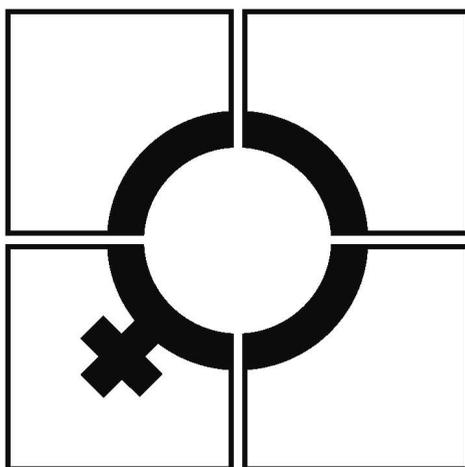


DOCUMENTOS DE CONSENSO



**S.E.G.O.
2009**





Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación podrá ser reproducida, almacenada, o transmitida en cualquier forma ni por cualquier procedimiento electrónico, mecánico, de fotocopia de registro o de otro tipo sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

© S.E.G.O.

Edición, Mayo 2010

SV 461-L-CM

Depósito Legal:

ISSN: 1138-6185

Las manifestaciones de los autores aquí reseñadas o citadas no concuerdan necesariamente con la opinión de Bayer.

Con el patrocinio de



Bayer HealthCare
Bayer Schering Pharma



COMITÉ DE DIRECCIÓN

JUNTA DIRECTIVA SEGO

PRESIDENTE

José Manuel Bajo Arenas

VICE-PRESIDENTE

Josep M^a Laila Vicens

SECRETARIO

Luis Tadeo Mercé Alberto

TESORERA

Rosa M^a Sabatel López

COMITÉ CIENTÍFICO

Lorenzo Abad

FORMACIÓN CONTINUADA

Rafael Comino Delgado

GERENTE

Antonio Pedroche del Olmo

VOCALES

Presidentes de Sociedades Autonómicas

E. Campeny Talleda	E. Fabre González	A. Otalora de la Serna
S. Carrasco Rico	J. Á. García Hernández	Luis Peñalosa Ruiz
R. Carreras Collado	G. González de Merlo	A. Romeu Sarrio
M. A. Costa Andreu	E. Iglesias Goy	F. Solano López
P. De la Fuente Ciruelas	G. López García	M. Torres Vives
J.R. De Miguel Sesmero	J. Martínez Pérez-Mendaña	

Presidentes de Secciones

F. Criado Enciso	M. Espuña Pons	B. Otero García-Ramos
E. De la Viuda	F.J. Ferrer Barriendos	T. Pérez Medina
J. Díaz Recasens	T. Martínez-Astorquiza	J. Xercavins Montosa

COORDINADORES DE GRUPOS DE CONSENSO 2009

Luis Ignacio Lete Lasa
Buenaventura Coroleu Lletget

Joaquín Díaz Recasens
Miguel Ángel Herráiz Martínez

RELACIÓN DE AUTORES

Miguel Ángel Checa Vizcaino

Profesor Asociado de la Universitat Autònoma de Barcelona. Jefe de Sección de Endocrinología Reproductiva y Reproducción Humana. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital del Mar (IMAS), Barcelona.

Buenaventura Coroleu Lletget

Jefe de Servicio de Medicina de la Reproducción Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción USP- Institut Universitari Dexeus, Barcelona.

Ignacio Cristóbal

Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de la Zarzuela, Madrid.

Joaquín Díaz Recaséns

Presidente de la Sección de la SESEGO, Profesor de la Universidad Autónoma de Madrid. Jefe de Sección de la Fundación Jiménez Díaz.

José Ramón De Miguel Sesmero

Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Cantabria. Jefe de Servicio del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander.

Juan José Espino Gómez

Profesor Asociado de la Universitat Autònoma de Barcelona. Coordinador de Endocrinología Reproductiva del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona.

Alberto Galindo Izquierdo

Profesor Asociado de la UCM. Jefe de Sección del Servicio de Medicina Fetal. Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Gaspar González De Merlo

Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario de Albacete, Albacete

José Gutiérrez

Jefe de Clínica de Ginecología y Obstetricia del Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla.

