespecíficas asintomáticas tratadas con una cánula vaginal de Palomacare® al día durante 7 días y luego dos veces por semana, hasta finalizar 12 semanas. El brazo control se mantuvo sin tratamiento según práctica clínica habitual. El grado de reparación se evaluó mediante el resultado de la citología vaginal y mediante colposcopia en la que se midió la epitelización cervical utilizando un sistema de puntuación tipo Likert (de 5: sin ectopia a 1: ectopia grave y sangrado).

Resultados: Se evaluaron un total de 61 pacientes (32 en el grupo tratamiento y 29 en el grupo control). La desaparición de la vaginitis por citología vaginal tras 12 semanas de tratamiento se observó en 21 pacientes (65,6%) del grupo Palomacare® vs 12 (41,4%) en el grupo control. En 28 de 32 mujeres, se observó un efecto positivo de la

epitelización de la mucosa cervical, con una puntuación media final vs basal de 4,37 vs 2,96 ($P < 0,0001$). En el grupo control se observó una mejoría en 14 de 29 pacientes, con una mínima mejora de la puntuación final de 3,78 en comparación con 3,01 de la basal.

Conclusiones: El gel vaginal Palomacare® muestra una clara tendencia a la reparación de la mucosa cérvico-vaginal de mujeres con vaginitis inespecíficas que debe ser corroborada en un estudio más amplio.

Palabras clave: vaginitis inespecífica, epitelización cérvico-vaginal, gel vaginal, Coriolus versicolor, salud vaginal.

INTRODUCCIÓN

El tracto genital femenino humano contiene todos los elementos esenciales para protegerse y recuperarse de las agresiones que puede sufrir, defendiéndose y eliminando infecciones y reepitelizando lesiones, manteniendo de esta manera la salud vaginal (1).

En la prevención de las infecciones genitourinarias el ecosistema vaginal juega un papel muy importante. Un saludable ecosistema vaginal depende de una microbiota normal, formada principalmente por lactobacillus, siendo importante el tipo y cantidad de los mismos (2), de una buena maduración del epitelio vaginal estrógeno-dependiente (3) y, finalmente de una inmunidad local intacta [4].

El estado de la microbiota vaginal afecta significativamente a la salud general del huésped, actuando como una barrera biológica a los agentes infecciosos [5]. Por otra parte, también son esenciales para el mantenimiento de la salud vaginal, la hidratación

CORRESPONDENCIA:

Santiago Palacios

Instituto Palacios de salud y medicina
de la mujer Madrid
ipalacios@institutopalacios.com

de los tejidos vaginales, el pH, la temperatura y las características del moco cervical, ya que estos factores son importantes para las actividades locales del sistema inmune innato y mediado por células epiteliales de la vagina [6,7].

La alteración de la microbiota vaginal puede por lo tanto desestabilizar los mecanismos de defensa vaginales y facilitar las infecciones. Desde que en 1942 el Dr. Papanicolaou describe la realización de la citología vaginal (8), se han venido diagnosticando diferentes infecciones vaginales, entre las que se encuentran las vaginitis inespecíficas (9). En la actualidad, se considera que la gran mayoría de lo que denominamos “vaginitis inespecíficas” son en realidad alteraciones de la microbiota vaginal normal en las que, a diferencia de las vaginosis, se produce la proliferación anormal de otras bacterias (10)

La ectopia del cérvix es la presencia de epitelio cilíndrico en el exocervix; una verdadera salida o desplazamiento del mismo más allá del orificio externo cervical. Tiene dos causas fundamentales: el coito y el parto, las cuales condicionan o predisponen al traumatismo y a la inflamación. Cualquiera que sea el factor causal, el resultado es el contacto del epitelio endocervical con el medio ácido vaginal y con los elementos bacterianos de la microbiota vaginal. Ello produce una hiperproducción mucígena por parte del epitelio ectópico, lo que explica el moco abundante y viscoso que recubre las ectopias. Además, puede sobrevenir una invasión bacteriana con inflamación del tejido ectópico (10). Las características de la ectopia pueden observarse con la colposcopia. Espontáneamente se puede producir una regeneración, la metaplasia, la cual posee una característica imagen colposcópica e histológica (11,12).

En la práctica clínica habitual ni la vaginitis inespecífica, ni la ectopia de cérvix son tratadas (13). Sin embargo, en muchas ocasiones la paciente presenta sangrado vaginal anormal entre menstruaciones o después de la actividad sexual y flujo vaginal persistente que puede causar dispareunia. Por ello, hay autores que piensan que deberían tratarse, ya que disminuiría el riesgo de favorecer infecciones posteriores y mejorarían la salud vaginal (9,10).

Recientemente, ha sido aprobado en España un gel vaginal no hormonal que actúa mejorando y acelerando la reparación de la mucosa cérvico-vaginal lesionada. Es un producto sanitario cuyos componentes son: ácido hialurónico, β -glucanos y Centella asiática encapsulados en niosomas, alfa-glucano oligosacárido (prebiótico), Coriolus versicolor, Azadirachta indica (también conocido como Neem) y Aloe vera. La encapsulación en niosomas permite una mayor penetración de los

componentes, que han demostrado hidratar, reparar, tener efecto antiinflamatorio y preservar el equilibrio de la microbiota vaginal [14].

El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de este gel vaginal sobre el grado de reparación y reepitelización de la mucosa cérvico-vaginal en mujeres con vaginitis inespecíficas asintomáticas.

MÉTODOS

Diseño y pacientes

Estudio piloto, prospectivo, abierto con grupo control, que se ha realizado en un solo centro ginecológico en Madrid en condiciones de práctica clínica habitual.

Se incluyeron un total de 64 pacientes asintomáticas entre 18 y 45 años, que acudieron a una visita ginecológica de rutina, con una citología vaginal (Papanicolaou) indicativa de vaginitis inespecífica. Las pacientes debían presentar integridad de la mucosa vaginal (sin lesiones ni sangrado), aceptar la participación en el estudio, tener relaciones sexuales al menos una vez al mes y no tener deseo de embarazo en los próximos 3 meses.

Los criterios de exclusión fueron: embarazo conocido o sospecha de embarazo, no haber transcurrido 3 meses desde un parto o aborto, lactancia, hemorragia genital anormal no diagnosticada o presencia de lesión vaginal, sintomatología de infección vaginal o signos de otra infección genital, VPH positivo, alergia o hipersensibilidad a los componentes del tratamiento del estudio, trastorno psiquiátrico grave, uso de cualquier otro fármaco o dispositivo experimental durante los 30 días previos a la selección y cualquier enfermedad que a criterio del investigador impidiera a la paciente realizar el estudio.

Criterios de valoración

El criterio principal de valoración fue el resultado de la citología vaginal a las 12 semanas. La citología se clasificó según el Sistema de Bethesda (15) y los resultados fueron categorizados como normales, inflamación, cervical neoplasia intraepitelial grado 1, 2 o 3, adenocarcinoma in situ y carcinoma invasivo. El diagnóstico de infección inespecífica se basó en la ausencia de células clue, trofozoítos y levadura o hifas de hongos y la presencia de inflamación en los frotis con, por lo menos, 30 células inflamatorias / campo de alta potencia. Como criterio secundario se evaluó la reepitelización del cérvix antes y a las 12 semanas por colposcopia.

Los resultados del examen colposcópico fueron clasificados según la terminología de la IFPC (16) y el grado de reepitelización fue calificado por el investigador mediante una escala tipo Likert descrita ya por el autor en otra publicación (14) (1: ectopia y sangrado severos,

2: ectopia grave (> 50% de orificio externo), 3: ectopia moderada (25-50% del orificio externo), 4: ectopia leve (<25% del orificio externo) y 5: no ectopia)

Las pacientes con lesiones sospechosas en colposcopia fueron sometidas a una biopsia cervical de estas áreas anormales y excluidas del estudio.

Por último, se evaluó la seguridad y tolerabilidad del gel Palomacare®, mediante el registro de la incidencia, naturaleza y gravedad de los efectos adversos acontecidos durante el estudio.

Procedimientos del estudio

El estudio fue realizado de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki. Las mujeres que aceptaron participar mediante consentimiento oral informado y que cumplieron los criterios de inclusión fueron instruidas sobre el uso correcto del gel vaginal (Palomacare®, Procure Health, Castelldefels, Barcelona, España) de acuerdo con la información del fabricante, contenida en el folleto de instrucciones de uso del producto. Palomacare® es un producto sanitario con los siguientes ingredientes: ácido hialurónico, β-glucanos y Centella asiática encapsulados en niosomas, alfa-glucano oligosacárido (prebiótico), extracto de Coriolus versicolor, Azadirachta indica (Neem) y Aloe vera.

De forma no aleatorizada (según la aceptación de llevar a cabo el tratamiento) las pacientes se distribuyeron en un brazo de tratamiento con una cánula vaginal de Palomacare® al día durante 7 días y posteriormente dos veces a la semana hasta finalizar las 12 semanas. Las pacientes del brazo control se mantuvieron sin tratamiento, según práctica clínica habitual. No hubo restricciones con respecto a la actividad sexual, incluida el uso de preservativos. El uso de duchas o desodorantes vaginales no estaba permitido. El gel vaginal necesario para el estudio se suministró sin coste a todas las mujeres participantes.

Las participantes fueron visitadas al inicio del estudio (visita 1, inclusión en el estudio) y después de 12 semanas de tratamiento (visita 2). En ambas visitas se recogieron los resultados de la citología vaginal y se evaluó el grado de epitelización cervical por colposcopia. Además, en la visita 2, se registraron los potenciales efectos adversos.

Estadística

Las variables se expresan como números y porcentajes, y variables cuantitativas como media y desviación estándar (DE). La prueba de rango con signo de Wilcoxon fue utilizada para comparación de muestras pareadas de datos continuos. Datos fueron analizados con el análisis de potencia y el tamaño de la muestra programa de software, versión 2011.

RESULTADOS

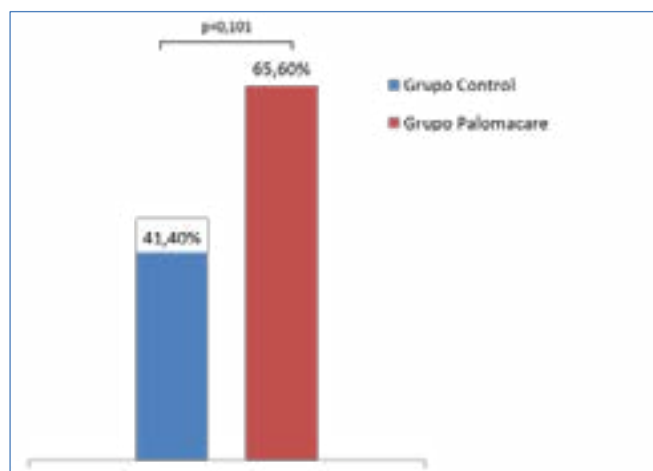
Se reclutaron un total de 64 pacientes (32 pacientes por grupo). Los grupos fueron homogéneos tal y como se observa en la tabla 1. Las 32 pacientes del grupo con tratamiento y 29 del grupo control finalizaron el estudio de forma completa a las 12 semanas (una paciente fue retirada por cambio de domicilio y las otras dos se retiraron de forma voluntaria).

A las 12 semanas, 21 de las 32 pacientes (65,6%) del grupo con tratamiento tuvieron una citología vaginal completamente normal, en 11 pacientes (34,6 %) persistió la vaginitis inespecífica. En cuanto al grupo control, 12 de

Tabla 1 – Datos demográficos

	Grupo Palomacare (32)	Grupo Control (29)	S.E
Edad	36,4	37,2	NS
Paridad			
Nulipara	14 (43,7%)	13 (44,8%)	NS
Multipara	18 (56,3%)	16 (55,2%)	NS
Pareja fija			
Sí	27 (84,4%)	23 (79,3%)	NS
No	5 (15,6%)	6 (20,7%)	NS
Fumadora			
Sí	6 (18,7%)	7 (24,1%)	NS
No	26 (81,2%)	22 (75,9%)	NS

Fig. 1 - Normalización de la citología vaginal a las 12 semanas



las 29 mujeres (41,4%) normalizaron la citología a las 12 semanas y en 17 de ellas (58,6 %) persistió la vaginitis inespecífica. Las diferencias en la normalización de la citología vaginal a las 12 semanas marcaron una tendencia

Fig. 2 - Mejoría del valor colposcópico de epitelización

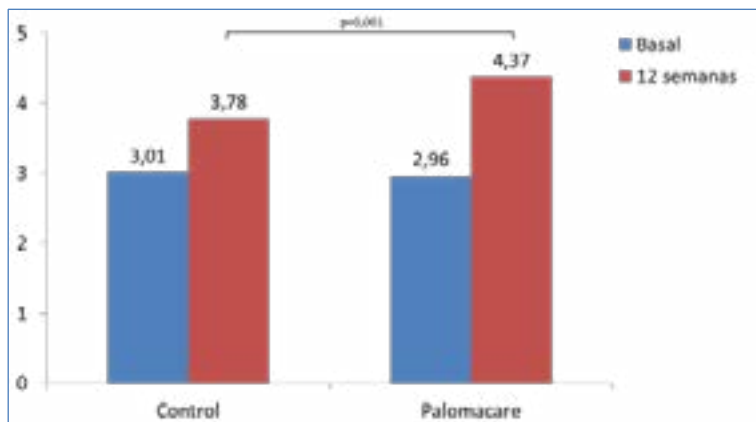
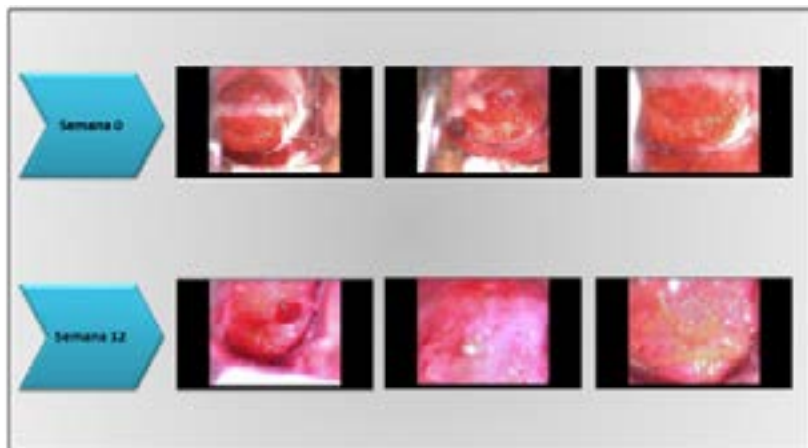


Fig. 3 - Cambios en las imágenes colposcópicas antes y después de uno de los casos con tratamiento de Palomacare®



favorable al grupo de tratamiento, aunque no alcanzaron la significación estadística (figura 1).

En cuanto a la epitelización del cuello uterino, Palomacare® mostró un efecto positivo con una puntuación media en la escala de Likert de 4.37 en la visita final en comparación con 2,96 al inicio del estudio. En el grupo control la puntuación media a las 12 semanas fue de 3.78 en comparación con el 3.01 del inicio. La diferencia entre grupos se mostró estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (figura 2). En la figura 3 se observan los cambios en las imágenes colposcópicas antes y después de uno de los casos con tratamiento de Palomacare®.

DISCUSIÓN

Los presentes hallazgos muestran un efecto beneficioso de este gel vaginal sobre la vaginitis inespecífica, que no alcanzó la significación, posiblemente debido al insuficiente número de pacientes por la naturaleza exploratoria del estudio. Por otro lado, Palomacare® mostró un significativo efecto epitelizante del exocervix con respecto al no tratamiento. Esta acción de protección múltiple del gel vaginal observado, viene a confirmar los resultados de otro estudio en el que se demostró mejoría sobre la epitelización cervical y sobre la microbiota (14), por lo que es un claro indicativo de que este gel puede usarse y es eficaz en casos de reparación de la mucosa cervicovaginal y en casos de inflamaciones vaginales inespecíficas.

De hecho, la mejoría de la salud vaginal en nuestras pacientes puede ser consecuencia de dos acciones del gel vaginal aquí descrito. En primer lugar, la normalización del microbiota vaginal, con el consiguiente efecto positivo en la inmunidad local y como resultado la normalización de la citología. Es bien sabido que las vaginitis inespecíficas pueden estar vinculadas a un desequilibrio del ecosistema vaginal que predispone a las mujeres a otro tipo de infecciones [17]. Y por otro lado el efecto reepitelizador de alguno de los componentes del gel, que junto con la mejoría de la inmunidad vaginal ayudan a los resultados tan

positivos encontrados por colposcopia en la epitelización del exocervix

Por otra parte el coriolus versicolor uno de los componentes del gel, ha demostrado que tiene un efecto antioxidante, e importantes propiedades inmunomoduladoras [18,19].

Una de las controversias de los últimos años es si debe o no tratarse a las pacientes con infecciones inespecíficas en la citología vaginal. Algún autor menciona que la inflamación en la prueba de Papanicolaou tiene un valor predictivo relativamente bajo para la presencia de patógenos vaginales en mujeres asintomática (5). Sin embargo, la mayoría de los autores señalan una incidencia de un 50% de infecciones vaginales microbiológicamente

detectadas en mujeres con Papanicolaou inflamatorio (21-24]. Pero hay que tener en cuenta que la realización de un cultivo microbiológico y la posible administración de un tratamiento específico, representaría un aumento del coste. Una alternativa por lo tanto, sería el administrar en los casos de vaginitis inespecíficas en la citología vaginal un gel reparador que como hemos visto puede restablecer la salud vaginal

Los resultados actuales deben interpretarse teniendo en cuenta que no es un estudio doble ciego, ni aleatorizado. Sin embargo, ya hay datos que demuestran el poder reparador de este gel y que proporcionan la base para su uso potencial en pacientes con infecciones vaginales y/o cervicitis inespecíficas y en ectopias exocervicales

BIBLIOGRAFÍA

- Greenbaum S, Greenbaum G, Moran-Gilad J, Weintraub AY. Ecological dynamics of the vaginal microbiome in relation to health and disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2018 Nov 14. pii: S0002-9378(18)32114-8
- Amabebe E, Anumba DOC. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. *Front Med (Lausanne)*. 2018 Jun 13;5:18
- Lindau ST, Dude A, Gavrilova N, Hoffmann JN, Schumm LP, McClintock MK. Prevalence and correlates of vaginal estrogenization in postmenopausal women in the United States. *Menopause*. 2017 May;24(5):536-545.
- Wessels JM, Felker AM, Dupont HA, Kaushic C. The relationship between sex hormones, the vaginal microbiome and immunity in HIV-1 susceptibility in women. *Dis Model Mech*. 2018 Aug 28;11(9)
- Kovachev SM. Obstetric and gynecological diseases and complications resulting from vaginal dysbacteriosis. *Microb Ecol*. 2014;68:173-84.
- Kovachev S. Defence factors of vaginal lactobacilli. *Crit Rev Microbiol*. 2018 Feb;44(1):31-39
- Ma B, Forney LJ, Ravel J. The vaginal microbiome: rethinking health and diseases. *Ann Rev Microbiol*. 2012;66:371-89.
- Papanicolaou GN. A NEW PROCEDURE FOR STAINING VAGINAL SMEARS. *Science*. 1942 Apr 24;95(2469):438-9.
- Nwankwo TO, Aniebue UU, Umeh UA. Syndromic Diagnosis in Evaluation of Women with Symptoms of Vaginitis. *Curr Infect Dis Rep*. 2017 Jan;19(1):3
- Javier Haya. estudio observacional sobre el efecto del ácido láctico en las recidivas de las infecciones micóticas, vaginosis bacteriana y vaginitis inespecíficas. *Toko Gin Pract* nº 735 Julio-Agosto 2014 79-87
- Petry KU, Nieminen PJ, Leeson SC, Bergeron COMA, Redman CWE. 2017 update of the European Federation for Colposcopy (EFC) performance standards for the practice of colposcopy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 May;224:137-141.
- Mayeaux EJ Jr, Novetsky AP, Chelmow D, Choma K, Garcia F, Liu AH, Papasozomenos T, Einstein MH. Systematic Review of International Colposcopy Quality Improvement Guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2017 Oct;21(4):249-257
- Hildebrand JP, Kansagor AT. Vaginitis. *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Jan-.2018 Nov 15
- Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cortés J. Beneficial effects of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. *BMC Womens Health*. 2017 Mar 16;17(1):21
- Nayar R, Wilbur DC. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology: A Historical Perspective. *Acta Cytol*. 2017;61(4-5):359-372
- Tatti S, Bornstein J, Prendiville W. Colposcopy: a global perspective: introduction of the new IFPC colposcopy terminology. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2013 Jun;40(2):235-50
- Gao W, Weng J, Gao Y, Chen X. Comparison of the vaginal microbiota diversity of women with and without human papillomavirus infection: a cross-sectional study. *BMC Infect Dis*. 2013;13:271. doi:10.1186/1471-2334-13-271.
- Sun X, Sun Y, Zhang Q, Zhang H, Yang B, Wang Z, et al. Screening and comparison of antioxidant activities of polysaccharides from *Coriolus versicolor*. *Int J Biol Macromol*. 2014;69:12-9.
- Wang Z, Dong B, Feng Z, Yu S, Bao Y, et al. A study on immunomodulatory mechanism of Polysaccharopeptide mediated by TLR4 signaling pathway. *BMC Immunol*. 2015;16:34. doi:10.1186/s12865-015-0100-5.
- Bertolino JG, Rangel JE, Blake RL, Jr., Silverstein D, Ingram E. Inflammation on the cervical Papanicolaou smear: the predictive value for infection in asymptomatic women. *Family Medicine*. 1992;24(6):447-452.
- Parsons WL, Godwin M, Robbins C, Butler R. Prevalence of cervical pathogens in women with and without inflammatory changes on smear testing. *British Medical Journal*. 1993;306(6886):1173-1174.
- Burke C, Hickey K. Inflammatory smears: is there a correlation between microbiology and cytology findings? *Irish Medical Journal*. 2004;97(10):295-296.
- Kelly BA, Black AS. The inflammatory cervical smear: a study in general practice. *The British Journal of General Practice*. 1990;40(335):238-240.
- Wilson JD, Robinson AJ, Kinghorn SA, Hicks DA. Implications of inflammatory changes on cervical cytology. *British Medical Journal*. 1990;300(6725):638-640.