Sergio Haimovich

Médico Adjunto del Servicio de Ginecología del Hospital del Mar, Barcelona.

Alicia Hernández

Médico Adjunto del Servicio de Ginecología del Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Ignacio Herráiz García

Médico adjunto de la Sección de Medicina Fetal. Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

Ignacio Herráiz García

Facultativo Especialista de Área. Unidad de medicina Fetal. Hospital 12 de Octubre, Madrid.

Miguel Ángel Herráiz Martínez

Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Complutense de Madrid. Jefe de Obstetricia del Hospital Clínico de San Carlos, Madrid.



Nuria Izquierdo Méndez

Profesora Asociada de la Universidad Complutense de Madrid. Facultativa Especialista de Área. Unidad de alto riesgo obstétrico. Hospital Clínico de San Carlos, Madrid.

Luis Ignacio Lete Lasa

Jefe de Servicio de Ginecología del Hospital Santiago Apóstol de Vitoria, Álava.

Daniel Lubián

Médico Adjunto del Servicio de Ginecología del Hospital de Puerto Real, Cádiz.

Mónica Miño Mora

Profesora Asociada de la Universidad de Córdoba. Facultativa Especialista de Área. Unidad de Medicina Fetal. Unidad de Gestión Clínica de la Mujer. Hospital Reina Sofía, Córdoba.

Joaquín Montalvo Montes

Jefe de Sección de la Unidad de Diagnóstico Prenatal del Hospital Clínico San Carlos U.C., Madrid.

Domingo Ramos - Corpas

Médico Especialista en Ginecología del Centro Ginecopren.

Cristina Salvador

Médico Adjunto Especialista en Obstetricia y Ginecología. Unidad de Reproducción Humana Servicio de Ginecología y Obstetricia Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.

María de los Ángeles Sánchez Durán

Profesora Asociada de la Universidad Autónoma de Barcelona. Facultativa Especialista de Área. Unidad de diagnóstico prenatal. Hospital Vall d Hebrón, Barcelona.

Juan Carlos Santiago Blázquez

Médico del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital USP Marbella, Málaga.

Juan Trecet Martínez-Ilarduya

Jefe de la Unidad de Ecografía y Diagnóstico Prenatal del Hospital Donostia, San Sebastián-Guipuzcua.

Rosa Tur Padró

Jefe de Área de Endocrinología de la Reproducción Servicio de Medicina de la Reproducción. Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción. USP- Institut Universitari Dexeus, Barcelona.

Álvaro Zapico

Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid.



PRÓLOGO



Un nuevo documento de Consenso ve la luz. En esta ocasión Menorragia, Ovario Poliquístico, Diagnóstico Prenatal y el Aborto Espontáneo, han sido revisados.

Ello ha sido posible como siempre merced al trabajo de muchos autores que emplean su tiempo en aras de la puesta al día de todos. Agradezco a ellos su esfuerzo y en especial a Iñiquí Lete, Buenaventura Coroleu, Joaquín Díaz Recásens y Miguel Ángel Herraiz Martínez, coordinadores de los grupos de trabajo, su especial disposición para aunar voluntades.

También a Bayer Schering Pharma su generosa entrega para respaldar el proyecto.

Con el deseo de que os sea útil y le extraigais el máximo de provecho recibid un fuerte abrazo.

J. Bajo Arenas
Presidente S.E.G.O.





ÍNDICE

CONTENIDO

	Pág.
MENORRAGIA	11
OVARIO POLIQUÍSTICO	75
DIAGNÓSTICO PRENATAL	135
ABORTO ESPONTÁNEO	227





MENORRAGIA

Coordinador:

Iñaki Lete

*Jefe del Servicio de Ginecología
del Hospital Santiago Apóstol, Vitoria.*

Miembros:

Ignacio Cristóbal

*Jefe del Servicio de Ginecología y
Obstetricia del Hospital de la Zarzuela,
Madrid.*

Alicia Hernández

*Médico Adjunto del Servicio de Ginecología
del Hospital Universitario La Paz, Madrid.*