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

La vitamina D todos



✓ 4-5 veces más efectivo
que colecalciferol¹

🕒 Más rápido y 3-6
veces más potente²

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

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

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

📦 10 cápsulas blandas



FINANCIADO POR EL SNS

Calcifediol



Fácil
deglución

Sin
lactosa

Apto para
celiacos

Apto para
diabéticos



La vitamina D referencia

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



35
años

DE EXPERIENCIA
EN LA PREVENCIÓN
Y TRATAMIENTO DE
LA HIPOVITAMINOSIS D

 FAES FARMA

Artículo Original

Perdida de seguimiento en el co-examen citología-vph. diferencias entre mujeres autoctonas e inmigrantes. Estudio de 10 años: 2008-2017

Loss of follow-up in the cytology-hpv co-examen. differences between autochthones and immigrants women. Study of 10 years: 2008-2017

López-Olmos, J

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

RESUMEN

Objetivo: Estudio prospectivo de 10 años, 2008-2017, en el co-examen citología – VPH (virus del papiloma humano), de las características de las pacientes que se han perdido en el seguimiento, comparando autóctonas e inmigrantes.

Diseño: Estudio de edad, paridad, nuligestas, menopáusicas, métodos contraceptivos, sexualidad y disfunciones sexuales, resultados de la citología cervicovaginal y del análisis del VPH-ADN.

Resultados: De 1206 pacientes, no volvieron 537 (44,52%): 394 autóctonas y 143 inmigrantes.

Las medias de edad fueron 34 y 32 años. La paridad media, 0,72 y 1,05 ($p < 0,001$). Nuligestas fueron 46,44% versus 35,66 % ($p < 0,05$).

Encontramos diferencias significativas, también: en autoctonas: tienen más condilomas ($p < 0,001$), más frecuencia de no relaciones sexuales ($p < 0,05$), más sexo oral (cunnilingus) ($p < 0,001$) y parejas múltiples

simultáneas ($p < 0,02$), más citologías negativas ($p < 0,01$) y más citología negativa y VPH (+) ($p < 0,05$).

En inmigrantes, tienen más esterilización tubárica como método contraceptivo ($p < 0,001$), más no excitación sexual ($p < 0,01$), más vaginosis bacteriana (VB) en la citología ($p < 0,02$), y más citología (+) y VPH negativo ($p < 0,01$).

No hubo diferencias significativas ni en lesiones: ASCUS, LSIL, HSIL, ni en VPH.

Tampoco hubo diferencias significativas en citología (+) (ASCUS; LSIL; HSIL) y VPH (+).

Conclusiones: Se pierde el 44,52% de las pacientes en el seguimiento.

La pérdida de seguimiento en los estudios prospectivos evolutivos es un verdadero problema, sobre el que debe actuarse. Proponemos soluciones.

Palabras clave: Citología, VPH, Autóctonas, Inmigrantes.

ABSTRACT

Objective: Prospective study of 10 years (2008-2017) in cytology-HPV co-examen, of the patients characteristics in loss of follow-up, comparing autochthones versus immigrants women.

Design: Study of: age, parity, nulligravides, menopausal, contraceptive methods, sexuality and sexual dysfunctions, results of cytology and HPV-DNA analysis.

CORRESPONDENCIA:

Jorge López Olmos

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

Results: Of 1206 patients there were no adherents 537 (44,52%), 394 autochthones and 143 immigrants. The mean age was 34 and 32 years. The mean parity was 0,72 and 1,05 ($p < 0,001$). There were nulligravides 46,44% versus 35,66 % ($p < 0,05$).

We found significant differences: in autochthones, more condylomas ($p < 0,01$), more no sexual relations ($p < 0,05$), more oral sex (cunnilingus) ($p < 0,001$), more simultaneous multiple partners ($p < 0,02$), more negative cytology ($p < 0,01$).

In immigrants, more tubaric sterilization ($p < 0,001$), more no sexual arousal ($p < 0,01$) and more bacterial vaginosis (BV) in cytology ($p < 0,02$).

There were no differences in cervical lesions: ASCUS, LSIL; HSIL, nor HPV.

There were cytology negative and HPV (+), more in autochthones, $p < 0,05$.

There were cytology(+) and HPV negative, more in immigrants, $p < 0,01$.

In cytology (+) (ASCUS, LSIL, HSIL) and HPV (+), there were no significant differences.

Conclusions: There is loss of follow-up in 44,52% of patients.

The loss of follow-up in prospective and evolutive studies are a very important problem, concerning the need of solution. We proposed a lot of solutions.

Keywords: Cytology, HPV, Autochthones, Immigrants.

INTRODUCCION

En cualquier estudio prospectivo, la pérdida de seguimiento de las pacientes es un desastre, máxime si es un tema de controles evolutivos.

Para la mujer, recibir un resultado anormal de la citología cervicovaginal (pap test) supone un trauma psicosexual (1), con ansiedad, en relación al pronóstico de la alteración, a la función sexual y a la futura fertilidad. Aumentan los sentimientos negativos sobre el coito y la pareja sexual, con un grado de hostilidad.

Los médicos de atención primaria deben informar correctamente a la mujer para el programa de cribado de cáncer de cérvix (2): conocen bien los factores, pero subestiman el papel del tabaco, y desconocen la frecuencia de supervivencia con cáncer de cérvix.

El cribado mejora la salud por pronta detección de la enfermedad o de los factores de riesgo. Permite hacer cambios de conducta (3). Hay menor uso del cribado de cáncer en mujeres con más baja socioeconomía. El

efecto del cribado es pequeño, pero aumenta a lo largo del tiempo.

Cuando se hace seguimiento de 2 años de un resultado anormal (4) a 334 mujeres > de 16 años, se vio que a los 6 meses la citología era normal o mejor ($p < 0,001$); en 12 casos (4%) no hubo cambios en el Pap, y en 9 casos (3%) hubo un peor resultado. La citología tiene alta tasa de resultados falsos positivos. Por error humano: en la recolección de células, por problemas técnicos, y en la interpretación del frotis. La LSIL, (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado) en su mayoría regresa. Por ello se necesita seguimiento a largo plazo.

El Pap anormal en la mujer, necesita más investigación, tratamiento y seguimiento. En un estudio sueco (5), con entrevistas a personal sanitario, las conclusiones fueron: 1) el resultado anormal crea ansiedad en la mujer, que busca en Internet, tiene preocupación y miedo al cáncer y a la futura fertilidad; 2) es un problema, si no hay seguimiento; y 3) la información segura, ayuda al seguimiento. Hay razones psicológicas. El distress psicológico y la pérdida de seguimiento. Pero "es su cuerpo, y es su responsabilidad".

En un estudio canadiense (6), concluyen: 1) en mujeres con resultado insatisfactorio, sólo el 35% repiten la citología en 4 meses, y depende de la edad; 2) hay tasas subóptimas de seguimiento con bajos ingresos; y 3), con un test anormal, el seguimiento es pobre. Todos estos factores hay que cambiarlos. Los factores para el no seguimiento son: edad joven, minoría étnica, lesiones menos severas, baja salud, y problemas económicos: transporte, cuidado de niños, etc.

En este trabajo analizamos la falta de seguimiento de nuestras pacientes, en un estudio prospectivo de 10 años (2008-2017), comparando las autóctonas con las inmigrantes, en sus características. Después propondremos soluciones a este problema.

MATERIAL Y METODOS

En la consulta de Ginecología del autor, en el centro de Especialidades de Monteolivete, de Valencia (España), en 2008-2009 realizamos un estudio de cribado de otras infecciones vaginales, incluyendo la prueba de ADN-VPH (virus del papiloma humano) y una serología, con RPR (prueba de reagin rápida) para sífilis, HBsAg, antígeno de superficie para hepatitis B, Anticuerpos frente a Hepatitis C y frente a VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), en mujeres con infecciones vaginales, citología cervicovaginal patológica y antecedentes de condilomas

vulvares y/o perianales, o de conización cervical. A la vista de los resultados, puesto que encontramos casos de VPH (+), en mujeres que lo desconocían; en años sucesivos instauramos el co-examen citología - VPH anual, para control y seguimiento de estas pacientes. También con la intención de conocer el tiempo de aclaramiento del virus en el tiempo. Esto ha sido motivo de varios trabajos (7, 8, 9, 10).

En el trabajo actual, a lo largo de los 10 años 2008-2017, de forma prospectiva, analizamos la falta de seguimiento de las pacientes que ya no acudieron a control, sabiendo que tenían motivos para estar controladas. Y comparamos dos grupos: las autóctonas frente a las inmigrantes.

Analizamos: la edad, paridad, abortos, nuligestas, menopáusicas, los antecedentes personales (incluyendo ser fumadora), métodos contraceptivos, sexualidad que incluye: falta de relaciones sexuales, frecuencia coital, disfunciones sexuales (no deseo, no excitación, anorgasmia, dispareunia), sexo oral, sexo anal, parejas múltiples simultáneas; resultados de la citología cervicovaginal, y del análisis de VPH-ADN.

Los primeros años, de 2008 a 2015, la citología se analizó en el IVO, Instituto Valenciano de Oncología, de Valencia, con la técnica de Papanicolaou. Los análisis de VPH, mediante la técnica de hibridación in situ tipo II, se realizaban en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Dr. Peset de Valencia. Se indicaba la presencia de virus positiva o negativa, de AR, alto riesgo, y BR, bajo riesgo.

A partir de mediados de 2015, hasta el presente, la citología en medio líquido (Thin Prep), Hologic Inc, Marlborough, MA, USA, se realizó en el Servicio de Anatomía Patológica del Hospital Dr. Peset de Valencia. El análisis de VPH-ADN, mediante la técnica de RCP, reacción en cadena de la polimerasa (PCR, en inglés), desde mediados de 2012, se realizó en el Laboratorio de Microbiología del Hospital Dr. Peset de Valencia. Se indicaba positividad o negatividad para los tipos de AR: 16, 18 y otros (que incluía los tipos: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68), en exudado endocervical.

En el año 2017, dado que no podemos incluir el seguimiento del año, al cierre del estudio, consideraremos únicamente las pacientes que por alguna patología debían tener control dentro del mismo año, y no acudieron. Por tanto, excluirémos a todas las otras.

El estudio estadístico: los datos cuantitativos se expresan como rango, media y desvío estándar. Se comparan con la prueba t de Student. Los datos cualitativos se expresan en porcentajes. Se comparan con la X^2 de Pearson. La consideración de significación estadística es mediante la $p < 0,05$.

RESULTADOS

En la tabla I, se presentan los casos de cada año y los casos de pérdida de seguimiento, (las que ya nunca volvieron), referidos tanto a mujeres autóctonas como a inmigrantes. El total de los 10 años fueron 1206 pacientes. No volvieron 537, el 44,52%, una cifra muy elevada. De ellas, 394 eran autóctonas (73,37%) y 143 eran inmigrantes (26,62 %).

En la tabla II, se presentan los datos cuantitativos de: edad, paridad, abortos, nuligestas, menopáusicas. Las

AÑO	CASOS	PERDIDOS	% CASOS	AUTOCTONAS	INMIGRANTES
2008-2009	158	57	36,07	29	28
2010	101	58	57,42	42	16
2011	116	69	59,48	48	21
2012	122	74	60,65	56	18
2013	143	76	53,14	62	14
2014	123	63	51,21	48	15
2015	107	45	42,05	35	10
2016	167	79	47,3	60	19
2017	169	16	9,46	14	2
TOTAL	1206	537		394	143

medias de edad fueron 34 y 32 años, respectivamente, sin diferencias significativas. La paridad fue 0,72 y 1,05, respectivamente, con diferencia significativa, $p < 0,001$. Las inmigrantes tienen más partos. Nuligestas fueron 46,44% frente a 35,66%, con diferencia significativa, $p < 0,05$. Hay más nuligestas en las autóctonas.

En la tabla III, mostramos los antecedentes de histerectomía, conización, condilomas acuminados en vulva y/o perianales, antecedentes de otras ETS (enfermedades de transmisión sexual), herpes, Tricomonas, clamidia, VIH (virus de la inmunodeficiencia humana), Hepatitis C, gonococia, sífilis, CVVR (candidiasis vulvovaginal recidivante), EIP (enfermedad inflamatoria pélvica), mutilación genital y otras patologías importantes para la mujer. No hay diferencias significativas entre ambos grupos, salvo en la presencia de condilomas, $p < 0,01$, más frecuente en autóctonas.

Fumadoras (a partir de 2015), hubo un total de 181 casos

DATOS	AUTOCTONAS (n=394)			INMIGRANTES (n=143)			SE	
	RANGO	MEDIA	DESUDIO	RANGO	MEDIA	DESUDIO	t	p
EDAD	17-69	34,32	9,36	18-59	32,25	8,28	2,78	ns
PARIDAD	0-6	0,72	1,006	0.7	1,05	1,35	3,3	<0,001
ABORTOS	0.6	0,4	0,74	0.4	0,53	0,78	1,85	ns
	N	%		N	%		X ²	p
NULIGESTAS	183	46,44		51	35,66		4,94	< 0,05
MENOPAUSICAS	23	5,83		4	2,79		1,73	ns

SE, significación estadística
ns, no significativo

ANTECEDENTES	AUTOCTONAS, n = 394		INMIGRANTES, n=143		SE	
	N	%	N	%	X ²	p
Histerectomía	2	0,5	2	1,39		ns
Conización	50	12,69	22	15,38		ns
Condilomas	95	24,11	18	12,58	8,36	<0,01
Condilomas pareja	18	4,56	5	3,49		ns
Herpes genital	5	1,26	3	2,09		ns
Tricomonas	1	0,25				ns
Clamidia	1	0,25	1	0,69		ns
VIH (+)	14	3,55	1	0,69		ns
Hepatitis C	5	1,26				ns
Gonococia	2	0,5				ns
EIP	2	0,5				ns
RPR (+)			1	0,69		ns
CVVR			1	0,69		ns
Mutilación genital	5	1,26				ns
OTROS	9	2,28	2	1,39		ns
Colitis ulcerosa	3	0,76				ns
Miastenia gravis	1	0,25				ns
Esclerosis múltiple	1	0,25				ns
Cancer de mama	2	0,5				ns
Trasplante renal	2	0,5				ns
TBC pulmonar			2	1,39		ns

VIH, virus de la inmunodeficiencia humana
EIP, enfermedad inflamatoria pélvica
RPR, prueba de reagina rápida
CVVR, candidiasis vulvovaginal recidivante
TBC , tuberculosis
SE , significación estadística
ns, no significativo

sobre 444 pacientes, el 40,76%, sin diferencias entre ambos grupos.

En la tabla IV, los métodos contraceptivos. No usaban el 40,60% de autóctonas y el 45,45% de inmigrantes, sin diferencias. El más utilizado fue el condón en ambos grupos, sin diferencias. La única diferencia significativa , p< 0,001 fue en ET, esterilización tubárica, 7,69% en inmigrantes (I) frente a 1,77% en autóctonas (A).

En la tabla V, sobre las relaciones sexuales y la frecuencia coital. Hubo diferencias significativas, p<0,05, en no relaciones sexuales , más en A, 26,64% frente a 17,48% en I. En frecuencia coital, no hubo diferencias en ningún parámetro. En ambos grupos la más habitual fue una vez a la semana, en 27,33 % en A y 29,66 % en I.

En la tabla V, también, hacemos referencia a la sexualidad, y disfunciones sexuales. Hubo diferencias significativas en no excitación, p< 0,01, mayor en I, El sexo oral , cunnilingus (desde 2015), es más frecuente en A, con diferencia significativa , p< 0,001 (18,68 % versus 11,01%). También hay diferencia significativa en parejas múltiples simultáneas , p< 0,02, más en A, 6,57% versus 0,84%.

En la tabla VI, resultados de las citologías. Hubo diferencias significativas en citología negativa, p<0,01 , 44,94% en A frente a 34,96% en I. Y en la vaginosis bacteriana (VB), que es más frecuente en I, p<0,02, 14,21% en A frente a 23,07 % en I. No hay diferencias en las patologías de ASCUS (atipias de significado incierto), LSIL (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado) o HSIL (lesión escamosa intraepitelial de alto grado).

En el grupo A, la nº 50 de 2013, de 30 años, nuligesta, en la citología presentaba HSIL, y el VPH era positivo el tipo 18 (16 y otros , eran negativos). En la biopsia de cérvix, presentó un

METODO	AUTOCTONAS (n=394)		INMIGRANTES (n=143)		SE	
	N	%	N	%	X ²	p
NO	160	40,6	65	45,45		ns
CONDON	82	20,81	22	15,38		ns
PILDORA	53	13,45	22	15,38		ns
DIU	7	1,77	1	0,69		ns
NUVARING®	9	2,28	1	0,69		ns
EVRA®	1	0,25	2	1,39		ns
DEPOPROGEVERA®	2	0,5	2	1,39		ns
ET	7	1,77	11	7,69	11,54	< 0,001
VASECTOMIA	5	1,26				ns
ESSURE®	1	0,25	2	1,39		ns
COITUS INTERRUPTUS			1	0,69		ns

SE, significación estadística
ns, no significativo

	AUTOCTONAS (n=394)		INMIGRANTES (n=143)		SE	
	N	%	N	%	X ²	p
NO RELACIONES SEX	105	26,64	25	17,48	4,78	< 0,05
Frecuencia						
Diaria	28	7,1	12	8,39		ns
Días alternos	69	17,51	23	16,08		ns
Cada 3 días	49	12,43	22	15,38		ns
Cada semana	79	20,05	35	24,47		ns
Cada 15 días	28	7,1	11	7,69		ns
Cada mes	16	4,06	9	6,29		ns
Más tiempo	20	5,07	7	4,89		ns
NO DESEO	86	21,82	41	28,67		ns
NO EXCITACIÓN	62	15,73	37	25,87	6,801	< 0,01
ANORGASMIA	52	13,19	29	20,27	4,09	< 0,05
DISPAREUNIA	100	25,38	42	29,37		ns
SEXO ORAL (Cunnilingus)	54	13,7	13	9,09	22,24	< 0,001
SEXO ANAL	51	12,94	24	16,78		ns
PAREJAS MULTIPLES	19	4,82	1	0,69	4,94	< 0,05

Sexo oral (cunnilingus) , desde 2015.
SE , significación estadística
ns , no significativo

carcinoma epidermoide infiltrante. Como estadio IIB, se remitió a Radioterapia.