Gaspar González de Merlo

*Jefe del Servicio de Ginecología y
Obstetricia del Hospital Universitario,
Albacete.*

Daniel Lubián

*Médico Adjunto del Servicio de Ginecología
del Hospital de Puerto Real, Cádiz.*

Álvaro Zapico

*Jefe del Servicio de Ginecología y
Obstetricia del Hospital Principe de Asturias,
Madrid.*

José Gutiérrez

*Jefe de Clínica del Servicio de Ginecología
del Hospital Virgen de la Macarena,
Sevilla.*

Sergio Haimovich

*Médico Adjunto del Servicio de Ginecología
del Hospital del Mar, Barcelona.*

MENORRAGIA

ÍNDICE

Introducción	13
Definición	13
Espectro del problema	14
Etiopatogenia	14
Clasificación de la HUD	20
Aproximación diagnóstica de la menorragia y la HUD	24
Tratamiento médico de la menorragia	31
Tratamiento médico de la menorragia crónica	31
Tratamiento médico no hormonal de la menorragia.	31
Tratamiento médico hormonal de la menorragia.	35
Tratamiento médico de la menorragia “aguda”.	44
Mujer hemodinámicamente inestable	44
Mujer hemodinámicamente estable	44
Tratamiento quirúrgico de la hemorragia uterina disfuncional	45
Protocolos de tratamiento de la HD en otros países de nuestro entorno	53
Guía NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)	53
Guía de la FINNISH GYNECOLOGICAL ASSOCIATION	54
Guía del College Nacional des Gynecologues et Obstetriciens Français	56
Fármaco economía de la hemorragia Uterina Disfuncional	56
Situación en España	58
Conclusiones	59
Bibliografía	59



INTRODUCCIÓN

Las anomalías en la menstruación suponen una causa frecuente de consulta, tanto a nivel de atención primaria, como en atención especializada, lo que conlleva un importante consumo de recursos económicos que se emplean en su manejo. El impacto de los trastornos hemorrágicos funcionales del ciclo menstrual sobre el bienestar social, económico y psicológico es uno de los problemas más importantes del período perimenopáusico. Durante el período reproductivo, se estima que la prevalencia se aproxima al 25 %. Entre el 5 y el 20 % de las mujeres de 30 a 49 años de edad acuden a la consulta a causa de un problema de pérdidas sanguíneas excesivas, y el 10 % de las consultas ginecológicas especializadas están relacionadas con este problema (1). De hecho, se ha estimado que las posibilidades de una mujer de acudir a su médico por menorragias es de 1:20 (2).

En ocasiones el problema tarda en ser reconocido lo que implica que algunas mujeres pueden sufrir de problemas menstruales durante prolongados periodos de tiempo sin recibir ningún tratamiento (3).

Las mujeres que refieren uno o más síntomas menstruales anómalos tienen un estado de salud significativamente peor y una calidad de vida más limitada en comparación con aquellas mujeres que no refieren ningún síntoma menstrual anormal (4). Se ha demostrado que aquellas mujeres que tienen períodos más abundantes tienen una capacidad de trabajo del 72% en comparación con las mujeres que tienen un ciclo normal.

Además, las anomalías menstruales, especialmente las reglas abundantes, tienen implicaciones económicas significativas, con pérdida de días de trabajo secundarios y gasto sanitario directo, estimándose en países como Estados Unidos en 1692 \$ por mujer y año (5).

En los Estados Unidos y en Gran Bretaña, existen datos sobre el número y las indicaciones de las histerectomías. Entre el 20 y el 40 % de las histerectomías se realizan debido a trastornos hemorrágicos funcionales sin que se observen lesiones específicas en el examen anatomopatológico. Si se tiene en cuenta la frecuencia y las repercusiones de las hemorragias funcionales en la disminución de la calidad de vida, las hemorragias constituyen un auténtico problema de salud pública.