En la tabla VII, resultados del análisis de VPH-ADN. En 2008-2012 (mediados), con la técnica de hibridación in situ II, y viendo virus de AR y BR, no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. A partir de mediados de 2012 y hasta el presente , con la técnica de PCR viendo los tipos 16 , 18 y otros de AR, tampoco se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

En la tabla VIII, si asociamos el co-examen citología – VPH y lo distribuimos en 4 grupos: citología y VPH negativos; citología negativa y VPH (+); citología y VPH (+), y citología (+) y VPH negativo, vemos que hay diferencias significativas, $p < 0,05$ en citología negativa y VPH (+), más en A , 15,22% versus 7,69% en I. También en citología (+) y VPH negativo, $p < 0,01$, más en I, 27,77% versus 16,75% en A. En cambio, no hay diferencias en el caso de citología y VPH ambos positivos, siendo 35,53% en A frente a 39,16% en I.

En la tabla VIII también, presentamos los casos de citologías patológicas (ASCUS, LSIL, HSIL) con VPH (+). No hay diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes.

DISCUSION

En nuestra serie se pierde el 44,52% de las pacientes en el seguimiento. Encontramos diferencias significativas entre las autóctonas y las inmigrantes. Las autóctonas son más nuligestas, tienen menos partos, más condilomas, mayor frecuencia de no relaciones sexuales, más sexo oral (cunnilingus) y más parejas múltiples simultáneas; más citologías negativas y más citologías

TABLA VI: CITOLOGIAS						
	AUTOCTONAS (n=394)		INMIGRANTES (n=143)		SE	
	N	%	N	%	X ²	p
NEGATIVA	195	49,49	50	34,96	8,92	< 0,01
CANDIDIASIS	14	3,55	10	6,99		ns
VAGINOSIS BACTERIANA	56	14,21	33	23,07	5,94	< 0,02
C+VB	4	1,01	4	2,79		ns
TRICOMONAS			1	0,69		ns
ASC-H	8	2,03				ns
ASCUS	43	10,91	12	8,39		ns
ASCUS+C	2	0,5	1	0,69		ns
ASCUS +VB	4	1,01	2	1,39		ns
LSIL	48	12,18	20	13,98		ns
LSIL+VB	1	0,25				ns
HSIL	14	3,55	7	4,89		ns
HSIL+VB			1	0,69		ns
HSIL+ TRICOMONAS	1	0,25				ns
AGUS	1	0,25				ns

C, candidiasis
 VB, vaginosis bacteriana
 ASC-H, atipias células escamosas, no se puede descartar HSIL.
 ASCUS, atipias de significado incierto
 LSIL, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado
 HSIL, lesión escamosa intraepitelial de alto grado

negativas con VPH (+). Las inmigrantes tienen más partos, más ET como método contraceptivo, más no excitación sexual, más VB en la citología, y más citología (+) y VPH negativo.

En otro estudio nuestro, comparando autóctonas e inmigrantes (11), vimos que las mujeres inmigrantes tenían más paridad y más disfunciones sexuales: anorgasmia y dispareunia. Pero no hubo diferencias en infecciones vaginales ni en lesiones cervicales. Tenían más afectación de VPH de AR y BR, y habían tenido más contacto con los virus del herpes simplex tipo 2 (VHS 2).

Con citología anormal, el seguimiento es mediocre (12). Se necesita consejo personalizado, y evitar la ansiedad del resultado patológico. Pero qué hacer con la pareja de la paciente?. Dado que muy pocas veces las acompañan. Debe notificarlo a su pareja el resultado, y remitirlo a su médico de atención primaria (13). Para que si no le hacen pruebas de otras ETS, por lo menos que le den información del uso del condón.

TABLA VII: VPH, virus del papiloma humano.						
(*)	AUTOCTONAS (n=394)		INMIGRANTES (n=143)		SE	
	N	%	N	%	X ²	p
AR (+)	58	14,72	33	23,07		ns
BR(+)	14	3,55	8	5,59		ns
AR y BR (+)	33	8,37	11	7,69		ns
AR y BR , negativos	56	14,21	26	18,18		ns
(**)						
16(+)	16	4,06	6	4,19		ns
18(+)	4	1,01				ns
otros (+)	78	19,79	17	11,88		ns
16 y 18 (+)	1	0,25				ns
16 y otros (+)	13	3,29	3	2,09		ns
18 y otros (+)	6	1,52				ns
16 , 18 y otros (+)	2	0,5	2	1,39		ns
16 , 18 y otros: negativos	121	30,71	37	25,87		ns

(*) 2008 a 2012 (n= 161) y (n= 78)
 (**) 2012 a 2017 (n= 241) y (n= 65)
 AR , alto riesgo
 BR , bajo riesgo
 16 , 18 y otros : todos virus de alto riesgo

Cuando el resultado es ASCUS (14), definido por células con aumento suave del núcleo, variación en forma y tamaño nuclear, hiper cromasia nuclear y membrana nuclear lisa; puede repetirse la citología cada 6 meses, o hacer colposcopia o prueba de VPH.

Con ASCUS, hay 5-17% de riesgo de HSIL. Pero cuando el resultado es ASC-H (atipias que no puede descartarse se deban a HSIL), el riesgo de HSIL es 24-94% (15). Pero si el VPH es (+) en ASC-H se asocia a HSIL, sin relación a la edad.

HSIL, puede manejarse de forma conservadora, y no hay diferencias entre controles a 3 ó 6 meses. En 40% HSIL tuvo remisión en 1 año (16).

Otro problema es cuando la citología es negativa, pero hay síntomas o signos

TABLA VIII: COEXAMEN CITOLOGIAS-VPH.						
	AUTOCTONAS (n=394)		INMIGRANTES (n=143)		SE	
	N	%	N	%	X ²	p
CITOLOGIA NEGATIVA, VPH NEGATIVO	128	32,48	37	25,87		ns
CITOLOGIA NEGATIVA, VPH (+)	60	15,22	11	7,69	5,18	< 0,05
CITOLOGIA (+), VPH (+)	140	35,53	56	39,16		ns
CITOLOGIA (+), VPH NEGATIVO	66	16,25	39	27,27	7,35	< 0,01
ASCUS y VPH (+)	30	7,61	12	8,39		ns
LSIL y VPH (+)	39	9,89	14	9,79		ns
HSIL y VPH (+)	13	3,29	8	5,59		ns
TOTAL	82	20,81	34	23,77		

VPH , virus del papiloma humano
 ASCUS, atipias significado incierto
 LSIL, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado
 HSIL , lesión escamosa intraepitelial de alto grado.
 SE , significación estadística
 ns , no significativa.

clínicos. Si estos sugieren cáncer, la citología negativa no es seria, y hay que investigar el hecho con colposcopia y biopsia (17).

La citología anormal (HSIL, AGC, atipias de las células glandulares) es predictor significativo de incidencia y mortalidad por cáncer de cérvix (18). En la mujer que tiene practicados 3 ó más cribados, disminuye la incidencia, comparando con la que no tiene ninguno.

El VPH se utiliza: 1), para triaje y seguimiento de citologías equívocas; 2) como seguimiento tras el tratamiento, para ver la efectividad, y 3) como cribado primario, solo o con la citología. La Especificidad de la citología es 94,1 %, la Especificidad del VPH es 96,8% (19). El test de VPH cada 3 años da similar o mayor nivel de seguridad para el riesgo de enfermedad. Es recomendación de cribado. Y si es genotipo específico, mejora el valor predictivo positivo del cribado. En mujeres menores de 40 años, hay más riesgo, porque las nuevas infecciones disminuyen con la edad.

El test de VPH no reduce el cribado, o aumenta la ansiedad, porque la mujer no sabe interpretar el resultado del VPH (20). El VPH es importante como cribado primario del cáncer de cérvix (21). VPH fue más sensible que la citología, 88,7% versus 73,6 %, $p < 0,05$.

En países en vía de desarrollo, como Honduras (22), tienen adherencia, con coste –eficacia, con la inspección visual del cérvix, y ácido acético. Había más adherencia con 2 visitas así (84 %) que con 3 visitas para la citología (38%). Es el tema “mirar y tratar”. Si hay anomalía, hacen crioterapia.

De todo esto se desprende la necesidad de seguimiento y tratamiento, según los medios y posibilidades de cada cual.

Consideraciones previas: la paciente no ve resultados a corto plazo y no entiende la curación. Se puede agravar su condición y aumentar el riesgo, para su salud, aumentan las pruebas y el coste para el sistema sanitario (23). El médico no es responsable del cumplimiento de la paciente, ella sí. Pero si la paciente no está satisfecha, abandona. Del médico es la información y el conocimiento.

De la paciente, las decisiones y la responsabilidad. Se necesita un trabajo conjunto para resolver el problema.

Qué causas de pérdida de seguimiento hemos encontrado?

- inmigrante que vuelve a su país por la crisis económica
- cambio de ciudad o de área sanitaria
- embarazo, parto y puerperio
- finalización curso ERASMUS
- cambio de país por razón de trabajo
- fallecimiento
- desconocimiento
- pereza
- olvido
- quita importancia
- no cree en los controles
- despiste
- cambio de médico
- antepone las enfermedades de marido, hijos o familiares
- sigue controles en la consulta externa del hospital
- se pasa a la Medicina privada

La falta de seguimiento es frecuente, puede llegar al 60% (24). En nuestra serie el 44,52%.

Los factores de no adherencia son (24,25,26):

- edad mayor
- medio urbano
- menor educación
- coste: transporte, cuidado hijos
- no conocimiento sobre el significado del test
- problemas financieros (26)
- baja socioeconomía y soporte social
- demora en los resultados
- factores psicológicos : miedo al cáncer, vergüenza del exámen pélvico, no creer en la detección precoz.
- Comunicación médico-paciente (25): conocimiento de los resultados, el médico conoce las necesidades de la paciente, tener colposcopio en la consulta.
- Variables significativas (24): severidad de la citología (con menor severidad, menos seguimiento), etnicidad (en las blancas, menos seguimiento), empleo (en paro, menor seguimiento).
- Con reacciones emocionales (miedo, ansiedad, depresión) menos adherencia.
- Con eventos estresantes al mismo tiempo del resultado del Pap , compiten y reducen el seguimiento (25).
- Con Pap anormal, la paciente está en riesgo de no entender las recomendaciones del seguimiento (27). Y puede tener pobre conocimiento del significado, y falsas ideas.

La clave es la comunicación adecuada (hablar de persona a persona) (28). La influencia positiva del médico, acomodarla a la paciente. Ver reacción de la pareja, si estuviera. Insistir en la importancia del seguimiento. Dar recomendaciones. Anticipar obstáculos y dar soluciones.

Si hay alta ansiedad en la notificación, se asocia a la adherencia. También cuando hay gran responsabilidad percibida (29). En cambio, las mujeres que no completan el seguimiento se asocia a depresión.

En la lucha contra la pérdida de seguimiento, que soluciones proponemos ?

- Informar y recomendar seguimiento
- Que “entienda“. (27) Hacer que comprenda adecuadamente. Dar información comprensible.
- Detectar la que tenga bajo nivel de adherencia.
- Adaptarse a la paciente, refuerzos para el autocontrol (23).
- Recompensar sobre el resultado.

- Contrato comportamental, asumir responsabilidad.
- Autoinstrucciones.
- Colmar las expectativas de la paciente.
- Comentar la importancia de las visitas.
- Dar riesgo detallado , comunicación clara, para evitar inseguridad y distress (30).
- Consejos por teléfono y e-mail.
- Dar material educativo.
- Llamada telefónica para recordar cita.
- Teléfono recordatorio de citas, avisar 3 veces, o enviar 3 cartas, o un telegrama.
- Tener contacto alternativo para aviso (familiares, amigas), cuidando el secreto profesional.
- El staff del centro dispuesto a hacer esfuerzos para encontrar a la paciente (31).
- Incentivos financieros – tarjeta regalo, en algunos países.

Si con todo esto , no conseguimos que la paciente haga el seguimiento, como dicen los suecos, “es su cuerpo y es su responsabilidad”

BIBLIOGRAFIA

1. CAMPION , M:J ; BROWN, J.R ; Mc CANCE , D.J ; ATIA , W ; EDWARDS , R ; CUZICK , J y SINGER , A. Psychosexual trauma of an abnormal cervical smear. Br J Obstet Gynecol , 1988 ; 95 : 175-181.
2. BAAY, M.F.D ; VER HOEVEN, V ; PEREMANS, L ; AVONTS , D y VERMORKEN, J.B. General practitioners perception of risk factors for cervical cancer development : consequences for patient education. Patient Educ Counseling , 2006 ; 62 : 277-281.
3. DEUTEKOM, M ; VANSSENNE , T ; Mc CAFFERY, K ; ESSINK-BOT, M-L ; STRONKS, K y BOSSUYT, P.M.M. The effects of screening on health behaviour : a summary of the results of randomized controlled trials. J Pub Health , 2010 ; 33 : 71-79.
4. BEHNAMFAR , F ; ZAFARBAKHSU , A y ALLAMEH , T-A. Study of 2 years follow-up of referral patients with abnormal Pap smear. J Res Med Sci , 2015 ; 20 : 1147-1152.
5. RASK, M; OSCARSSON , M ; LINDELL, G y SWAHNBERG , K. Women with abnormal Pap smear result : a qualitative study of Swedish healthcare professionals experiences. Eur J cancer Care , 2015 ; 25 : 980-991.
6. ELIT, L ; KRZYZANOWSKA , M; SASKIN, R ; BARBERA , L ; RAZZAQ, A , LOFTERS, A ; YERITSYAN , N y BIERMAN, A.

- Sociodemographic factors associated with cervical cancer screening and follow-up of abnormal results. *Can Fam Physician*, 2012 ; 58 : e22-e31.
7. LOPEZ-OLMOS , J. Infecciones vaginales y lesiones celulares cervicales (I): Programa de cribado de otras infecciones y ETS simultáneas. *Clin Invest Ginecol Obstet*, 2011 ; 38 : 208-221.
 8. LOPEZ –OLMOS, J. mInfecciones vaginales y lesiones celulares cervicales (II) : Estacionalidad y relación con el ciclo menstrual. *Clin Invest Ginecol Obstet* , 2012 ; 39 : 2-9.
 9. LOPEZ-OLMOS , J . Infecciones y lesiones celulares cervicales (III) : Características de la sexualidad. *Clin Invest Ginecol Obstet* , 2012 ; 39: 90-101.
 10. LOPEZ-OLMOS , J . Infecciones vaginales y lesiones celulares cervicales (IV) : Cuestionario de conocimiento de ETS . Estudio multivariante. *Clin Invest Ginecol Obstet* , 2012 ; 39 : 134-148.
 11. LOPEZ-OLMOS , J. Mujeres inmigrantes versus autóctonas. Diferencias en disfunciones sexuales, infecciones vaginales y lesiones cervicales. *Clin Invest Ginecol Obstet* , 2013 ; 40 : 242-252.
 12. DORIS , B ; BOYER , L ; LAVOUÉ , V ; RIOU , F ; HENNO , S ; TAS , P ; SÉVÈNE , L y LEVÊQUE, J. Pratique du frottis cervico-utérin dans une population épidémiologiquement exposée: idées reçues , faits et arguments. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* , 2014 ; 43 : 26-34.
 13. HOOVER , K ; FRIEDMAN , A ; MONTAÑO , D ; KASPRZYK , D ; GREEK , A y HOGBEN, M. mWhat about the partners of women with abnormal Pap or positive HPV tests ? *Sex Transmitt Dis* ; 2009 ; 36 : 141-146.
 14. IAVAZZO , C ; BOUFAS , I ; GRIGORIADIS , C ; VRACHNIS , N y SALAKOS , N. Management of ASCUS findings in Papanicolaou smears . A retrospective study. *Eur J Gynecol Oncol* , 2012; 33 : 605-609.
 15. SUNG , C:D ; OH , Y.L y SONG , S.Y. Cervical cytology of atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intra-epithelial lesion: significance of age , human papillomavirus , DNA detection and previous abnormal cytology on follow-up outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* , 2011 ; 159 : 155-159.
 16. UCHIMURA , N.S ; UCHIMURA , T.T ; DE OLIVEIRA BRANCO MARTINS , J.P; ASSAKAWA , F y UCHIMURA , L.Y.T. Evaluation of conservative management of high-grade cervical squamous intraepithelial lesion. *Rev Saude Publica*, 2012 ; 46 : 1.5.
 17. OCQUE , R y AUSTIN , R:M. Follow-up of women with negative Pap test results and abnormal clinical signs or symptoms. *Am J Clin Pathol* , 2016 ; 145: 560-567.
 18. CHEN , Y-Y ; YOU , S-L ; KOONG , S-L ; LIU , J ; CHEN , C-A ; CHEN , C-J for Taiwan Cervical Cancer Screening Task force. Screening frequency and atypical cells and the prediction of cervical cancer risk. *Obstet Gynecol* , 2014 ; 123 : 1003-1011.
 19. ISIDEAN, S.D ; MAYRAND , M-E ; RAMANAKUMAR , A.V ; GILBERT .L ; REID, S.L ; RODRIGUES , I ; FERENCZY , A ; RATNAM, S ; COUTLEE , F ; FRANCO , E.L for the CCCa ST Study group. Human papillomavirus testing versus cytology in primary cervical cancer screening : end-of-study and extended follow-up results from the Canadian cervical cancer screening trial. *Int J Cancer* , 2016 ; 139 : 2456-2466.
 20. BURGER, E.A; NYGARD, M; GYRD-HANSEN, D ; MOGER , T.A y KRISTIENSEN , I.S. Does the primary screening test influence women´s anxiety and intention to screen for cervical cancer ? . A randomized survey of Norwegian women. *BMC Public Health* , 2014 ; 14 : 360-370.
 21. GIRIANELLI , V.R ; THULER , L.C.S y AZEVEDO e SILVA , G. Predictive capability of HPV and Pap tests in screening for cervical cancer over a three-year follow-up. *Rev Bras Ginecol Obstet* , 2016 ; 38 : 147-153.
 22. PERKINS , R.B; LANGRISN, S.M ; STEAN, L.J ; BURGESS; J.F y SEMON , C.J. Impact of patient adherence and test performance on the cost-effectiveness of cervical cancer screening in developing countries : the case of Honduras. *mWomen Health Issues* , 2010 ; 20 : 35-46.
 23. PONS , N ; PELLICER , O y RODRIGUEZ-MARIN, J, Adhesión al tratamiento, en *Psicología Médica* , de Diez Mendez , D y Latorre Postigo , J.M. Elsevier , Amsterdam , 2015 ; 25 : 403-416.
 24. ROJAS , L ; ZHOU , M.K ; KHAMIS , H.J y AMESSE , L. Analysis of patterns of patient compliance after an abnormal Pap smear result. The influence of demographic characteristics on patient compliance. *J Lower Genit Tract Dis* , 2013; 17 : 298-302.
 25. EGGLESTONE , K.S ; COKER , A.L ; PRABHU DAS , I ; CORDRAY , S.T y LUCHOK , K.J. Understanding barriers for adherence to follow-up care for abnormal Pap tests. *J Women´s Health* , 2007 ; 16 : 311-330.
 26. AHARON , D ; CALDERON , M ; SOLAN , V ;

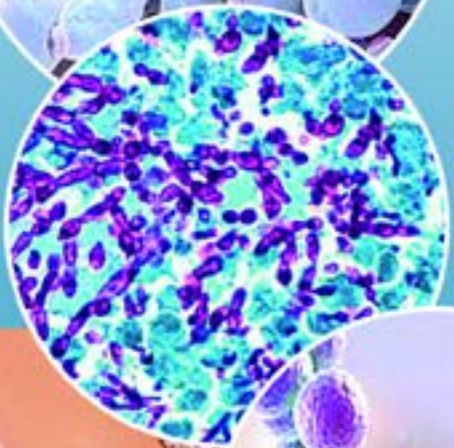
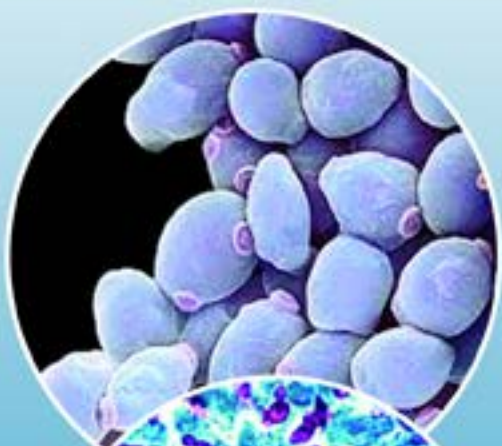
- ALARCON , P y ZUNT , J. Barriers to follow-up for abnormal Papanicolaou smears among female sex workers in Lima , Perú. *Plos one* , 2017 ; doi 10.1371.
27. SLONE , S ; WHITE , C ; SHELTON , B ; VAN METER , E ; De SIMONE , C ; SCHOENBERG , N y DIGNAN, M. Inconsistences between medical records and patient reported recommendations for follow-up after abnormal Pap tests. *J Women's Health*, 2013 ; 22 : 147-152.
28. BREITKOPF , C.R ; CATERO , J ; JACCARD, J y BERENSON, A.B. Psychological and sociocultural perspectives on follow-up of abnormal Papnicolaou results. *Obstet Gynecol* , 2004 ; 104 : 1347-1354.
29. BREITKOPF ; C.R ; DAWSON , L ; CRADY , J.J; BREITKOPF , D.M ; NELSON-BECKER, C y SNYDER , R.R . Intervention to improve follow-up for abnormal Papanicolaou tests : a randomized clinical trial. *nHealth Psychol* , 2014; 33 : 307-316.
30. MILLER , S.M ; TAGAI, E.K ; WEN , K-Y ; LEE, M ; HUI , S.K . A ; KURTZ , D ; SCARPATO, J y HERNANDEZ , E. Predictors of adherence to follow-up recommendations after an abnormal Pap smear among underserved inner city women. *Patient Educ and Counseling* , 2017 ; doi , org / 10. 1016.
31. WORDLAW-STINSON, L ; JONES , S ; LITTLE, S ; FISH , L ; VIDAL , A ; SMITH , J.S; HOYO , C y MOORMAN , P.G. Challenges and recommendations to recruiting women who do not adhere to follow-up gynaecological care. *Open J Prevent Med* , 2014 ; 4 : 12-128.



¿Se pueden prevenir las infecciones recidivantes por candidas?

SI

AUTOVACUNAS



Primera autovacuna que induce inmunidad frente a Candida

¿Cómo funciona la vacuna?

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



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



Se lisan las células micóticas.



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



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



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



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

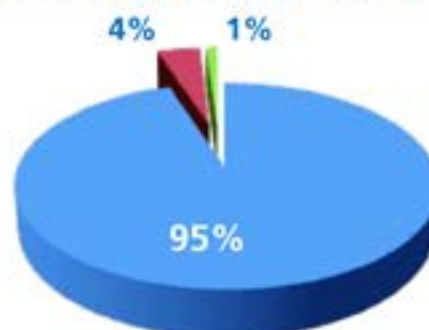


Eficacia en más del 90% de los pacientes (1,2,3,4)

Estudio observacional Hospital Universitario Ciudad Real. Servicio de Ginecología.



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



Exito

Fracaso

Abandono

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



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

1) Haya Palazuelos. Estudio piloto sobre la prevención de las vaginitis candidiásicas de repetición mediante el uso de auto-vacunas. Hospital General Universitario de Ciudad Real. 2) M.G. Pérez Ortiz & J.C. Ruiz de la Roja. Vulvovaginitis candidiásica recurrente. Hospital Universitario Santa Cristina, Servicio de Urología. 3) Vecchiarelli A1, Pericolini E, Gabrielli E, Pietrella D. New Approaches in the development of a vaccine for mucosal candidiasis: progress and challenges. *Front Microbiol.* 2012 Aug 13;3:294. doi:10.3389/fmicb.2012.00294. e Collection 2012. 4) Paul L. Fidel; Jim E. Cutler. Prospects for Development of a Vaccine to Prevent and Control Vaginal Candidiasis *Curr Infect Dis Rep.* 2011 February;13 (1):102-107. doi: 10.1007/s11908-010-0143-y.

Seguras y cómodas de administrar (1,2)

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

Primera AUTOVACUNA para Candidiasis

Posología

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



Presentación: 1 Vial

Vía de administración oral
Spray Nebulizador



Información Técnica

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

Bibliografía

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

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



Vacunas fabricadas por Biowise Pharmaceuticals

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

www.biowise.es

Revisión

La inmunoterapia en el tratamiento de las infecciones micóticas del tracto genito-urinario. Revisión de las nuevas autovacunas

Immunotherapy in the treatment of micotic infections of the genito-urinary tract. Revision of the new Autovaccines

Huertas Fernández, MA

Jefe Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Getafe

RESUMEN

La incidencia de infecciones fúngicas causadas por la levadura oportunista *Candida albicans* presenta un problema para el clínico cuando aparece como infecciones recidivantes y asociadas a infecciones del tracto urinario bajo. Estas infecciones recidivantes tienen una baja respuesta al tratamiento antibiótico clásico. La capacidad de vacunar a pacientes seleccionados contra el organismo se ha visto ventajosa tanto clínicamente como costo eficaz a medio y largo plazo. Presentando una alternativa eficaz a los largos tratamientos antifúngicos que se prescriben en estas pacientes. Revisamos la importancia de la inmunoterapia en este tipo de patología.

Las infecciones recidivantes del aparato genito-urinario femenino representan un problema sanitario importante tanto para las pacientes que las padecen, como para los ginecólogos que en la mayoría de las ocasiones se encuentran desmotivados por la mala respuesta al tratamiento.

Sabemos que las infecciones urinarias y vulvovaginales por *Candida* en la mujer, se presentan con una

alta incidencia y prevalencia. A los 25 años de edad, el 50% de mujeres ya han tenido al menos 1 episodio y el 75% de las mujeres al llegar a la etapa premenopáusica han tenido al menos 2 ó más episodios. Sabemos que entre el 5-8% de los casos desarrollarán 4 o más episodios en un año de infecciones micóticas y que el 25-30% las mujeres presentarán Infecciones Urinarias Recurrentes (ITUs). Esto representa alrededor del 13% de todas las infecciones atendidas por el médico de atención primaria.

Decimos que una Infección urinaria es recurrente cuando ocurren como mínimo 2 episodios agudos de ITU en los últimos 6 meses o 3 en los últimos 12 meses. Y hablamos de candidiasis recidivante cuando ocurren más de 4 casos en 1 año

Tenemos de hablar de infecciones conjuntas del aparato genital y del urinario por varias razones. En primer lugar, las cistitis asociadas a infecciones candidiasicas, son claramente una patología femenina, con una relación 10 a 1 con respecto al varón, debido a causas anatómicas: La uretra es más corta en la mujer y la vejiga y vagina están en íntima proximidad, abocadas a una zona con gran población bacteriana y sin la protección de las secreciones prostáticas que presenta el varón. Además, durante el coito es frecuente que se produzcan microtraumatismos que facilitan estas infecciones concomitantes.

En segundo lugar, además de razones anatómicas, la mujer presenta una serie de situaciones fisiológicas predisponentes para la asociación de infecciones urinarias y vulvovaginales conjuntas: el embarazo por la mayor cantidad de glucosa en orina, estasis fisiológica, etc. Y la menopausia donde existe una disminución del

CORRESPONDENCIA:

Miguel Ángel Huertas Fernández

Jefe Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario de Getafe

componente estrogénico causando cambios en el pH de la vagina, atrofia, y alteraciones del suelo pélvico, facilitadores del aumento de infecciones de repetición.

En tercer lugar hay que tener en cuenta que los tratamientos antibióticos que se utilizan en el manejo de las infecciones urinarias, eliminan la flora vaginal protectora (lactobacilus) favoreciendo las vulvovaginitis por *Candida*. Dando lugar a infecciones urinarias y vaginales consecutivas y con peor respuesta a un tratamiento antibiótico. El cual, a la larga, produce resistencias antibióticas de los gérmenes patógenos

También sabemos que las micosis vulvo-vaginales está producidas alrededor del 90% de las ocasiones por la *Candida Albicans*, siendo el resto causadas fundamentalmente por *C. Glabrata*, *C. Tropicalis* y *C. Parapsilosis*. Mientras que las Cistitis están causadas en el 90% de los casos por la *E. Colli*, siendo el resto debidas a: *proteus*, *klebsiela*, *enterococo* y *estreptococo*.

El tratamiento estandarizado, cuando existen infecciones vaginales de repetición, consiste en reducir los factores de riesgo e insistir en las medidas higiénicas. Sabemos que con estas medidas, únicamente se evitan entre el 10-15 % de las recidivas.

Las guías de tratamiento recomiendan al igual que cuando existe una sintomatología severa, una pauta mas prologada de tratamiento con azoles por vía tópica o vía oral.

Además, se recomienda realizar cultivos para establecer resistencias y determinar si el germen causante es una especie distinta a la *C. albicans*, ya que la *Cándida Glabrata* requiere una pauta mas prologada, de 7 – 14 días, de tratamiento con un azol distinto al fluconazol por vía oral o tópica.

Después de este tratamiento de la fase aguda, se recomienda una pauta de mantenimiento entre 6 -12 meses con imidazoles tópicos vaginales u orales. Pauta similar en duración a lo que se recomienda para prevenir las ITUs de repetición.

Cuando se analiza la eficacia de estos tratamientos farmacológicos prolongados con el fin de evitar recidivas, nos encontramos con que sólo evitamos dichas recaídas entre el 40-60% de las pacientes, con el agravante del coste de los tratamientos (antibióticos o antifungicos durante 6-12 meses) y con el alto riesgo de crear cepas resistentes.

Con el fin de mejorar las tasas de curación de las infecciones recidivantes, ya en la guía sobre infecciones urológicas de la Sociedad Europea de Urología del 2009, recoge como alternativa profiláctica a las ITUs recurrentes, las vacunas bacterianas. En la Guía de la Asociación Europea de Urología, actualizada en el 2011, en relación a la vacuna OM-89, indica que ha sido probada en ensayos clínicos y que podría ser

recomendada para inmunoprofilaxis en mujeres con infecciones urinarias recurrentes no complicadas (Nivel de evidencia 1a. Grado de Recomendación B).

Este beneficio encontrado para las vacunas bacterianas para las ITUs, se ha trasladado en los últimos años a las vacunas para candidiasis. Durante los últimos años se han desarrollado varios tipos de vacunas basadas en estructuras proteicas de la superficie de la *Candida*, al principio en un formato de cápsulas vaginales y mediante una mezcla de bacterias atenuadas y componentes antigenicos de la *Candida albicans*.

Los resultados iniciales fueron prometedores ya que se consiguió una disminución del 35% en el nivel de reinfecciones.

En los últimos 5 años las investigaciones en inmunoterapia se han centrado en encontrar estructuras antigénicas específicas de cada *Candida*, con el fin de que la paciente sea capaz de desarrollar una respuesta inmunitaria única.

Actualmente sabemos que la virulencia de la *Candida* y la capacidad de resistir a los tratamientos se debe a su ADHERENCIA a las células vaginales. La superficie del hongo presenta unas estructuras proteicas, las adhesinas, que son biomoléculas que promueven la unión a las células del huésped. Se han identificado varias adhesinas como *Alp1*, *Als1p* y *Hwp1p*, *Csh1*, *Ywp1*, *Pra1* y *saps*.

La virulencia de la *Candida* también depende de su capacidad de secretar enzimas, se han descubierto varias fosfolipasas (*PLA*, *PLB*, *PLC* y *PLD*), siendo la *PLB1* necesaria para la virulencia e invasión

Estudios sobre la capacidad antigénica de la Proteína de la superficie celular, *Als1p*; se ha visto que media la adherencia de *Candida Albicans* al epitelio vaginal, de tal forma que la inmunización con el dominio N-terminal recombinante de *Als1p* (*rAls1p-N*) es eficaz frente a la reinfección *C. albicans*.

Otras líneas de investigación se han centrado en la vía MAPK que se activa de forma bifásica, lo que implica activar el factor de transcripción *MKP1* y *c-Fos*, que permite la discriminación entre la levadura y las formas de hifas de *C. albicans*.

Estas investigaciones han permitido encontrar estructuras antigénicas de las distintas cepas de *Candida*, por lo que la paciente es capaz de desarrollar inmunidad específica para el germen.

Además se ha visto que la inmunización oral con la levadura o la inmunidad clínica inducida mediante la aplicación por vía subcutánea, producen respuestas distintas en los parámetros de la respuesta de las citoquinas. Hoy sabemos que la administración por vía sublingual mejora la producción temprana y sostenida de *IFN-g* e *IL-4* de linfocitos T. Se ha probado que la vacuna administrada mediante spray por debajo de

la lengua diariamente durante tres meses es eficaz. El estudio desarrollado hace unos años en la Universidad de Salamanca indicó que más del 90% de las mujeres estaban libres de infección a lo largo del año posterior al tratamiento, frente al 0% que se había tratado con antibióticos como medida preventiva. Los resultados obtenidos por el Dr. Haya Palazuelos en un estudio piloto sobre la prevención de las vaginitis candidiásicas de repetición mediante el uso de autovacunas en el Hospital General Universitario de Ciudad Real. y el trabajo de Paul L. Fidel y col. llegan a las mismas conclusiones de eficacia.

La ventaja sobreañadida de la vacuna, al igual de lo que se está demostrando con la vacunación con el HPV, es que mujeres inmunizadas, que habían padecido anteriormente infecciones con gérmenes no incluidos, también desarrollaban protección a estos otros, por lo que parece que el rango de protección es bastante amplio

Podemos concluir que en el momento actual, tenemos ya en el mercado la posibilidad de administrar una vacuna individualizada, donde en lugar de tener bacterias o hongos inactivos, solamente se incluyen moléculas específicas del germen. Moléculas que son diferentes en cada especie y que actuarían como diana específica que va a generar una respuesta inmunitaria propia. Y que además, presenta la ventaja de una administración sublingual, evitando el metabolismo hepático, consiguiéndose una administración más rápida, necesitando menos dosis de antígeno y aumentando su biodisponibilidad.

En resumen, la inmunoterapia en las infecciones genito-uritarias se muestra como un tratamiento eficaz para reducir la incidencia de infecciones recidivantes tanto bacterianas como micóticas, mejorando la situación clínica del paciente, sin tener ningún riesgo sobreañadido, ya que es prácticamente inocua. No imposibilitan la utilización, si fuera necesario, de otras terapéuticas. Resultando, por todo ello, una terapéutica más económica.

Son necesario, más estudios, con el fin de establecer estructuras antigénicas y con poblaciones más amplias que los publicados hasta la actualidad. Estudios que intenten demostrar si se pueden conseguir respuestas antigénicas más potentes y precoces en el organismo huésped. Todo ello va a permitir que disminuyan los regímenes de tratamiento prolongado que se emplean actualmente y que se muestran caros, molestos y con una respuesta incierta en las infecciones recidivantes.

BIBLIOGRAFIA

1. Torosantucci A, Bromuro C, Chiani P, De Bernardis F, Berti F, Galli Ch, Norelli F, Bellucci C, Polonelli L, Costantino, Rappuoli R, Cassone A A novel glyco-conjugate vaccine against fungal pathogens, JEM © The Rockefeller University Press \$8.00 Vol. 202, No. 5, September 5, 2005 597–606 www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20050749
2. Shokrollah Elahi, Robert Clancy, Gerald Pang A therapeutic vaccine for mucosal candidiasis. Vaccine 19 (2001) 2516–2521
3. Michael D. LaFleur, Carol A. Kumamoto, and Kim Lewis Candida albicans Biofilms Produce Antifungal-Tolerant Persister Cells. ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, Nov. 2006, p. 3839–3846 Vol. 50, No. 11
4. Haya Palazuelos. Estudio piloto sobre la prevención de las vaginitis candidiásicas de repetición mediante el uso de autovacunas. Hospital General Universitario de Ciudad Real.
5. M.G. Pérez Ortiz & J.C. Ruíz de la Roja. Vulvovaginitis candidiásica recurrente. Hospital Universitario Santa Cristina, Servicio de Urología.
6. Vecchiarelli A1, Pericolini E, Gabrielli E, Pietrella D. New Approaches in the development of a vaccine for mucosal candidiasis: progress and challenges. Front Microbiol. 2012 Aug 13;3:294. doi:10.3389/fmicb.2012.00294. eCollection 2012.
7. Paul L. Fidel; Jim E. Cutler. Prospects for Development of a Vaccine to Prevent and Control Vaginal Candidiasis Curr Infect Dis Rep. 2011 February;13 (1):102- 107. doi: 10.1007/s11908-010-0143-y.
8. Cardenas-Freytag L, Cheng E, Mayeux P, Judith E. D, Clement JD. Effectiveness of a Vaccine Composed of Heat-Killed Candida albicans and a Novel Mucosal Adjuvant, LT(R192G), against Systemic Candidiasis INFECTION AND IMMUNITY, Feb. 1999, p. 826–833 Vol. 67, No. 2
9. Brad J. Spellberg, Ashraf S. Ibrahim, Valentina Avanesian, Yue Fu, Carter Myers, Quynh T. Phan, Scott G. Filler, Michael R. Yeaman, and John E. Edwards, Jr. Efficacy of the Anti-Candida rAls3p-N or rAls1p-N Vaccines against Disseminated and Mucosal Candidiasis. The Journal of Infectious Diseases 2006; 194:256–60
10. Giuseppe Valenza, Jörn Strasen, Frauke Schäfer, Matthias Frosch, Oliver Kurzai, and Marianne Abele-Horn. Evaluation of New Colorimetric Vitek 2 Yeast Identification Card by Use of Different Source Media. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Nov. 2008, p. 3784–3787 Vol. 46, No. 11
11. John E. Edwards, Jr. Fungal cell wall vaccines: an update. Journal of Medical Microbiology (2012), 61, 895–903
12. Min Liua, Karl V. Clemons, Marty Bigos, Izabela

- Medovarskad, Elmer Brummer, David A. Stevens. Immune responses induced by heat killed *Saccharomyces cerevisiae*: A vaccine against fungal infection. *Vaccine* 29 (2011) 1745–1753
13. Carla Bromuro, Antonella Torosantucci, Paola Chiani, Stefania Conti, Luciano Polonelli, and Antonio Cassone. Interplay between Protective and Inhibitory Antibodies Dictates the Outcome of Experimentally Disseminated Candidiasis in Recipients of a *Candida albicans* Vaccine. *INFECTION AND IMMUNITY*, Oct. 2002, p. 5462–5470 Vol. 70, No. 10
 14. L. CAËRDENAS-FREYTAG, C. STEELEy, F. L. WORMLEY, JRy, E. CHENG, J. D. CLEMENTS & P. L. FIDEL, JRy. Partial protection against experimental vaginal candidiasis after mucosal vaccination with heat-killed *Candida albicans* and the mucosal adjuvant LT(R192G). *Medical Mycology* 2002, 40, 291–299
 15. Flavia De Bernardis , Silvia Arancia, Silvia Sandini, Sofia Graziani and Sandro Norelli. Studies of Immune Responses in *Candida* vaginitis. *Pathogens* 2015, 4, 697-707; doi:10.3390/pathogens4040697
 16. Lin Lin, Ashraf S. Ibrahim, Xin Xu, Joshua M. Farber, Valentina Avanesian, Beverlie Baquir, Yue Fu, Samuel W. French, John E. Edwards Jr., Brad Spellberg. Th1-Th17 Cells Mediate Protective Adaptive Immunity against *Staphylococcus aureus* and *Candida albicans* Infection in Mice. *PLoS Pathogens*. www.plospathogens.org 1 December 2009, Volume 5.
 17. Brad J. Spellberg, Ashraf S. Ibrahim, Valentina Avenissian, Scott G. Filler, Carter L. Myers, Yue Fu, and John E. Edwards, Jr. The Anti-*Candida albicans* Vaccine Composed of the Recombinant N Terminus of Als1p Reduces Fungal Burden and Improves Survival in immunocompetent and Immunocompromised Mice. *INFECTION AND IMMUNITY*, Sept. 2005, p. 6191–6193 Vol. 73, No. 9
 18. Ashraf S. Ibrahim, Brad J. Spellberg, Valentina Avenissian, Yue Fu, Scott G. Filler, and John E. Edwards, Jr. Vaccination with Recombinant N-Terminal Domain of Als1p Improves Survival during Murine Disseminated Candidiasis by Enhancing Cell-Mediated, Not Humoral, Immunity. *INFECTION AND IMMUNITY*, Feb. 2005, p. 999–1005 Vol. 73, No. 2
 19. Xiao-juan Wang, Xue Sui, Lan Yan, Yan Wang, Yong-bing Cao & Yuan-ying Jiang. Vaccines in the treatment of invasive candidiasis. ISSN: 2150-5594 (Print) 2150-5608 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/kvir20>



Seguros para cubrir lo que más importa.