DEFINICIÓN

El concepto de hemorragia uterina disfuncional (HUD) engloba una serie de alteraciones menstruales excesivas o prolongadas. Son hemorragias sin un origen orgánico subyacente, pero asociadas a una alteración en la regulación hormonal del ciclo menstrual, ocasionada por una modificación local o general. Una vez excluida cualquier etiología orgánica, se pueden distinguir dos cuadros, dentro de la HUD, por un lado el originado por ciclos anovulatorios y, en segundo lugar, el cuadro que tiene como origen la alteración del cuerpo lúteo (6). Las edades de aparición más frecuente de HUD son la adolescencia y la época de la premenopausia.

MENORRAGIA

La menorragia se puede definir de dos formas. El Royal College de Obstetras y Ginecólogos la ha definido como “ *un sangrado menstrual excesivo en varios ciclos consecutivos*” (7). Sin embargo, esta es una definición basada en la subjetividad de la paciente y en la percepción retrospectiva de la propia paciente sobre la cantidad de sangrado, lo que se ha demostrado muy poco consistente con la cantidad de sangre pérdida si se mide de forma objetiva. La definición generalmente aceptada de menorragia es la de una pérdida sanguínea menstrual de más de 80 ml por ciclo (aproximadamente el 10 % de las mujeres que llegan a este nivel de pérdida presentan deficiencia de hierro) (8).

La pérdida reiterada de 80 ml de sangre provoca una anemia ferropénica y una dieta específica no puede compensar esta pérdida de hierro.

Esta definición de las hemorragias uterinas funcionales tiene el inconveniente de depender de la subjetividad al evaluar las pérdidas sanguíneas durante la menstruación. Sin embargo, este criterio de los 80 ml tiene escasa utilidad clínica. El diagnóstico y tratamiento de las pacientes no está en relación con el volumen de sangre, sino que son el juicio subjetivo de la paciente de la pérdida sanguínea en combinación con algunos aspectos clínicos los que nos dan lugar a tratar estas pacientes (9).

ESPECTRO DEL PROBLEMA

La hemorragia uterina disfuncional incluye tanto a la menorragia (reglas abundantes con pérdida sanguínea de más de 80 ml), la metrorragia (períodos irregulares, prolongados), polimenorrea (períodos frecuentes), oligomenorrea (períodos infrecuentes), amenorrea (ausencia de períodos menstruales), sangrado intermenstrual y sangrado postcoital.

En una publicación reciente la incidencia acumulada en 12 meses de menorragia fue del 25%, con intervalos de confianza que oscilaban entre el 22 del 29%. La incidencia de metrorragia fue del 29% (intervalo de confianza 26 a 32%), oligomenorrea del 15%, sangrado intermenstrual del 17% y el sangrado postcoital del 6% (10).

ETIOPATOGENIA

Para un correcto entendimiento de la patogenia de la HUD, así como de su fisiopatología, se hace imprescindible conocer las causas de la menstruación normal, en la cual están implicados los siguientes factores (11,12)