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

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

Nuevos seguros de Vida

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

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

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



Ama Vida

Seguros de vida para
profesionales sanitarios

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

Caso Clínico

Infección de pezón supernumerario (politelia)

Accessory nipple infection (polythelia)

López-Olmos, J.

Unidad de Ginecología, Centro de Especialidades de Monteolivete, Valencia (España)

RESUMEN

En una mujer de 64 años, se descubre inflamación en surco submamario izquierdo, por el roce de sujetador con aros. Presenta una infección en pezón supernumerario, que llega a formación de absceso con pus. Se trata con antibióticos y antiinflamatorios, resolviéndose el proceso. Al mes, la lesión está curada, pero queda pigmentación residual.

Palabras clave: Pezón supernumerario Infección. Absceso. Tratamiento antibiótico y antiinflamatorio.

ABSTRACT

In a woman of 64 years-old, we discover in left submammary groove inflammatory area, by bra with underwire friction. She present an infection in accessory nipple, that's carry on on the formation of an abscess with pus. It was treated with antibiotics and antiinflammatories, and the process is resolved. At one month, the lesion is cured but rest residual pigmentation.

Keywords: Accessory nipple, Infection. Abscess, Antibiotic and anti-inflammatory treatment.

INTRODUCCION

La politelia significa varios pezones, más de 2 pezones, son los pezones supernumerarios (1). Pueden darse en plena aréola (pezón accesorio), en la vecindad (pezón ectópico) o lejos de dichas áreas (pezones aberrantes). Son más frecuentes a lo largo de la línea mamilar. Se dan en el 2% de la población general. La relación hombre/mujer es 1/2. Pueden darse en varias generaciones familiares. Se dan más en la raza negra.

Pueden darse debajo de la mama normal, en zona abdominal o inguinal (2). Y pueden tener la misma patología que en la mama normal. Con secreción, tumor o formación de quistes, está indicado el tratamiento quirúrgico.

La politelia se da en la línea mamaria embrionaria, pero también en espalda, muslo, vulva y cuello. La frecuencia es 0,2-5,6% (3). Se ha relacionado con anomalías renales y del tracto urinario, pero esto se discute. También se dice que aumenta el riesgo de adenocarcinoma renal, cáncer de testículo, cáncer de próstata y cáncer de vejiga.

La politelia no necesita tratamiento, salvo si en la adolescencia causa irritación o problema psicológico. Puede tratarse con crioterapia o cirugía.

Para Darwin era un atavismo. Pero es un signo clínico que debe investigarse (3).

A veces se diagnostica el pezón supernumerario en el embarazo (4), como una pápula con hiperpigmentación, confundido con un nevus intradérmico. En la pubertad, embarazo o lactancia, por las hormonas, la lesión aumenta de tamaño, y puede diagnosticarse.

CORRESPONDENCIA:

Jorge López Olmos

Dr. JORGE LOPEZ-OLMOS

Avda. Navarro Reverter, 4, 13^a

VALENCIA (ESPAÑA)

607213220

jlopezo@sego.es.

El pezón supernumerario, puede indicarse su excisión. O como en un caso de 2 pezones accesorios inflamados, en abdomen superior, en una mujer de 46 años, diagnosticada de condilomas (5), se trató con crioterapia de N2 líquido. Tras varias semanas se resolvió, dejando pequeñas áreas de hiperpigmentación.

En este trabajo, presentamos un caso de pezón supernumerario inframamario, con infección y producción de absceso, que se resolvió con tratamiento antibiótico y antiinflamatorio y el drenaje del absceso.

CASO CLINICO

Mujer de 64 años, G1E1, una gestación con embarazo ectópico izquierdo, tratado con salpingectomía izquierda a los 31 años. Tuvo la menopausia a los 48 años. Portadora de prótesis mamarias de suero fisiológico. Intervenido de colecistectomía. Consultó por irritación submamaria izquierda, debido al roce de sujetador con aros.

A la exploración, se aprecian unas mamas normales, blandas, sin tactar nódulos. En surco submamario izquierdo existe un pezón supernumerario, con una zona periférica eritematosa, con los signos de la inflamación: calor, rubor, tumor y dolor (figura 1). A la vista de la infección se trató con cefixima, 400 mg/ 12 h, via oral, durante 5 días. Y con estreptoquinasa + estreptodornasa, 1 comp / 8h, via oral, durante 7 días.



Figura 1. Pezón supernumerario inframamario izquierdo. Comienzo de la inflamación.

A la semana (figura 2), se había formado un pequeño absceso, que drenó espontáneamente. Se tomó muestra para cultivo bacteriológico, cuyo informe indicó ausencia de gérmenes aerobios y anaerobios. A la espera del resultado se trató con amoxicilina + ácido clavulánico,

875/ 125 mg, 1 comp / 8h, via oral, durante 5 días más. Se practicaron curas diarias con povidona yodada.



Figura 2. Formación de absceso y pus.

Al mes, ya no existía inflamación (figura 3), pero persistía pigmentación en la zona.



Figura 3. Resolución del proceso. Pigmentación Residual.

DISCUSION

Las anomalías congénitas en 1000 recién nacidos (493 niñas y 507 niños) en 2011-2012 (6) fueron de 11 diferentes tipos, en 48/ 1000 (4,8%). Entre las más frecuentes, estaban en 2º lugar los pezones accesorios, con 6 casos. Son anomalías raras y benignas, pero hay que informar a los padres.

En un estudio de 2006-2007 (7), comparando 166 niños

y un grupo control de 182 niños , hubo alta incidencia de anomalías de riñón y tracto urinario. Había 11 niños con pezones accesorios (8 niños y 3 niñas) y en el grupo control 2 (1 niño y 1 niña). Las anomalías renales y del tracto urinario fueron 6,62% versus 1,04% ($p < 0,05$), sería un tema que debe investigarse. Pero para otros autores no existe dicha asociación.

Hay que distinguir politelia (pezón accesorio) de polimastia (mama accesoria). La mama accesoria suele ser torácica , en la línea mamaria (8), y axilar. Y sí se asocia a malformaciones renales y torácicas. Como existe la posibilidad de tener la misma patología que en la mama normal, incluso neoplasias (fibroadenomas, mastopatía fibroquística, etc), puede extirparse y hacer estudio anatomopatológico.

La polimastia puede ser asintomática o causar dolor, restricción de movimientos del brazo (en caso axilar), descarga de secreción (galactorrea) o ser un problema cosmético o psicológico (9). Hay que hacer el diagnóstico diferencial con: lipoma, linfadenopatía, linfadenitis, quiste epidérmico , malformación vascular, fibroadenoma, schwannoma, incluso cáncer de mama. Se pueden practicar: ecografías, mamografías y resonancia magnética nuclear. Se aconseja la biopsia excisional.

Volviendo a la politelia, no hay preferencias por un lado, y es baja la incidencia de bilateralidad (8) El diagnóstico de politelia, pezón accesorio, es clínico, con la inspección visual. Pero puede utilizarse la dermoscopia o la microscopia digital , para el diagnóstico diferencial de: dermatofibroma, fibromas, nevus, melanomas, manchas café con leche, lentigos, nevo melanocítico, etc.

Y sobre nuestro caso, una infección en pezón accesorio, por el roce de un sujetador con aros, en la zona inframamaria izquierda, por la erosión en piel que permite la introducción de gérmenes de la piel, que llegan a producir un absceso, que se resuelve con tratamiento antibiótico y antiinflamatorio, y el drenaje del absceso. Sin infección, el tratamiento de la politelia es opcional (10) , pero como puede haber infección y abscesos (como en nuestro caso), y hasta tumores, entonces el tratamiento quirúrgico sería necesario.

BIBLIOGRAFIA

1. FERNANDEZ-CID , A y PARERA , V. Anomalías del desarrollo mamario , en Mastología de Fernández –Cid y cols. Masson , Barcelona , 2ª ed , 2000; 17 : 275-276.
2. BLAND , K.I y ROMRELL, L.J . Trastornos congénitos y adquiridos del desarrollo y crecimiento mamaros , en La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas, de Bland y Copeland III. Ed Panamericana , Buenos Aires , 3ª ed , 2007 ; 8 : 222-226.
3. GALLI-TSINOPOULOU , A y STERGIDOU , D . Polythelia : simple atavistic remnant or a suspicious clinical sign for investigation ? Pediatric Endocrinol Rev , 2014 ; 11 : 290-297.
4. KLUGER , N y JEGOU , M-H. An accessory nipple revealed during pregnancy. Press Med , 2014 ; 43 : 1146-1148.
5. SLADDEN , M.J y SLADDEN , J. A. A novel treatment for accessory nipple (letter). Br J dermatol , 2008 ; 158 : 405.
6. SOLAK , S.S ; ALTUNAY , I.K ; DEMIRQ , G.T y CAN , B. Prevalence of congenital cutaneous anomalies in 1000 newborns and a review of the literature. Am J perinatol , 2016 ; 33:79-83.
7. FERRARA , P ; GIORGIO , V ; VITELLI , O , GATTO , A ; ROMANO , V ; DEL BUFALO , P y NICOLETTI , A. Polythelia : still a marker of urinary tract anomalies in children ? Scand J Urol Nephrol, 2009 ; 43 : 47-50.
8. CAOUILLE-LABERGE , L y DORSUK , D. Congenital anomalies of the breast. Seminars Plastic Surg , 2013 ; 27 : 36-41.
9. SINGAL , R ; MEHTA , S.K ; BALA , J ; ZAMAN, M ; MITTAL , A , GUPTA , G ; RUDRA , S y SINGAL, S. A study of evaluation and management of rare congenital breast diseases. J Clin Diag Res , 2016 ; 10 : pc 18 –pc 24.
10. SOMMA , F ; CALZONI , C ; ARLEO , S y CHIUMMARIELLO , S. Politelia e mammaella sopranumeraria . Nostra esperienza e revisione della letteratura. Ann Ital Chir , 2012 ; 83 : 109-112.

TRIBUNA HUMANÍSTICA

LOS FICTICIOS EMBARAZOS DE MARIA DE LAS MERCEDES ORLEANS BORBON 1860-1878

The fictitious pregnancies of MARIA of the MERCEDES ORLEANS BORBON 1860-1878

El 26 de junio de 1878, España se sobrecogía de dolor ante el fallecimiento de una de sus reinas más queridas, Mercedes de Orleans y Borbón. (figura 1) Un Madrid multitudinario se disponía a despedirla entre llantos y cánticos a su desconsolado regio marido (figura 2) “Dónde vas Alfonso XII, donde vas triste de ti.....”

El parte médico dictado por el catedrático de obstetricia de Madrid, marqués de San Gregorio, Tomás de Corral y Oña (figura 3) en la «Gaceta» rezaba así: «Cumplo el dolorosísimo deber de poner en conocimiento de V. E. que S. M. la Reina nuestra Señora doña María de las Mercedes Orleáns y Borbón ha fallecido a las doce y cuarto del día de hoy a consecuencia de una fiebre gástrica nerviosa, acompañada de grandes hemorragias intestinales».



Figura 1. Maria de la Mercedes de Orleans y Borbon

Todo lo que se ha publicado sobre la salud de esta reina, desde el momento en que principia la enfermedad hasta su deceso, es desmañado, poco riguroso y no soporta los más elementales razonamientos a la luz de los conocimientos actuales

Para poner los hechos en su contexto conviene recordar que Mercedes nació la noche de San Juan de 1860 en el palacio real de Madrid (figura 4). Su madre era la infanta Luisa Fernanda (figura 5) hermana de la reina Isabel II y su padre Antonio de Orleans Borbón, Duque de Montpensier

(figura 6) hijo del rey Luis Felipe I de Francia. Curiosamente en un parto asistido por el mismo médico que

18 años después firmaría su defunción. Estas cosas pasan en el mundo de la medicina. El parejo médico que con sus esfuerzos



Figura 3. Tomás de Corral y Oña



Figura 2. Alfonso XII



Figura 4. Palacio Real de Madrid



Figura 5. Maria Luisa Fernanda de Borbón y Borbón

ayudó a darle vida, fue inhábil luego, pese a su gran preparación y conocimientos, de retenerla en ella. Pasó su infancia en Sevilla, en el Palacio (figura 7) construido para ser escuela de mareantes, pero que acabó adquirido por Montpensier en 1849. Allí montó una corte paralela, con sequito, saraos, y tramas. Harto conocidas las intrigas del padre de Mercedes para ser rey de España financiando en 1868 la revolución gloriosa que destronó a Isabel II. En marzo de 1870 mató en duelo al infante Enrique de Borbón cuñado de la reina. Montpensier no era trigo limpio. En diciembre de ese mismo año sufragó el asesinato del general Juan Prim,

valedor de Amadeo I como rey de España, perpetrado por unos sicarios, encabezados por el jerezano Paul y Angulo. Tras estos hechos Montpensier tuvo que exiliarse con su familia y Mercedes siguió como es lógico a su padre. En diciembre de 1872 conoce a su primo Alfonso, hijo de Isabel II, cuando él tenía 15 años, iniciándose entre ellos una relación que trascendió inmediatamente al pueblo, perdurablemente ávido de estas noticias regias. Al contrario de la madre de él, que no quería la boda ni en pintura por los motivos antes explicados, las gentes de a pie, vieron con agrado el noviazgo. La boda se celebró, el 23 de enero de 1878 en la basílica de Atocha. (figuras 8 y 9). Desde el pronunciamiento de Martínez Campos en 1874 y la restauración, Alfonso era rey de España por lo que nuestra protagonista pasó a ser reina consorte, la más joven que hemos tenido, cuando contaba 17 años. El rey tenía entonces 20.

El 22 de marzo de 1878 empezarán los hechos que nos ocupan. La reina principió a sentirse mal con palidez, nauseas



Figura 7. Palacio de los Montpensier

vómitos y anorexia. Enrique Junceda Avello el estudioso ginecólogo en su Libro “Ginecología y vida íntima de las reinas de España” afirma que el aborto se consumó probablemente el 28 de marzo al regreso de un largo paseo a caballo de la reina. Mi teoría es que tal aborto nunca existió. La probabilidad de un embarazo en el primer mes de relaciones es de menos del 25%, en nuestro caso la edad gestacional en el supuesto de existir tal preñez no llegaría a las 6 semanas y el bueno de Don Tomás no disponía de los medios que tenemos hoy día para hacer un diagnóstico preciso (ecografía y analítica para determinación de b-HCG). Basado en unos síntomas tan inespecíficos no es de extrañar que El Dr Corral y Oña en los partes médicos que

emitía en la “Gaceta” no hablara nunca de que la reina estuviera encinta. Tampoco se le practicó legrado alguno que figurara, por lo que si hubo aborto fue completo, o lo más probable no era un aborto sino un simple retraso menstrual seguido de regla abundante. Es más, pasados un breve periodo de tiempo, en mayo, la sintomatología volvía a



Figura 6. Antonio de Orleans y Borbon



Figura 8. Basílica de Atocha

aparecer. Más nauseas y vómitos. Esta vez el marqués de San Gregorio sí habló de embarazo y firmó en la «Gaceta» parte facultativo el 18 de junio: *«Viene aquejada desde fines del mes anterior de las molestias que anuncian algunas veces el principio del embarazo. En estos últimos se ha observado en S. M. una fiebre poco intensa de forma intermitente y tipo irregular, que ha desaparecido en virtud de los medios apropiados; pero persiste la predisposición al vómito y la inapetencia, con el malestar y debilidad consiguientes».*



Figura 9. Altar Basilica Atocha

Nombra la posibilidad de embarazo pero de una forma tan vaga como imprecisa “Molestias que anuncian algunas veces”, es decir como el reloj del gallego o el intermitente, que unas veces funcionaba y otras no. Los mismos argumentos que mantengo pero elevados ya a máxima potencia. La probabilidad que por segunda vez se hubiera quedado embarazada inmediatamente tras la regla es ahora mínima. No hay ningún dato que nos induzca a pensar en ello, salvando el deseo



Figura 10. Federico Rubio y Galli

de la familia y el ansia de los médicos porque así fuera. Es más, la evolución que sigue a continuación abunda en esta opinión. Aparece fiebre alta, 40-41° C el mismo día 18 de junio. Don Tomás ya no se siente seguro y presionado por la responsabilidad, el ambiente, la familia, y el todopoderoso e intrigante suegro llama a consulta a los más afamados médicos de aquel tiempo: Federico Rubio y Gali, (figura 10), José Calvo y Martín, Cesáreo Fernández Losada, José de Arce y Luque, José Díaz Benito y Angulo, Laureano García Camisón y Tomás Santero y Moreno. El inefable Montpensier por su cuenta, también convoca a dos insignes catedráticos de la Facultad de Medicina de París. “Too many cooks spoil the broth” dicen los ingleses.



Figura 11. La Almudena

El 22 de junio acontece la primera hemorragia digestiva. El estado empieza a ser ya muy grave.

Nada que ver con un embarazo por supuesto, y las enterorragias incoercibles y repetidas ponen en grave peligro la vida de la paciente. Como hemos citado Federico Rubio y Galli, nacido en la calle larga del Puerto de Santa María aunque algunos erróneamente le atribuyan natividad sevillana, que estaba en el apogeo de su carrera fue uno de los galenos llamados a consulta. Todo el mundo sabía que era republicano y antimonárquico pero como no podía ser de otra manera, la medicina no conoce de políticas, o al menos no debería, aceptó visitar a la reina. Diagnosticó que era un aborto con restos por no haberse legrado. No creo que estuviera en lo cierto. Le recetó aceite alcanforado e inyecciones de cloruro férrico para la anemia. Todo inútil. Los partes médicos sucesivos, de los días 24 y 25 emitidos con intervalos de pocas horas entre uno y otro, según se acelera el proceso, son cada vez más pesimistas: “Desde el principio de la tarde se observa la violencia de la sintomatologías”, “La enfermedad continúa con la exacerbación y, lejos ésta de decrecer, aumenta notablemente, perturbando la función de los centros nerviosos”, “No hay alivio alguno de los síntomas. La vida de S.M. la Reina nuestra Señora se halla en peligro inminente”.



Figura 12. Tumba de Mercedes en La almudena

El 26 de junio de 1878, con 18 años y dos días, tras apenas cinco meses de casada, la Reina M^a Mercedes de Orleans y Borbón Carita de ángel", como se la llamaba por el donaire de su cara, pasaba a la inmortalidad en el propio Palacio Real de Madrid en que nació.

El parte oficial, firmado por D Tomás ,apareció al día siguiente en La Gaceta y afirmaba “*La Reina Nuestra Señora ha fallecido (...) a consecuencia de una fiebre gástrica nerviosa, acompañada de grandes hemorragias intestinales*”. Una terminología de su época que, con algunos datos extraídos del relato de la enfermedad, nos deben servir para intentar aproximarnos a un diagnóstico que casi con toda seguridad fue una fiebre tifoidea. Algo de esto se barruntaban ya los corrillos y mentideros de la corte y no por especial sabiduría médica sino porque eran, infaustamente, síntomas muy similares a los que padecían otras personas aquejadas de ese mal tan frecuente en la época. Acto continuo fue enterrada de forma provisional en el monasterio del Escorial, no en el panteón real, allí únicamente alcanzan ser enterradas reinas con descendencia, sino en uno contiguo. A ella le daba igual. Quería ir a una nueva catedral, que inspiró, La Almudena (figura 11). Su marido inició su construcción en 1883. Tuvo que esperar, pero finalmente su deseo se cumplió el 8 de noviembre del año 2000. (figura 12) Es curioso que ahora dicha catedral sea también foco de atención porque puede tener como vecino a Francisco Franco. Unos cuantos dispuestos a remover las cenizas del pasado y no dejar descansar a los muertos en la paz de sus tumbas, se han empeñado en desenterrarlo y su familia que tiene un panteón privado en La Almudena lo han propuesto como destino, donde podría dar con sus huesos y nunca mejor dicho.



Figura 13. Palacio de los Montpensier en Sanlúcar

Pero volvamos a la desgraciada muerte de Mercedes. La relación y fábula de Benavente premio Nobel de literatura en con este caso es también curiosa. Su padre era el primer pediatra asaz famoso de la época. Don Jacinto dramaturgo notable pero imberbe clínico, se atrevió a escribir: “*Estoy seguro de que si mi padre se hubiera encargado de la asistencia de la Reina, pero él solo, sin intromisiones de otros médicos, la reina Mercedes no hubiera muerto en plena juventud. Mi madre, que sentía plena simpatía por la pobre reina, cuya muerte fue muy sentida en toda España, se lamentaba muchas veces de que no se hubiera llamado a mi padre, y no ciertamente por presumir de señora de médico palatino, sino porque siempre creyó que los médicos no habían entendido la enfermedad*».

En esto último si estaba en lo cierto. Diagnosticaron embarazo dónde lo que había era una infección que como hemos dicho el mismo pueblo se atrevió a etiquetar: Fiebre tifoidea. Este era casi seguro el diagnóstico de la enfermedad de la reina provocada probablemente por una contaminación de las aguas del Palacio de San Telmo con las heces de los enfermos de Triana vertidas al Guadalquivir

que se filtraban a los pozos del palacio. La sintomatología y el desenlace final con hemorragias intestinales, endocarditis y fallo cardíaco es más propio de la salmonella tifoidea que de un aborto, que hubiese cursado con metrorragias.

Para más prodigalidad, es bien conocido que al menos cuatro hermanos de la reina también criados en el palacio de Sevilla murieron de distintos cuadros, muy mal tipificados, pero todos con una característica común: fiebre. Pero no nos engañemos. Aunque la hubiesen diagnosticado correctamente es difícil que con los medios de la época la hubiesen salvado. El tifus, la fiebre tifoidea, está causada como es sabido por la Salmonella Typhosa, germen que Karl Eberth descubrió en 1880, años después del fallecimiento de la reina Mercedes y los antibióticos con los que se trata y cura hoy día, advinieron todavía más tarde, después de la segunda guerra mundial .Antonio de Montpensier murió en Sanlúcar de Barrameda en 1890, en su palacio veraniego (figura 13) y posteriormente lo haría su esposa María Luisa que falleció en 1897 no sin antes donar 18 hectáreas de los jardines de palacio a la ciudad de Sevilla: Es el famosos parque de María Luisa (figura 14) de la actualidad que por ese motivo lleva su nombre.

EL Palacio se donó a la Archidiócesis de Sevilla que lo destinó a seminario primero siendo posteriormente durante una temporada también residencia de estudiantes, época en la que tuve la oportunidad hoy impensable de pernoctar allí.

En 1989 se adquirió por la Junta de Andalucía pasando a albergar el Gobierno andaluz en 1992. Es de suponer que el tema de las filtraciones a los jardines ha sido subsanado.

Singular y querida reina y singular doloroso sentimiento el que los afligidos españoles experimentaron por su muerte. Quiso Dios y el acaso, que muriera en su tierna juventud dando pie a romances, leyendas películas y canciones, la más conocida de estas de autor anónimo la que reza



Figura 14. Parque de María Luisa Sevilla

*Los faroles de Palacio/ya no quieren alumbrar,
Porque Mercedes se ha muerto
Y luto quieren guardar
Mercedes ya se ha muerto
Muerta está que yo la vi
Cuatro Duques la llevaban
Por las calles de Madrid*

**José Manuel Bajo Arenas
CATEDRÁTICO DE OBSTETRICIA Y
GINECOLOGÍA UAM**

INMUNIDAD BACTERIANA

Financiado por
el Sistema
Nacional de Salud

¿Cómo evitar las infecciones urinarias
de repetición ITU?



AUTOVACUNAS
bacterianas

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

PROTECCIÓN INDIVIDUALIZADA CON GARANTÍA TRIPLE

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

Eficacia en más del 90% de los pacientes

Estudio observacional del Hospital Universitario de Santa Cristina de Madrid. Se realizó con 300 pacientes con infecciones urinarias de repetición, tratado con autovacunas bacterianas sublingual con nebulizador dos dosis/día, durante tres años



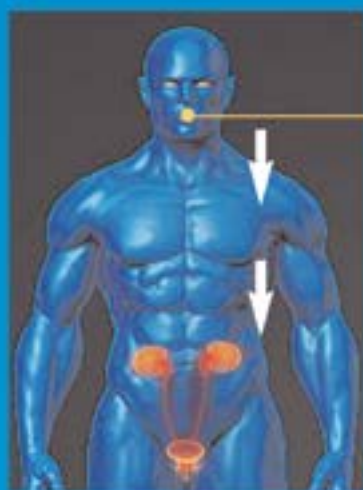
El 90% de los pacientes del primer año no tuvieron ningún episodio de infecciones de repetición (cistitis)

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

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

INMUNOTERPIA

Hacia una solución individualizada



Lugar de inducción

Efectos protectores a distancia

Lugares efectores

↑ IgA

INMUNIDAD DE MUCOSAS
Efectos sobre la inmunidad específica e inespecífica



Financiado por el Sistema Nacional de Salud

Indicaciones



MUJER

Infecciones urinarias recurrentes (ITU)
Cistitis



HOMBRE

Cistitis
Prostatitis
Uretritis
Orquitis
Pielonefritis

Seguras y cómodas de administrar

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

Posología

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



Vía de administración oral
Spray Nebulizador

Financiado por
el Sistema
Nacional de Salud

AUTOVACUNAS bacterianas

Beneficios

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



Información del producto

La autovacuna es una suspensión de microorganismos completos inactivados por calor, indicada en el tratamiento de infecciones urológicas y del tracto urinario. **INDICACIONES.** Infecciones urológicas. Uretritis, cistitis, prostatitis, pielitis y pielonefritis. Profilaxis y tratamiento de infecciones urinarias recidivantes en pacientes afectados de paraplejía con disfunción vesical. **PRESENTACION.** La autovacuna se presenta en frasco nebulizador con 30 ml de suspensión para administración sublingual a una concentración de 109 UFC/ml. **COMPOSICION.** Microorganismos completos inactivados por la acción del calor. Excipientes: Se utiliza como vehículo una mezcla de los siguientes excipientes: Timersal (0,1% v/v), Cloruro sódico (0,9% p/v), Metilcelulosa (0,5% p/v), Esencia de naranja (0,025% v/v), Agua destilada; csp 30 ml. **POSOLOGIA.** La dosis normal para un adulto es: Tomar una dosis sublingual de 2 pulsaciones diarias del nebulizador en una sola toma hasta terminar el frasco (duración aproximada de 7 semanas). Esta pauta será la empleada siempre que su médico no le indique otra. **INSTRUCCIONES PARA USO ADECUADO.** Agitar enérgicamente antes de cada dosificación. El tratamiento debe administrarse exclusivamente por vía sublingual. El vial debe estar en posición vertical, sin invertirse. Es conveniente tomar la autovacuna distanciada un par de horas de las comidas, para garantizar su total absorción. Antes de administrar la primera dosis, se debe efectuar 3 ó 4 pulsaciones al aire, para llenar completamente el circuito y la válvula dosificadora. No deberá quedar en la boca restos de comidas anteriores. Es conveniente realizar un enjuague de la boca con agua antes de tomar la autovacuna. Evite lavar-se los dientes con dentífrico que contenga menta o mentol, ya que esta sustancia interfiere en la correcta absorción de la autovacuna. Quite el tapón de la autovacuna y ponga la cánula dosificadora nebulizadora debajo de la lengua, manteniendo el vial en posición vertical. Presionar dos veces seguidas, manteniendo en la medida de lo posible el líquido bajo la lengua hasta su completa absorción. **CONSERVACION.** Conservar preferentemente entre 2 y 8°C (en nevera). No congelar. **PRECIO.** PVP + IVA

Bibliografía

(1) Cruz y cols. European Urology Supplements 2009; 762-768. (2) Lorenzo Gómez M, Padilla-Fernández B, García-Criado J, Gil-Wicente A, Silva-Abuin J. Evaluation of a therapeutic vaccine for the prevention of recurrent urinary tract infections versus prophylactic treatment with antibiotics. International Urogynecology Journal. DOI 10.1007/s00152-012-1853-5. (3) Lentz, G. Glob. libr. women's med., (ISSN 1756-2228) 2009; DOI 10.3843/GLOWM.10118. (4) Ueling DT, Hopkins W J, Dahmer LA et al. Phase I clinical trial of vaginal mucosal immunization for recurrent urinary tract infection. J Urol, 1994, 152:2306-2311. (5) Harandi, 2010. Vaccine adjuvants: A priority for vaccine research. Vaccine 28 (2010) 2363-236. (6) Stapleton A. Novel approaches to prevention of urinary tract infections. Infect Dis Clin N Am 2003, 17:457-471. (7) Hartwig W, Bauer, Schanz Aloussi, Günther Egger, Hans-Martin Blumlein, Gabriel Cosma, Claude C. Schalmán on behalf of the Multicenter UTI Study Group. A Long-Term, Multicenter, Double-Blind Study of an Escherichia Coli Extract (OM-89) in Female Patients with Recurrent Urinary Tract Infections. (8) Francisco Cruz, Miriam Domros, Kurt G. Naber, Hartwig W. Bauer, Gabriel Cosma. Recurrent Urinary Tract Infections. Uro-Vaxim, a New Alternative.

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



Vacunas fabricadas por Biowise Pharmaceuticals

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

TRIBUNA HUMANÍSTICA

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

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

Profesor Julio Cruz y Hermida

Acevedo Guerra, Evaristo: (1915/1997)

Aquella lejana tarde de Mayo de 1966, en que Evaristo Acevedo acudió a mi Consulta, acompañando a Victorina de la Puente, su simpática esposa, se me mostró como un singular personaje, con una faceta de humorista inteligente, o bien, como una inteligencia empapada de fino sentido del humor. Hacía buena la sentencia de Oscar Wilde de que "El Humor es el hijo de la Inteligencia".

Su "carta de presentación" (aparte de la propia, que todos conocíamos y que generaba su fama de prestigioso e inquieto periodista), venía dada por otros colegas suyos de la Asociación de la Prensa de Madrid, a cuyas esposas, como Ginecólogo del Cuadro Médico, había atendido. Conociendo él mis devociones Humanísticas por la Historia y la Literatura, y mis aficiones por el Humor y la Ironía expresadas en mis publicaciones, no podía dejar de estar presente una pronta empatía entre ambos, en la que, la relación Médico-Paciente-Cónyuge, tenía visos de convertirse en otra superior relación: la de una inicial y firme amistad.

Cumplí gustoso mis deberes profesionales con Victorina: la exploré, la diagnosticué de un tumor benigno uterino que le comportaba severas hemorragias, y, finalmente, se lo extirpé quirúrgicamente. La relación con ella finiquitó prácticamente cuando la di el alta por curación.

La amistad con él se inició en ese momento, y pervivió durante años postreros.

Me comentó que en su juventud ejerció la digna profesión de Cartero. Cuando llegó a la cima de la popularidad, tuvo el honor de ser nombrado oficialmente "Cartero Honorario", como su buen amigo **Antonio Mingote**. También me habló de que inició los estudios de Derecho, truncados por la Guerra Civil, y que aquella circunstancia le impulsó a cambiar su destino, agrandando su auténtica vocación: la de Escritor y Periodista.

En 1951, apoyado por Mingote, ingresa en la famosa Revista "La Codorniz" (cuyo vanidoso lema: "la Revista mas inteligente, para el lector mas inteligente", la supuso felicitaciones y censuras), encargándose de las populares Secciones: "La Comisaría de papel" y la "Cárcel de papel". Dos años después es nombrado colaborador fijo del Diario "Informaciones", donde crea y dirige el sugerente Espacio "Con gafas destempladas"; trabajo que compatibiliza en 1960 con la célebre y crítica Columna "El palo y la Vela".

Fue un humorista "serio, culto e inteligente, amén de educado y alejado de la chabacanería. Además de popular Periodista (se le atribuyen cerca de 10.000 artículos publicados), la Naturaleza le privó -muy a pesar de la pareja- del hermoso don de los



Profesor Julio Cruz y Hermida

hijos, pero le compensó con la fecundidad de la pluma. Publicó bastantes libros de éxito, entre los que merecen consignarse: "Los Serenos duermen de noche" (1954), "Los ancianitos son una lata" (1956), "Enciclopedia del despiste Nacional" (1957), "Cuarenta y nueve españoles en pijama y uno en camiseta" (1959), y "Triunfe en Sociedad hablando mal de todo" (1963).

Es en el año 1966 -el que nos conocimos- cuando publica su Obra cumbre, titulada "Teoría e interpretación del Humor español", (que me llevó personalmente a mi Despacho, amablemente dedicada), con unas 300 páginas de serio trabajo de investigación, que por su esfuerzo cultural, bien hubiera podido ser firmado con uno de sus seudónimos preferidos: "Evaristóteles". Entre los muchos capítulos de la Obra, me llamó especialmente la atención uno dedicado a los "Tres Mosqueteros del Humor español", a los que se unía un cuarto, como en la novela de Dumas: Fernández Florez, su gran ídolo y maestro (equivalente a Aramis). Los otros: Julio Camba (Athos); Gómez de la Serna (Porthos), y Jardiel Poncela (D'Artagnan). En esta equiparación, Evaristo creía ver, en los autores mentados, ciertas afinidades con los intérpretes de Alejandro Dumas.



El día que me llevó a mi Despacho su "Obra Cumbre", lo encontré físicamente cansado y desmejorado en relación con visitas anteriores. Pero ello no fue óbice para que me anunciara con ilusión el proyecto que tenía en ciernes: un serio Ensayo antológico con los chistes más antiguos del mundo especificándome que el más viejo databa del año 1400 antes de Cristo... Ignoro si llegó a buen fin el curioso proyecto. De lo que si estoy seguro es que, en su arribada al Cielo, Evaristo seguirá haciendo reír a toda la Corte Celestial.

Aquel día que me entregó su gran Libro me confesó que "le faltaban la salud y las fuerzas, pero no el Humor", y me contó una curiosa anécdota, que había leído en el Daily Mirror la semana pasada: En la Consulta, un Médico entrevista a una paciente y le dice: si descubro que es necesario operarla, ¿tendría usted el suficiente dinero para pagarme la intervención? Óigame Doctor-contesta ella-. Si yo no tengo ese dinero para pagarle, ¿creerá usted necesario operarme?. La gracia -que era mucha- valía menos que el mensaje de fondo que encerraba la conversación. A veces, la ética supera al humor.

Dejamos de vernos por algún tiempo. Tan sólo alguna carta o llamada telefónica, para felicitarnos por algún éxito profesional de uno de los dos. Finalmente, perdí la pista de su grata relación. Alguien, que le quería como yo, me llamó a casa, para decirme que el 31 de Enero de 1997, Evaristo Acevedo había fallecido víctima de un infarto agudo de miocardio; sin llorar, pero tampoco sin reírse... como era su habitual costumbre.

Benavente, Jacinto:

Nuestro Premio Nóbel, por antonomasia. Uno de los mas grandes Escritores y Comediógrafos del s. XX, con pujante proyección internacional; una mente y una pluma lúcida y brillante; un lujo para todos los españoles, que renovó la dramaturgia imperante.

Nació en Madrid (1886), en el 2º piso del número 27 de la calle de León, muy próximo a la Real Academia Española de la Historia, en la que vivió, como Director de la misma, Don Marcelino **Menéndez y Pelayo**. Como datos para la otra historia de nuestro personaje, debemos consignar que fue bautizado en la Iglesia parroquial de San Sebastián, donde también recibió las aguas del Bautismo, **Don José Echegaray**. Y, permitanme inmiscuirme en esta parcela geográfica de nuestra historia, acusándome del pecado de vanidad, al comunicar al amable lector que quien le refiere estos hechos, nació (1927) en la misma calle de León, en el 4º piso del número 16, siendo bautizado en la misma Pila que sus ilustres predecesores. La Iglesia de San Sebastián ha sido muy generosa en dar cobijo sagrado a gentes relevantes. En ella se casó **Gustavo Adolfo Becquer**, y en su cripta estuvieron enterrados Lope de Vega y su tormentoso y gran amor, **Marta de Nebares**.

Don Jacinto fue el tercero de los hijos del matrimonio formado por D^a **Venancia Martínez**, vecina del madrileño pueblo

de Villarejo de Salvanés, y D. **Mariano Benavente**, joven Pediatra, a quien conoció cuando éste obtuvo la plaza de Médico Titular de Villarejo de Salvanés. Con el tiempo, Don Mariano llegó a ser un prestigioso Médico Puericultor, que acaudilló el movimiento de segregación de la Pediatría del Arte de los Partos. Pudiéramos decir, que fue el creador de la Pediatría española.

En la cumbre de su fama literaria, el Teatro fue generoso con él, y Don Jacinto con el Teatro, al que dio renovación y prestigio con su nueva dramaturgia. Fue fino conocedor de la psicología femenina, y las frases que lanzaban las protagonistas de sus Comedias y Dramas, hoy permanecen en forma de sentencias. Recordemos algunas de ellas:

“¿Dices que me quieres tanto como yo a ti? Demasiado sé que me quieres muy poco”, “El verdadero cariño no es el que perdona nuestros defectos, sino el que no los desea conocer”.

“Las Mujeres amamos, por lo regulan, a quien menos lo merece. Es que preferimos hacer limosnas a dar premios.”

“Las Mujeres perdonan, casi siempre, al que las ha engañado, pero nunca perdonan al que no han podido engañar.”

“Para estudiar a la Mujer, no sirve la mujer propia. Hay que estudiarla en las mujeres de los amigos. Ya sabéis que los mejores estudiantes, son los que estudian en libros prestados.”

“Nunca, como al morir nuestra madre, necesitamos creer que hay un Cielo.” (palabras dignas de ser esculpidas en el mármol místico de un Tomás Kempis)

Detrás de estas frases están las Comedias que las dieron vida. Éstas solían ser una fina crítica a la Sociedad, centrándola en la Clase aristocrática y alta, y en menor grado, en la Clase media acomodada. De su enorme producción teatral, recogemos algunas de las más importantes y famosas: “El nido ajeno” (la primera de ellas, estrenada en 1894); “Pepa Doncel”, “El marido de la Téllez”, “La noche del sábado”, “Campo de armiño”, “La propia estimación”, “La Infanzona”, “La Ciudad alegre y confiada”, y “Rosas de Otoño”. Ligada a su creación teatral, cobra especial atención la pequeña población toledana de Aldeanuevo de Escalona, lugar en que Don Jacinto iba a veranear (1915/1912). Parece ser que en este lugar escribió su obra cumbre “Los intereses creados”; y que se inspiró en las gentes del pueblo, para trasladarlas teatralmente a los personajes de sus dos grandes dramas rurales: “La malquerida” y “Señora Ama”.

Mi conocimiento con Don Jacinto Benavente se remonta al Otoño de 1948. Una mañana, al terminar las Clases en la Facultad de Medicina de San Carlos, subiendo por la empinada calle de Atocha, llegué a su domicilio, en el número 20, próximo a la Plaza que hoy lleva su nombre. Ascendí al 4º piso, en que vivía el famoso dramaturgo, y llamé emocionado a su puerta. Me abrió una rústica pero cortés criada, a la que expliqué el motivo de mi presencia allí: <era un joven estudiante de Medicina que deseaba que Don Jacinto me firmase un libro suyo (el tomo I de las “Obras completas”-editorial Aguilar-) y, a ser posible, verle y estrechar su mano >. No me invitó a pasar adentro pero ella sí penetró al interior de la vivienda, y a los pocos minutos salió con el encargo de su Señor, de que volviera al día siguiente a recoger firmado el libro que la entregué. Mi satisfacción por el logro obtenido fue inenarrable, y por eso me permito narrarlo.

Al día siguiente estaba frente a la puerta de su casa para recoger el importante trofeo del libro dedicado. Llamé al timbre, y la criada me abrió nuevamente la puerta, anunciándome solemnemente: “El Señor quiere hablar con usted antes de entregarle el libro”. Mi respuesta fue más fisiológica que verbal: me quede emocionalmente mudo, mientras el pulso se aceleraba.

La sirvienta me pasó a la biblioteca; sin ningún lujo, pero plagada de libros anárquicamente colocados. Aquello era para mí un auténtico santuario.

En tales momentos me vino al recuerdo la anécdota que habla leído en alguna publicación, sobre aquel lugar. Ante aquella magnífica biblioteca, un autor teatral incomprometido y un tanto envidiosillo, quiso ver en ella la clave de los triunfos literarios del maestro: “¡Caramba, don Jacinto, con esta biblioteca ya se pueden escribir buenas Comedias!, a lo que Benavente, sonriendo bonachón le replicó: “Pues ahí la tiene usted, querido mío: ¡A cubrirse de gloria!”