- 1.- Factor hormonal
- 2.- Factor vascular
- 3.- Factor enzimático



4.- Factores de la coagulación y fibrinólisis

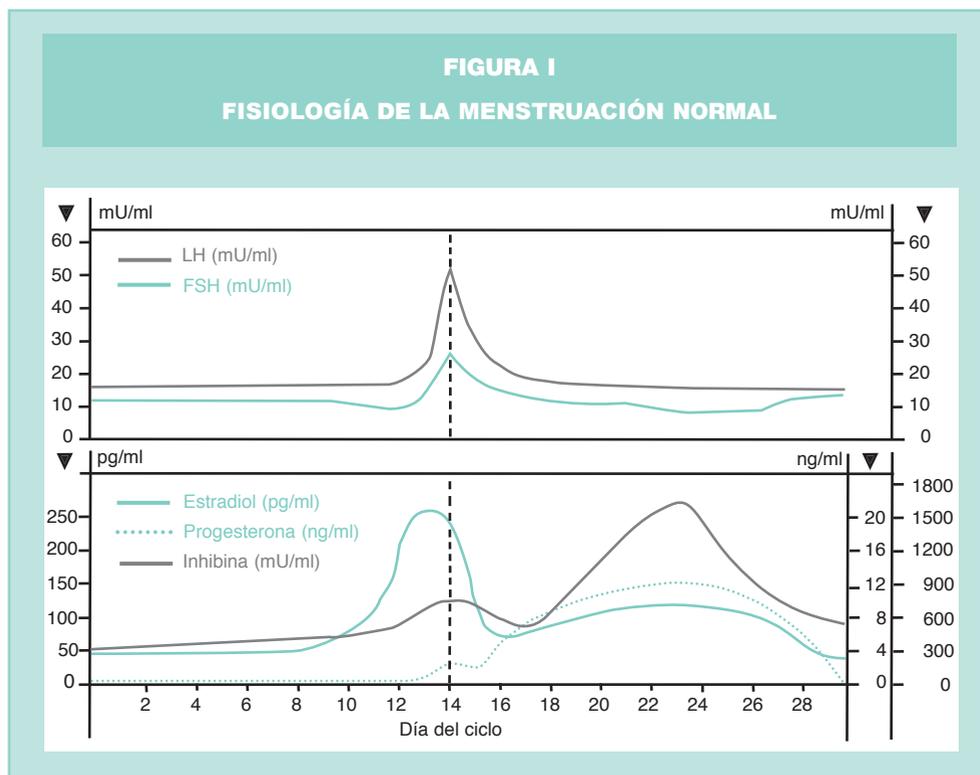
5.- Prostaglandinas

Factor hormonal

Hoy en día, sabemos que el ciclo menstrual está gobernado por el ovario (ciclo ovárico) que a su vez está regido por el Hipotálamo-hipófisis (12,13).

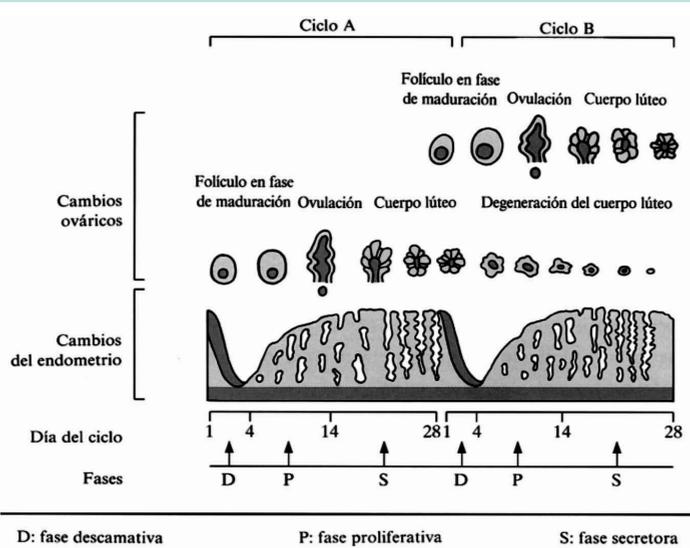
Por todos es sobradamente conocido el modelo fisiológico del ciclo así como su integración sobre el endometrio tal y como se detalla en las figuras 1 y 2; por tanto, la menstruación señala el final de un ciclo endometrial y el comienzo de otro (14).

Desde la perspectiva endometrial, las características endocrinas del ciclo ovárico son bastante sencillas; las cantidades de hormonas producidas no son ni mucho menos tan importantes como la secuencia en que aparecen: estrógenos, estrógenos y progesterona, y privación de ambas hormonas (14,15).



MENORRAGIA

FIGURA II
CARACTERÍSTICAS ENDOCRINAS DEL CICLO OVÁRICO Y ENDOMETRIAL



Factor vascular

Los fenómenos vasculares desempeñan la función clave en la explicación de cómo se inicia y finaliza la menstruación (12). La menstruación se produce por una necrosis isquémica del endometrio provocada por una vasoconstricción de las arteriolas espirales de la capa basal, desencadenada por la privación de estrógenos y progesterona (16), produciéndose necrosis y desprendimiento y comenzando con ello la menstruación (17,18).