Debieron ser breves minutos los que esperé tímidamente de pie, hasta que unos pasitos cortos y rápidos, me anunciaron su presencia. Aquel monstruo sagrado de la literatura universal, abultaba menos que el más pequeño de mis actuales nietos. Una boina cubría su calva cabeza, y unas gafas, correctoras de una diplopia, velaban sus inquietos y penetrantes ojos.

Con ademán enérgico me invitó a sentarme en un butacón; él hizo lo propio y sin mirarme casi a la cara, me preguntó mi nombre, estampando acto seguido una escueta dedicatoria en la primera página del libro: (“a D. Julio Cruz Hermida. Jacinto Benavente 11/48”); libro que, en los anaqueles de mi biblioteca, sigue ocupando un sitio preferente.

Después de agradecerle la atención de recibirme, creí que sería una buena credencial de amistoso acercamiento, hablarle de la calle de León y de la Parroquia de San Sebastián. No sé si es que su sordera le dificultaba oír mi relato, o que su avanzada edad le distanciaba ya de aquellas evocaciones; lo cierto es que no dio importancia al asunto, sin embargo si

se la dio a mi condición de estudiante de Medicina. Algo me habló de su padre y de su hermano **Avelino**, también Pediatra, pero lo que más me satisfizo fue el elogio a la profesión médica y el aliento que me inculcó a terminar mi Carrera.

Sobre temas médicos, recuerdo hoy todavía decir a Don Jacinto, que fue falsa la especie que se propaló en Madrid, de que el famoso **Doctor Velasco** sacaba a pasear en su carruaje de caballos, por las noches, la momia de su hija. El que su lujoso Coche llevara siempre, ante el asiento posterior, un retrato de su amada niña con dos lamparillas encendidas, fue la verdad que luego degeneró en leyenda de macabra fantasía. Así se lo contó su padre, amigo del Dr. Velasco.

Todo esto, y quizá algunas cosas más que no puedo recordar, me fueron contadas por Don Jacinto en forma un tanto rápida y atropellada, como si tuviera prisa. Pudiera ser así, pero luego he sabido que era su forma peculiar de hablar.

Tras un breve silencio, que interpreté como invitación de despedida, se levantó del sillón, y me acompañó hasta la puerta, despidiéndome con éstas o parecidas palabras: "Me ha agradado hablar con usted y saber que le gusta la Medicina, la Historia y la Literatura. Hágalas siempre compatibles, como lo hace su maestro y mi amigo, Gregorio Marañón. Si alguna vez hace novillos en San Carlos, venga otra vez a verme y le contaré cosas de mi padre y de Avelino con sus pacientes, que pocas personas conocen. No tuve oportunidad de volver a reunirme con él, pero sí de recordar vivamente sus palabras de despedida, al tiempo que, emocionado, estrechaba su pequeña y sarmentosa mano, contemplando aquél enjuto cuerpo, desproporcionado joyero que albergaba la valiosa gema de su cerebro: En aquel momento, me estaba llevando un imborrable recuerdo, para guardar en mi pequeña y personal historia.

En 1912, Benavente fue elegido miembro numerario de la Real Academia Española de la Lengua. El 10 de Diciembre de 1922, la Academia Sueca le concedió el Premio Nóbel de Literatura. En su vasto Currículum figuran innumerables Honores que son reflejo de la grandeza del personaje.

Vivió y murió en olor de multitudes. Al pequeño Cementerio madrileño de Galapagar, más de un millar de fervorosos admiradores acompañaron sus restos para darles cristiana sepultura. No solo enterraban a una Gloria Nacional; estaban enterrando una hermosa parcela de la Literatura universal. Lo que nadie ha podido enterrar, es el cariño, el respeto, y el recuerdo que mereció su persona y su monumental obra.

Bernabéu de Yeste, Santiago:

Uno de los personajes más importantes del Fútbol mundial, y un Icono y leyenda respetada y admirada por todo el madridismo. Hombre inteligente, trabajador y especialmente honesto, que no se sirvió de los altos cargos rectores que ocupó en el Real Madrid, en el fútbol nacional y en el internacional, para medrar y enriquecerse. Una persona, que manejó millones de pesetas en el ejercicio de su alta gestión, pero que no se lucró con ellos, ni se envaneció con la fama que le rodeó, viviendo una modesta vida personal.

En vez de poseer un gran Chalet en primera línea de Playa, y un Yate de lujo (como sí tenían algunos otros Presidentes de Clubes importantes), su honestidad sólo le permitía tener una pequeña casa en Santa Pola, donde pasaba sus descansos estivales, y una rústica Barca de remos para salir a pescar en aguas cercanas, a la que puso el nombre de "La saeta rubia".

Sus limitaciones monetarias le acompañaron hasta su muerte; penuria que trasladó a "**Doña María**", su sencilla y bonachona Viuda que, con escasos recursos para subsistir, tuvo que aceptar del Club una especial asignación económica mensual que le ayudó a soportar dignamente su difícil situación hasta su fallecimiento.

Su biografía nos indica que nació en la localidad albacetense de Almansa, en el seno de una familia numerosa (siete hermanos), de Clase media acomodada, que tras finalizar la Guerra Civil, se trasladó a vivir a Madrid. Estudió el Bachillerato en el Colegio de los Agustinos de San Lorenzo de El Escorial y, posteriormente acabó licenciándose en Derecho en la Universidad Central, aunque nunca ejerció como abogado. Le tiraba más el Deporte que la Jurisprudencia.

Fue Presidente de la Federación Castellana de Fútbol, pero su punto de mira final tendía hacia el Club de sus amores, el Real Madrid. C.F, donde, en su avasalladora juventud, actuó de jugador de cantera y, posteriormente, de titular, como eficaz delantero goleador, junto a futbolistas de la talla de Félix Pérez, Pepe Samitier, Quesada, Gaspar Rubio, René Petit, o Juanito Monjardín. Todo ello era el hermoso preámbulo de su entrega total al Real Madrid. Se decía que "el Madrid lo necesitaba a él, con la misma fuerza que él necesitaba al Madrid".

Llegó un momento crucial en su vida: el día que fue elegido Presidente del Club. Sabiéndose poseedor de una enorme capacidad de Gestión, la puso al servicio de la Institución blanca con deseos renovadores y de superación, y desde la Presidencia y como ambicioso visionario, puso en marcha su faraónico proyecto; el gran Estadio blanco.

El viejo y pequeño campo de fútbol, radicado en los altos de Chamartín de la Rosa (digno sucesor del campito de la calle O'donnell), se había quedado obsoleto, y en sus propios terrenos emprendió la valiente construcción del colosal Estadio con fachada al gran Paseo de la Castellana, con capacidad inicial para mas de 75.000 espectadores, susceptible de mayor ampliación. Y lo consiguió. El flamante "Estadio de Chamartín" se inauguró en Diciembre de 1947. Hoy punto principal en la ruta turística y cultural de la Ciudad de Madrid.

Por aquellas fechas, también se cumplió otro visionario proyecto: la creación de un gran Torneo futbolístico anual, en el que participaran, en principio, todos los equipos de Europa que hubieran ganado las competiciones de "Liga" en sus respectivos países. También lo consiguió; y ahora, cuando al comienzo de los Partidos y en la gran final se escucha el solemne Himno de la Champions, esos compases musicales reavivan m recuerdo hacia su persona.

Y dentro de esa capacidad visionaria, en el año 1953, logró el fichaje más importante y caro de un futbolista en España, el de **Alfredo Di Stéfano**, por el que se pagó al "Club Millonarios de Bogotá" algo mas de 50 millones de pesetas; una cantidad astronómica, en aquella época que, al fin y a la postre, resultó barata, si se valora el prestigio y rendimiento que aquel coloso del fútbol proporcionó al Club, durante los once años que duró su estancia como profesional en el mismo, llegándosele a considerar uno de los mejores futbolistas de toda la Historia. (véase el apartado: "Di Stéfano. A").

Siendo el que os cuenta todas estas cosas, un joven ginecólogo, pero con la afortunada circunstancia de que avalaran mi trabajo profesional varios de los jugadores del Real Madrid a cuyas esposas atendía en sus Partos, me hizo pensar que, a lo mejor, era el momento propicio de intentar integrarme oficialmente en la plantilla Médica de mi entrañable Club. Lo comenté con mi padre, amigo personal de Bernabéu, con quien tuvo íntima amistad desde su condición de prestigioso y veterano Crítico Deportivo de la Prensa Escrita. Le pareció razonable mi sugerencia, pidiéndole me concediese una entrevista con él. Don Santiago la aceptó y fui a verle, acompañado de dos pesos pesados del Equipo para que apoyasen mi pretensión: Alfredo Di Stéfano y Héctor Rial, que tenían mucho ascendente con el Presidente.

Me esperaba en su Despacho, sentado en un patriarcal sillón que acogía su gran humanidad corporal. Me saludó muy afablemente y, tras ello, me preguntó por mi padre, haciéndome un elogioso comentario de él, al tiempo que aprovechó para lanzar unas duras puyas sobre algunos de los profesionales que ejercían su actividad en aquel presente: "Muchos de los Periodistas de ahora no son como tu buen padre; son <moscas cojoneras> que pican, y pican con maldad". Dio varias chupadas en profundidad al hermoso Habano que se estaba fumando, y, una vez el humo se disipó, me abordó: "Cuéntame todo lo que Angel me ha dicho que me querías preguntar". Héctor y Alfredo, con su mirada, me animaban a que fuera en directo a la cuestión con el Jefe. Y así lo hice: "Don Santiago, soy madridista, desde que a los 12 años mi padre me hizo socio del Madrid. Ahora, mi gran ilusión, sería poder ejercer mi profesión dentro de nuestro querido Club, y por eso quería que usted me abriera las puertas para pertenecer a la plantilla médica del mismo. El **Dr. Neira** me ha dicho que si usted lo quiere puedo conseguirlo, y Alfredo y Héctor me han dicho lo mismo". Don Santiago volvió a llenar de humo del Puro el Despacho, y me dijo contundente: "El Dr. Neira es muy generoso conmigo y cree que yo tengo mas poder que nadie, y eso no es cierto. Hay una Junta directiva a la que consulto todo. Pero en este caso te voy a decir que no. Sé que los "chicos" están contentos contigo por lo que ayudas a sus mujeres en sus partos, pero el Club no está para convertirse en una Maternidad sino para tener Médicos que resuelvan las fracturas, las luxaciones y los meniscos de los huesos de nuestros Jugadores... Comprendí, su lógico razonamiento y él observó mi cara de resignada aceptación. Trató de consolarme: "Sigue atendiendo a los muchachos y a sus mujeres igual de bien que hasta ahora, y con eso, el Real Madrid y yo te estaremos agradecidos. ¡Ah!, dale a tu padre un gran abrazo, y le dices que le mandaremos el "Pase" del Palco para la próxima temporada. Es una gran persona y merece que le correspondamos ahora, por lo mucho que hizo por el fútbol en tiempos pasados".

Un inciso; el Doctor **Antonio Calderón Hernández**, fue miembro de la Real Academia de Medicina de Sevilla, y cambió el ejercicio de su profesión por la de Gerente del Club blanco, siendo en el mismo el hombre de confianza del Presidente. En palabras oídas a Bernabéu pude escuchar que "los dos mejores fichajes que he hecho en mi vida, han sido Antonio Calderón y Alfredo Di Stéfano".

Fue también un buen amigo de mi padre desde sus tiempos sevillanos; amistad que traspoló a mi persona al llegar a Madrid, y que se fortaleció por la circunstancia de asistir el parto gemelar a la esposa de su hijo, lo que nos llenó a todos de enorme alegría y, a mi, personalmente, de grata satisfacción.

En el final de vida de Santiago Bernabéu en que la gravedad de la enfermedad obligó a intentar paliarla con una voluntariosa intervención quirúrgica, el Dr. Calderón estuvo a su lado en el Quirófano, más como Médico que como Gerente. A las pocas horas de finalizarse, me llamó a casa para decirme compungido: "Julio, le han abierto y han vuelto a cerrar. La neoplasia de colon lo ha invadido todo. Una pena, se nos va don Santiago...". El cáncer le había metido el gol de su vida. Él, que ganaba todo, había perdido la última partida...

Junio de 1978. Unos amigos nos invitaron a mi mujer y a mí a presenciar la fase Final del Campeonato del Mundo de Fútbol en Argentina. Llegamos a Buenos Aires el 24, y al día siguiente mis hijos me comunican la triste noticia de su fallecimiento. El 26 comenzó la fase eliminatoria previa con el partido inaugural en el Estadio del River Plate, rebosante de público. Con los dos equipos alineados en el centro del terreno de juego, previo al comienzo del mismo, la megafonía del Estadio pidió silencio para anunciar que: "uno de los más grandes dirigentes del Fútbol Mundial, Don Santiago Bernabéu, había muerto, y que se guardaría un minuto de silencio en su memoria". Los más de 100.000 espectadores, en impresionante y emotivo silencio, hicieron suyo el "minuto". Un minuto de Eternidad. En aquel momento, millones de personas, a través de las Radios y las Televisiones, esparcidos por todo el mundo, tributaron también su personal homenaje a quien fue "primum inter pares" entre los grandes del Fútbol Mundial.

Nunca un "minuto" de recuerdo público a una persona, que acababa de ser enterrada a miles de kilómetros del lugar donde se la recordaba con respeto, dio emocionalmente tanto de sí, para recoger la ovación mas larga y sentida dirigida a Don Santiago Bernabéu de Yeste; un hombre bueno, integro, trabajador, y un visionario que transformó el pequeño fútbol de su época, en el gigante que hoy campea por cinco Continentes.

Butragueño Santos, Emilio.- (VII-1963)

Nació en Madrid en el seno de una familia de clase media acomodada, cuya actividad se centraba en el Comercio; en este caso, de Perfumería, con acreditado Establecimiento en una zona privilegiada próxima a la Gran Vía. Todo ello, muy lejos de su verdadera afición y vocación: la práctica del Fútbol.

Estudio el Bachillerato en el Colegio Calasancio, pero, como "la cabra tira al monte", él lo compatibilizo tirando al monte de las categorías infantiles del Real Madrid. C.F, integrándose en la cantera del Club donde los "ojeadores" vieron en el chico cualidades técnicas superiores al resto de alevines, y allí se fue forjando y creciendo hasta que **Alfredo Di Stefano**, entrenador del primer Equipo, lo incorporó al mismo. (su primer Contrato de Profesional: 15.000 pts mensuales, con más de 2.000 pts. por ganar en el Bernabéu, y 3.000 pts. por victoria fuera de casa).

Ya en el primer Equipo, por especial carisma, encabezó, junto a **Michel**, **Sanchis**, **Martín Vázquez**, y **Pardeza**, la famosa "Quinta del Buitre", honrando el derivado del apellido de quien la comandaba; apelación con que tuvo el acierto de bautizar a estos pequeños futbolistas, el sagaz Periodista **Julio César Iglesias**.

¿Por qué se la conoció como Quinta?, porque era una estupenda generación concentrada en un quinteto de jóvenes futbolistas, que marcó una época. ¿Y lo del "buitre"?... La definición del Diccionario dista lejos de la equivalencia con su nombre. El Buitre es un ave rapáz, voráz y de carácter violento, condiciones que no se pueden equiparar a nuestro amigo. Etimológicamente, el apellido Butragueño no deriva del término "butre"(Buitre), como no sea por la derivación fonética. Pero Emilio nunca fue un buitre violento y voraz sino un "señorial Halcón" ávido de goles. Ya lo dijo Di Stéfano en su avanzada pero siempre reflexiva vejez: "Ché, a este pive lo meneas, y le caen goles por todas partes".

Como viejo aficionado que vio jugar a futbolistas del Madrid de la prehistoria como **Quincoces**, **Zamora**, **Regueiro**, **Di Stéfano**, **Puskas** y otros Dinosaurios del balón, puedo presumir de tener elementos de juicio suficientes para enjuiciar a contemporáneos, y afirmar que Butragueño fue la conjunción en sí de varias figuras: la genialidad de **Molowny**, la astucia y picardía de un **Raúl** o un **Hugo Sánchez**, y la clase e inteligencia de un **Amancio Amaro**.

No Se durmió en los cantos de sirena de la fama y, sin dejar de dar patadas al balón, terminó la Carrera de Empresariales y se preparó para el futuro. Hoy, es Director de Relaciones Institucionales del Club (una especie de Ministro de Asuntos Exteriores), Director General de Estudios Universitarios del Real Madrid, y de la Universidad Europea de Madrid.

Educado, culto, inteligente, afable, respetuoso, sencillo y tímido, supo formar al propio personaje como "persona", al tiempo que también supo formar una sólida familia con su esposa y tres hijos. Natalia es una gran bailarina (actualmente forma parte del Ballet de la Ópera de Burdeos), y de Emilio, el mayor se cuenta una deliciosa anécdota, cuando solo era un crío: "Iba paseando de la mano de su padre por una céntrica calle de la Capital, cuando se cruzaron con dos señoras que, al verles exclamaron: "¡Mira, es Emilio Butragueño!". El pequeño, listo de reflejos, le miró y le preguntó: "Oye, papá. De qué me conocen esas señoras?"...

A Emilio le veo, aparte de en algunos actos conmemorativos a los que me invita el Club, en los almuerzos que el Real Madrid nos ofrece al "Club de los cien" (Los cien Socios más antiguos. Un auténtico Senado que el actual Presidente, Don Florentino Pérez, apoya y potencia, y al que todos los viejos carcamales que vivimos, agradecemos su afecto y la consideración que nos dispensa). Butragueño siempre preside, en nombre de la Institución, la Mesa, en la que las estupendas viandas se mezclan con los estupendos recuerdos del pasado de nuestro querido Club. Si este Libro -en estos momentos que escribo, en fase de gestación, llega a término, en feliz parto bibliográfico-, cuando lo bauticemos (Perdón,

cuando lo presentemos), le pediré a Emilio que nos acompañe. Creo que, si sus obligaciones institucionales se lo permiten, acudirá al acto. Él es un recuerdo vivo para millones de aficionados españoles al fútbol. Para mí, que ya sólo tengo visión de pasado, compartir con él, amistad presente, es un privilegio.

Le admiro por lo que fue y por lo que sigue siendo. Pero también sé que él me admira con afecto, por ser en estos momentos el número 54 de los primeros 100 Socios del Real Madrid, lo que, ciertamente, no es baladí. Para algunos, quizá una nimiedad; para mí, un orgullo vanidoso, o, si lo prefieren, una vanidad orgullosa.

Campmany y Díaz de Revenga, Jaime.- (1925-2005)

Periodista, articulista, novelista, y poeta satírico, que nació el 10 de Mayo de 1925 en la ciudad de Murcia. Son "oficios" que él elevó a la categoría de maestría, y que estimo deben resaltarse. Plumas de mayor peso que la mía, le han adjudicado justos comentarios que quiero transcribir: "Periodista de raza". "El mejor periodista de la segunda mitad del s. XX y comienzos del XXI. Novelista excepcional y Poeta de largo recorrido" que alumbraba romances y sonetos guasones, y crucigramas líricos (**Ignacio Camacho**). "Manejaba muy bien el léxico, la sintaxis y la ironía" (**Rodríguez Agradados**). "Sumo sacerdote del Artículo" (**Alfonso Ussía**). "Juglar de lo cotidiano" (Manuel Alcántara). "En sus columnas manejó la calidad literaria, porque fue siempre un gran dominador del idioma, la ironía, la mordacidad, el sarcasmo, el lirismo y la ternura" (**Luis M^a Ansón**). "Campmany nos ha dejado un puñado de metáforas y un puñado de nísperos" (**F. Umbral**). "Ha sido la cumbre del columnismo político, que elevó a la categoría de Arte; fue un escritor que enlazaba con los Clásicos" (**Raúl del Pozo**). "Jaime cantaba las verdades al lucero del alba a través de su poesía; la crítica profunda, sin ser ácida, la crítica dura sin hacer sangre" (**Luis del Olmo**).

En el plano académico, tenía dos importantes Licenciaturas: la de Derecho y la de Filosofía y Letras; ambas obtenidas en la Universidad de Murcia. En Madrid finalizó la de Ciencias de la Información, en la que hizo buena la sentencia de otro gran escritor: "Periodista al que le circulaba tinta por las venas". (en 1977 ya se había incorporado al ABC como Cronista Parlamentario).