Pues bien, la sustancia responsable de esta definitiva vasoconstricción, que actúa como detonante del comienzo de la menstruación, es la $PGF2\alpha$, sustancia que se va encontrando, como después veremos, en niveles crecientes a lo largo de la fase lútea, alcanzando su máximo en el momento de la menstruación (17).

Factor enzimático

En la degradación enzimática del endometrio desencadenada por la privación de estrógenos-progesterona participan varios mecanismos diferentes que comprenden la liberación de enzimas lisosómicas intracelulares, proteasas de las células inflamatorias y las acciones de las



metaloproteinasas de la matriz extracelular (19). En la primera mitad de la fase secretora, la fosfatasa ácida y otras enzimas líticas potentes se encuentran limitadas a los lisosomas intracelulares y su liberación se inhibe por la progesterona a través de la estabilización de las membranas lisosómicas. Conforme descienden las concentraciones de estrógenos y progesterona en los días que preceden a la menstruación, las membranas lisosómicas se desestabilizan y las enzimas que se encuentran en su interior se liberan al citoplasma de las células epiteliales, estromales y endoteliales y, en último término, al espacio intercelular. Estas enzimas proteolíticas digieren sus restricciones celulares, así como las membranas de superficie y los desmosomas (puentes intercelulares). En el endotelio vascular, sus acciones originan depósito de plaquetas, liberación de prostaglandinas, trombosis vascular, extravasación de eritrocitos y necrosis tisular (19, 20).

Las metaloproteinasas de la matriz son una familia de enzimas proteolíticas que degradan componentes de la matriz extracelular y la membrana basal. La expresión, secreción y activación aumentan de manera notable en la fase secretora tardía inmediatamente antes de la menstruación. En conjunto, la progesterona inhibe la expresión de metaloproteinasas endometriales, una acción mediada por el factor de crecimiento transformador (TFG)- β . La privación de progesterona ejerce el efecto opuesto, incrementa la secreción y activación de metaloproteinasas, y la disolución de la matriz extracelular (20).

Factores de coagulación y fibrinolisis

Es evidente que el mecanismo por el que ocurre la hemostasia en el útero durante la menstruación difiere del encontrado en cualquier otra parte del organismo. En cualquier parte del cuerpo, los mecanismos que evitan la pérdida de sangre, por cualquier rotura de algún tramo vascular, son de dos tipos: unos que dependen de los propios vasos desgarrados, es decir, del aparato circulatorio y especialmente del endotelio vascular, y otros que residen en la sangre, vinculados a la posibilidad que tiene ésta de coagularse y formar trombos, al salir del torrente circulatorio.

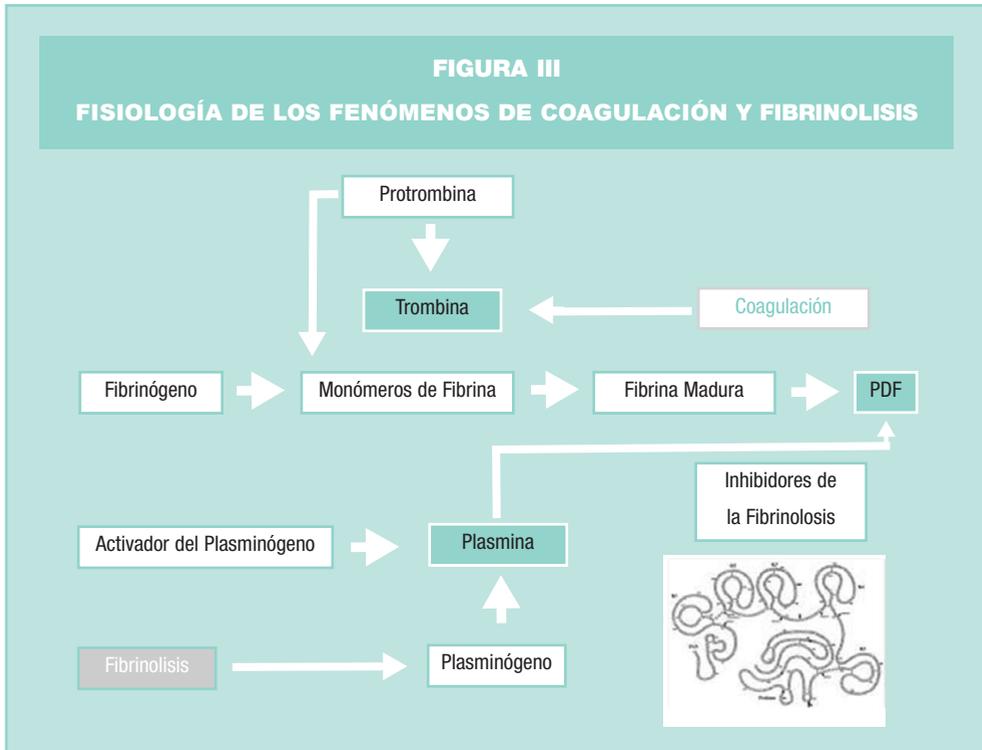
La hemostasia comprende el conjunto de mecanismos con los que se consigue detener y cohibir la hemorragia. En ella intervienen 3 factores:

- Vasoconstricción arteriolar.
- Trombocitos (que se acumulan en la zona rota).
- Y el fenómeno de coagulación sanguínea, donde las plaquetas previamente adosadas a los bordes de la herida, liberan fenómenos activadores de la coagulación.

La coagulación sanguínea implica la gelificación de la sangre, por la conversión de una proteína plasmática soluble, el fibrinógeno, en otra insoluble, la fibrina, que constituye la base del coágulo sanguíneo. El paso de fibrinógeno a fibrina requiere la participación de una enzima proteolítica denominada protrombina. La activación de protrombina en trombina tiene lugar gracias a diversas reacciones enzimáticas en las que intervienen los denominados factores de la coagulación. (Vía Intrínseca - Extrínseca).

MENORRAGIA

Íntimamente ligado a este proceso de la coagulación encontramos el proceso de fibrinolisis, manteniéndose ambas en actividad pero en equilibrio constante, lo que evita tanto las hemorragias como la trombosis. Mientras en la coagulación la trombina es la encargada de transformar el fibrinógeno en fibrina, en la fibrinolisis otra enzima, la plasmina, es la encargada de desdoblar la fibrina en diversas fracciones. El precursor plasmático de la plasmina es el plasminógeno (21).



Cuando se han intentado vincular los fenómenos de hemorragia uterina con alteraciones de la coagulación sistémica, en mujeres por lo demás normales, no se han encontrado diferencias considerables de los valores plasmáticos de los factores de coagulación, o en la cantidad de los mismos. Esto sugiere que deben ser fenómenos locales los que provocan esta incoagulabilidad en la sangre menstrual.

La actividad fibrinolítica resulta del balance entre factores activadores e inactivadores del plasminógeno y la plasmina.

Se ha demostrado que los activadores del plasminógeno tienen un pico de elevación a mitad del ciclo, descendiendo luego durante la fase lútea y ascendiendo de nuevo en la fase premenstrual, para alcanzar el pico máximo durante la menstruación (22).



Los estrógenos, en particular el etinil-estradiol y el 17-beta-estradiol, así como la nor-estisterona y el levonorgestrel tienen un efector inhibitor sobre la producción de factores activadores del plasminógeno.

La sugerencia de que la actividad fibrinolítica puede ser anormal en la HUD es la justificación para el uso de agentes antifibrinolíticos en su tratamiento tales como el ácido tranexámico (19,22).

Prostaglandinas

Las prostaglandinas son sustancias con importante acción sobre la actividad contráctil del músculo liso, pudiendo provocar a nivel vascular vasoconstricción o vasodilatación y actuar sobre la actividad plaquetar aumentando o disminuyendo la agregación plaquetaria.

No hay duda que las prostaglandinas intervienen de manera importante en la hemostasia endometrial y que la alteración de su síntesis origina hemorragia uterina tanto en ciclos ovulatorios como anovulatorios. Una disminución de $PGF2\alpha$ (que produce vasoconstricción y contracción miometrial) y de $PGE2$ (que estimula la contracción miometrial), junto a un incremento de $PGI2$ (que provoca vasodilatación, relajación miometrial y reduce la agregación plaquetaria) serían responsables de la HUD.