Escribió más de 15.000 artículos periodísticos, reuniendo en un libro los que a su Juicio, fueron los 100 mejores ("Doy mi palabra"-1997-). Y ya que hablamos de libros, entre sus muchos publicados, deben consignarse: "Alerce"(1943. de poesías). "El Jardín de las víboras" (1996 recopilatorio de anécdotas y epigramas satíricos). "El Callejón del Gato. Retratos al vitriolo" (1998. Semblanza de importantes personajes de la vida social y política española del último tercio del s. XX). "Romancero de la Historia de España" (1999. Distintos episodios de la Historia española a lo Pérez Galdós, pero en forma de romance). "El abrazo del agua"(2000. ambientada en la Italia que tan bien conocía, por haber sido Corresponsal de ABC, allí, y por pasar sus vacaciones todos los veranos en el sedativo Lago Maggiore, cerca de los Alpes).

Premios periodísticos de rango internacional, fueron el "Luca de Tena" (1979) y posteriormente el "Mariano de Cavia" (por la famosa necrología que escribió en ABC al fallecer su "hermano, más que amigo" **Gonzalez Ruano**). Curiosamente le concedieron el "Premio Gonzalez Ruano", por otra importante y literaria necrología en memoria de su apadrinado amigo y Periodista del ABC, Pedro González.

Se le concedió la Gran Cruz de Alfonso X El Sabio, quedándose a las puertas de ingresar como numerario en la Real Academia de la Lengua, de la que era Académico electo.

En diferentes ocasiones, le expresé personalmente, no sólo mi deseo, sino también el mayoritario de la gente culta, de que debería tener un sillón en la Real Academia Española. Me contestó: "Pese a los esfuerzos de **Cela**, **Mingote** y **Elena Quiroga**, no lo he podido conseguir. Me conformo con el Sillón que tengo en mi Despacho". Creo que con él se cometió una injusticia intelectual.

Cuando acudí al acto de Presentación oficial en el Casino de Madrid, de su impactante Libro "El Callejón del Gato", con un lleno absoluto en el Salón Príncipe, asistencia de la que florecía una brillante representación de la "crema de la intelectualidad (**Cela**, las Ministras **Loyola de Palacio** e **Isabel Tocino**, **Miguel Angel Gozalo**, **Emilio Romero**, **Manuel Alcántara**, "**Cándido**", el **Alcalde de Madrid**, **Matías Prats-Sr.**, el **Juez Gómez de Liaño** y **Antonio Burgos**, entre otros), tuvo la gentileza de presentarme a varias de las personalidades citadas. A la mañana siguiente, tal como habíamos acordado, le llevé a su Despacho una separata de mi Ensayo "Poesía en las etapas biológicas femeninas", que me había pedido para publicarlo en EPOCA, la Revista que dirigía. Con su característica afabilidad, volvió a decirme que estaba interesado en conocer la "poesía" que encierra la menstruación o la menopausia y compartir esa curiosidad con los lectores de su Revista. También me dijo:

"Ayer te presenté en el Casino a varios de los personajes allí presentes". Y, con ademán pillo, continuó: "Lo hice para que veas con la gente que "me codeo", y que acuden a mis actos culturales... Algunos piensan que no viene nadie y que si digo

que acuden en tropel es como un farol de los que me gasto cuando juego al mus. Por eso te los presenté para que tú, que eres hombre serio, difundas la noticia entre mis detractores"... Nunca el sentido del humor y la fina ironía, alcanzaron en Jaime tal elegante categoría.

Se casó con Concepción Bermejo, su querida e infatigable esposa, báculo importante en que se apoyó, y con la que tuvo tres hijos: Emilio, Beatriz, y Laura, que recogió los genes paternos de la poesía (para algunos, superando al padre), y como avispada jugadora de Mus, formando pareja con el progenitor, enfrentándose en históricas partidas contra Alfonso Ussía y Antonio Mingote que, generalmente, eran los perdedores.

Fue una auténtica Familia, a la que puso la guinda enternecedora la vieja "chacha Felisa"; un simpático personaje, que fue protagonista, sin saberlo, de muchos de los artículos de Campmany, cediéndole fama para la posterioridad.

Jaime, que dominaba literariamente el mundo de la Necrología ("a nadie se le daban también las notas necrológicas", dijo un biógrafo), no pudo prepararse su propio fallecimiento, porque la cruel embolia cerebral que le mató, se aprovechó de que dormía tranquilamente y no le despertó. Su profundo sueño era consecuencia del deber cumplido. Había terminado y enviado su último artículo al ABC, y se metió en la cama, para no levantarse jamás. La familia sí cumplió su voluntad última: ser enterrado en el Panteón familiar de su querida tierra murciana.

Multitud de sentidos comentarios a su muerte, fueron publicados en toda la Prensa, por importantes figuras de la pluma. Yo quisiera cerrar este emocionado recuerdo con dos de ellos: el primero, Antonio Burgos: "Algo se ha muerto en alma de ABC sin el artículo diario de Campmany. Para los que escribimos, no ver su artículo, será no sentir al lado al hermano mayor. Después de Jaime, nadie".

El segundo lo firmaba Ignacio Camacho: "Si Campmany hubiera sido de izquierdas, le hubieran encumbrado al Olimpo de la progresía. Sería Académico de la Lengua y sus textos saldrían en los exámenes de Selectividad". Semblanza certera, inapelable.

Carrascal Rodríguez, José María (1930):

Notable Escritor (Novelista), y Periodista español que, acorde con su innato sentido de la originalidad, nace en Madrid, pero sin nacer en la capital. Lo hace en el pueblecito del Vellón, a pocos kilómetros de la Puerta del Sol, en una señalada fecha del invierno (8-XII-1930, día de la Inmaculada). Magnífico Escritor, que ha ennoblecido al Periodismo con un revelante estilo, en el que se conjuga la profundidad de los textos con la sencillez de la redacción, lo que hace fácil y atrayente su lectura.

Su padre, Inspector de Primera Enseñanza, le inculca el amor por el estudio y las Letras, comenzando y terminado el Bachillerato en Lugo, ciudad en la que está destinado al finalizar la Guerra Civil. En 1947, Carrascal se traslada a Barcelona con su familia, y allí comienza los estudios de Filosofía y de Náutica, de lo que solo finaliza estos últimos. Las prácticas en el Vapor Vizcaya le facilitan el conocer muchos Puertos y muchos Mares. Fruto de esta actividad marina es la publicación en 1971 del Libro "El capitán que nunca mandó un barco", basado en sus anteriores experiencias como Marino.

En los albores del 57 fija su residencia en Berlín, ejerciendo allí como Traductor y Profesor de Español y, más tarde como Corresponsal del Diario "Pueblo" y el "Diario de Barcelona". Nueve años después, la Corresponsalía de "Pueblo" la traslada a Nueva York, donde fija nueva residencia por espacio de 10 años, y en 1969, tras conseguir la Diplomatura en la Escuela Oficial de Periodismo, cambia su puesto de Corresponsal en "Pueblo" al "ABC", a Radiotelevisión Española y a "Antena 3". Dos décadas después regresa definitivamente a España y pasa a dirigir las "Noticias de la noche" de Antena 3 durante siete años, en los que marca su modo particular de hacer un Informativo, utilizando un estilo directo y agresivo que llega muy bien al televidente. Son tiempos en que José María incrementa su popularidad como Presentador, con un punto de originalidad exhibiendo multivariedad cromática en sus **corbatas**, quizá como ejemplo antitético a lo que muestran los "progres" descamisados y descorbatados.

Hoy día, escribe para ABC, ofreciendo a los lectores su inigualable Columna de actualidad socio-política, y firmando con meritoria frecuencia algunas de las prestigiosas "Terceras", en las que dicta su magisterio escrito. Hace pocas semanas, en la columna "Postales" del ABC escribió unas líneas sobre el concepto que tiene de lo que es un Periódico, que es conveniente recoger por el prestigio de quien lo firma: "El Periódico de verdad, (no como el digital, en el que se aprieta una tecla y desaparece) permanece a nuestro lado todo el tiempo que queremos con total fidelidad. Es un confidente, un cómplice, un maestro y, a veces un paño de lágrimas".

Carrascal, aparte del Periodismo ha cultivado la literatura de creación y el Ensayo. En 1972 publica su primera novela, "Groovy", que mereció el "Premio Nadal" y el "Ciudad de Barcelona" (constituye un ingenioso experimento

lingüístico, consistente en trasvasar a las estructuras sintácticas y semánticas del castellano y la jerga juvenil empleada en los "campus" universitarios norteamericanos), a la que siguen: "Nunca podrás volver a casa" (1973-sobre el problema judeo-sefardí en la vida norteamericana). "Mientras tenga mis piernas"(1975)."Cartas españolas a mi mujer" (1982). "La aventura norteamericana" (1982)."La agonía del felipismo" (1995)."Franco, 25 años después" (1999). "La era Aznar" (2000) "Jubilación la vida sigue" (2002)."La batalla de Gibraltar" (2012), "La historia de España que no nos contaron" (2015; la Historia se puede doblegar, la Geografía, no). Su vida está esmaltada de Premios culturales. Aparte del "Nadal", constatamos el "Mariano de Cavia", el "Premio Nacional Emilio Romero", y la "Antena de Oro Radiotelevisión"

Mi primer contacto con José María se remonta a los albores del 2000, en el acto de Presentación de un Libro de nuestro común y admirado amigo **Jaime Salom** en Commodore. La empatía fue recíproca y, desde entonces, hemos seguido estando relacionados, específicamente, con el medio epistolar. Todas las cartas escritas y publicaciones que le he enviado, han tenido puntual y atenta respuesta por su parte. Casi siempre expresando un sentido de desconocimiento; como de haber aprendido algo del texto que le mandé (él, que es dueño de una pluma y maestro de la Historia, se muestra, con humildad que le honra, como ignorante con algún punto de los que he tratado; y lo dice en sus peculiares papeles de carta, de tono azulado pálido, encabezados por su simple nombre, desnudo de cargos y méritos, y escritos a mano, con lo que la amistad se siente más cercana). En una de sus Últimas e inefables cartas me contesta que hará todo lo posible por acompañarnos en el acto de Presentación oficial de este Libro. Sería un lujo contar con su presencia.

Vive habitualmente en Madrid, en un elevado piso de una Torre próxima a la Ciudad de los periodistas; como debe ser, cumpliendo objetivos: tiende a vivir cerca de los Periodistas; esas personas que huelen a tinta de linotipias o Redacciones y, por otra parte, con las vistas espléndidas de un Madrid, al que tanto quiere y añora, rendido a sus pies, y que se empequeñece ante la altura de su vivienda (como le pasaba a su amigo Mingote con su casa).

Conoció a su mujer en Nueva York, y con ella tuvo la fortuna de casarse. Desde entonces, juntos y bien avenidos, disfrutan de mayor tiempo de residencia en Madrid que en su Apartamento neoyorkino, al que se acercan en la época vacacional de Navidades y regresan en los albores de la Primavera. La distancia no cuenta. Desde América, Carrascal sigue mandando diariamente al ABC su habitual columna. Los que desconocen este "engaño situacional geográfico", ni cuenta se dan, pues lo que escribe a miles de kilómetros tiene la misma fuerza que si lo estuviera escribiendo desde el horno político y social de la capital de España.

Tener a José María Carrascal como lector de su sabiduría, al desayunarme todas las mañanas con el ABC; y tenerlo, al tiempo, como amigo excelente, es un lujo que, solo personas como yo tan afortunadas, podemos presumir de disfrutar.

Los años pasan vertiginosamente; la gente se nos va, pero Carrascal, a sus largos 80 años sigue, felizmente entre nosotros y... escribiendo. Entre el torbellino de malas noticias que nos sacude todos los días, ésta buena que les doy, merece resaltarse en las páginas de este Libro. Su recuerdo no es del pasado, sino del presente y, si me apuran, del futuro, si es que él se lo propone... que, seguro, se lo propondrá.

Cela Trulock, Camilo José.- (1916-2002)

Camilo José Cela; ahí es nada. No solo un personaje ilustre de las Letras españolas, sino también uno de los auténticos iconos literarios del s.XX. Fue hijo novelístico de la prosa firme de Baroja y el esperpento valleinclanesco, y padre literario del transgresor Paco Umbral.

Le conocí a principios de la década de los pasados años 50, en su casa madrileña de la calle de Ríos Rosas nº54, a través de **Rafael**, su hermano pequeño, compañero de benignas andanzas pospuberales. No se parecía a Rafa, sin nexo alguno con la pluma y las letras, hasta el punto de convertirse con el tiempo en Ingeniero Industrial; oficio del que disfrutó poco, ya que una muerte prematura se lo llevó por delante. Siendo los dos, estudiantes de nuestras respectivas Carreras, cumplimento mis deseos de conocer a su hermano Camilo, y una tarde septembrina me acompañó a su domicilio y me lo presentó. Era mi ídolo literario, y debo confesar que, ante su presencia, temblé con admirativa emoción. Su seria figura trasuntaba el glorioso futuro de un Académico de la Lengua y un Premio Nobel de Literatura. Presunciones que fueron realidad con el tiempo.

"Camilo -le dijo Rafael- te presento a mi amigo Julio, que tenía mucho interés en conocerte. Estudia Medicina, le gusta la Historia y escribe Cuentos. Te trae alguno por si quieres echarles un vistazo". Cela, miró con curiosidad pero sin entusiasmo: un enano ante un gigante. Me extendió cortésmente su mano, que estreché con la mía. Al soltarla, con cierto ademán de rechazo, su típica voz engolada y altisonante me espetó: " ¡Coño, cómo te suda!" Aturdido, la sequé con mi pañuelo y pensé para mis adentros: <empezamos bien...>. El maldito sudor emocional pronto se evaporó, pero el recuerdo de aquella ridícula situación sigue vivo en mí, a pesar de los años.

Creo que se percató de mi estado de confusión y trató de acercarse a mi persona. Me preguntó que si me gustaba más

la Literatura que la Medicina. Mi contestación fue escueta pero firme: "ambas". Entonces cambió el tono de voz, y se hizo más suave al recordarme a Marañón, su gran valedor en la Academia Española de la Lengua, que coadyuvó paradójicamente a que un atrevido "deslenguado", ingresase en la Academia por sus propios méritos y también con la ayuda protectora de un "bienhablado" como Don Gregorio. A él se refirió: "Una de las más grandes personas que he conocido. Un sabio del fonendoscopio y de la pluma. Siempre educado y amable con quienes le rodeaban. Amigo de los amigos y...de los enemigos".

Le llevaba, por si la situación fuese propicia, un par de Cuentos que la magnanimidad de un Jurado había premiado, y un ejemplar de "La Colmena" para que me lo dedicase. Se lo entregué, al tiempo que, alabando su esplendoroso "ego", le decía que había leído todas sus novelas pero me faltaba por conocer el "Viaje a la Alcarria", preguntándole si había pasado por la pequeña aldea de Ujados, donde nació mi abuelo paterno, que de niño, fue allí pastor de cabras y ovejas, abandonando en la adolescencia el pastoreo para asentarse en Madrid, estudiar en la Escuela de Bellas Artes de San Fernando, y acabar siendo un gran Escultor, que llegó a ocupar por Oposición, la plaza de Escultor Anatómico de la Facultad de Medicina de San Carlos, dentro de un claustro de Profesores entre los que se encontraban Cajal, Oloriz, Tello, y grandes glorias de la Medicina Española. Lo cierto es que las palabras sobre mi abuelo le interesaron más que la Aldea de Ujados, de la que no me dió noticia alguna (me malició que en su viaje alcarreño no pasó por allí), y seguimos hablando de mi ilustre antepasado familiar con especial atención.

La conversación que manteníamos iba perdiendo fuerza y creí entender que iba a finalizar con sus palabras. "He escrito mucho y todavía me queda cuerda para seguir haciéndolo. Cada vez que sale el tema de la Medicina recuerdo con el mayor cariño a Don Gregorio. Reconozco que he sido más pródigo en paternidad literaria que en la biológica" (Cela solo tuvo un hijo: Camilo Cela Conde. Un hombre culto e inteligente que le tocó luchar frente a la gigantesca personalidad de su padre, y el peso glorioso de un apellido)

Camilo José Cela, pese a definirse como progresista y contestatario dio a su vida mas brochazos de azul que de rojo escarlata, lo que no le han perdonado sus detractores políticos. Pienso que si hoy no está en lo más alto de la cumbre de la literatura española, se debe al daltonismo de sus enemigos que les enturbia su sectaria visión de tan gran personaje. Pero es así. Igual le ocurrió a Don Manuel Machado respecto a su hermano Antonio. También los "colores" son perversamente críticos con la poesía y la literatura.

Murieron Rafael y Camilo José Cela. Desgraciadamente ya no están entre nosotros, pero quedo yo todavía para recordar la vieja reunión de Rios Rosas y resucitarlos con la memoria del afecto y la amistad, para uno, y la admiración permanente, para el otro.

Recientemente me contaron una graciosa anécdota de Don Camilo, con la que cierro su recuerdo:

Cela, sabedor de su valía intelectual, se irritaba con las comparaciones en las que no salía bien parado. Se cuenta que, en cierta ocasión, le llegó la noticia de la muerte de un gran amigo, lo que le sumió en un lógico dolor. Uno de sus asistentes, con el deseo de consolarle le dijo: "No somos nada, don Camilo". Cela, tronante, le contestó: "No lo será usted. ¡Yo soy Premio Nóbel."... En el fondo no le faltaba la razón, aunque le sobrara la vanidad.

Actualización

EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Dr. Santiago Palacios



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

editorial
SELENE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg [266 microgramos] de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% w/w) E-420, 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.3. **FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-calcitriol, el tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dL. La determinación plasmática de 25-OH-calcitriol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-calcitriol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-calcitriol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-calcitriol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-calcitriol. • Osteodistrofia renal. Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal. • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-calcitriol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-calcitriol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez estabilizado el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. Población pediátrica. Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Vía oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche o zumo. **4.3 Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalcemia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina), úlcera péptica, hipervitaminosis D. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Los niveles séricos de 25-OH-calcitriol reflejan el estado de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberán monitorizar en suero, además del 25-OH-calcitriol, el calcio, fósforo, fosfatas alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatas alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberán realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-calcitriol y de calcio. Insuficiencia hepática o biliar: En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. Insuficiencia renal: Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (claramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. Insuficiencia cardíaca: Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con diuréticos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. Hipoparatiroidismo: La 1-alfa-hidroxiolasa va a activarse por la paratormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcifediol. Cálculos renales: Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. En pacientes con una imovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. El paciente y sus familiares y/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. Interferencias con pruebas analíticas: Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. Pacientes de edad avanzada: Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir calcitriol desde su precursor 7-dehididrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a distorsiones digestivas que disminuyen la absorción de vitamina D. Advertencias sobre excipientes. Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado E-110. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acético/salicílico. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - Ferónes, fenobarbital, primidona y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - Glucósidos cardíacos: El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat, que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - Parafina y aceite mineral: Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxante o al menos distanciar las dosis. - Diuréticos tiazídicos: La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. Algunos antibióticos, como la penicilina, la neomicina y el cloranfenicol, pueden aumentar la absorción de calcio. - Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio: Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - Verapamilo: Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginoso, por antagonismo de sus acciones. - Vitamina D: Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. - Suplementos de calcio: Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - Corticosteroides: contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. Interacción con alimentos y bebidas. Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crearse efectos aditivos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas durante el embarazo. Lactancia. El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: Trastornos endocrinos: Páncreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercalcemia, hipercalcemia. Trastornos del sistema nervioso: Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. Trastornos oculares: En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. Trastornos cardíacos: En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. Trastornos gastrointestinales: Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progresa se puede producir anorexia. Trastornos hepatobilíares: Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. Trastornos renales y urinarios: Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poluria, poliipsia, nicturia y proteinuria). Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración. Síntomas tardíos de hipercalcemia son: náusea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificar.mma.es. **4.9 Sobredosis.** Síntomas: La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos periodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcemia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, poliipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinítus, ataxia, exantema, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: náuseas, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, páncreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercalcemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Finalmente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatas alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-calcitriol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albúmina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de fluidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodilisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metabólica puede producir insuficiencia renal o cardíaca grave y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.** (Consultar la ficha técnica extendida). **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1. Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro, triglicéridos de cadena media, Gelatina, Glicerina vegetal, Sorbitol (70%) E-420, Dióxido de titanio E-171, Colorante amarillo anaranjado E-110, Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Envase contenido 5 o 10 cápsulas en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14. 48940 Leioa (Bizkaia) **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 Euros (PVP IVA).

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