Por otro lado, el tromboxano $A2$ es un potente estimulante de la agregación plaquetaria, mientras que la prostaciclina es un intenso inhibidor. Si la relación entre ambos es favorable a éste último también aparecen sangrados excesivos.

La primera referencia supone un aumento de la disponibilidad de ácido araquidónico en el endometrio de las mujeres que sufren menorragia, hallazgo comunicado por diversos autores, observándose en la fase secretora un aumento en la concentración de las prostaglandinas $E2$, $D2$ y 6-ceto- $F1\alpha$ (metabolito de la $PGI2$), todos ellos con propiedades vasodilatadoras, mientras que existe un descenso en las concentraciones de $PGF2\alpha$ y del tromboxano $B2$, ambos vasoconstrictores y estimulantes de la agregación plaquetaria (21).

Además, no solamente se ha encontrado una alteración en la producción de prostaglandinas en la HUD, sino también una relación de este proceso con las concentraciones de receptores de algunas prostaglandinas a nivel tisular. Es lógico pensar que si existe aumento en el número de receptores para las prostaglandinas con efecto vasodilatador o antiagregante, aunque la producción de éstas cuantitativamente sea normal, se produciría un mayor efecto de éstas y con ello se presentaría una hemorragia. Igualmente, y desde un punto de vista teórico, sucedería si hubiera una disminución de los receptores para prostaglandinas con efecto vasoconstrictor y/o estimulador de la agregabilidad plaquetaria.

Efectivamente, está probado que en la menorragia hay una relación elevada entre los receptores de $PGE2$ y los de $F2\alpha$. Así, al predominar los primeros aumentaría el sangrado. Existen varios trabajos en los que se relaciona la concentración de receptores de $PGE2$ con el volumen de

MENORRAGIA

sangrado menstrual, encontrando que, en mujeres con menstruaciones normales, la tasa de receptores es de 625 fentomol/mg, mientras que en las mujeres con menorragia es de 1077 fentomol/mg, diferencias que son significativas.

A todo lo descrito se añade el hecho de que al existir un déficit de producción de prostaciclina (PGI₂), aumenta la agregación plaquetaria, formándose trombos intravasculares que agravan la isquemia y facilitan la necrosis y el desprendimiento endometrial (21).

Como resumen de todo lo anteriormente expuesto, podemos decir que en la fisiopatología de la HUD se diferencian dos grandes grupos:

- Deficiente producción hormonal
- Alteración hemostasia local endometrial
 - Desequilibrio en la vasculatura endometrial entre la vasoconstricción y agregación plaquetaria (PG2 α y TXA2) y la vasodilatación (PGE2 y PC)
 - Incremento en la actividad fibrinolítica

CLASIFICACIÓN DE LAS HUD

Para lograr una clasificación clara, se hará de acuerdo a varios criterios.

- Según la clínica de la hemorragia: Spotting, hipermenorrea, hipomenorrea, polimenorrea, opsomenorrea u oligomenorrea, menorragia y metrorragia.
- Según el momento de aparición: Es más frecuente en los dos extremos de la vida (50% tienen más de 45 años, 25% son adolescentes y 25% en edad reproductiva).
 - Hemorragias puberales o peripuberales (metropatía juvenil).
 - Metrorragias de la edad sexual activa de la mujer.
 - Metrorragias de la perimenopausia o del climaterio.
- Según se asocien o no a ovulaciones (13)
 - **HUD con ovulación** (Tabla 1). La frecuencia de este grupo se encuentra entre un 10 a un 13% del total de HUD y es, con mucho, la más frecuente en la edad reproductiva de la mujer. Desde el punto de vista teórico, la alteración puede residir en la fase folicular o en la fase lútea del ciclo.



TABLA I ETIOLOGÍA DE LA HUD OVULATORIA

1. Spotting
2. Deficiencia lútea
3. Deficiencia folicular
4. Enfermedad Halban
5. Alteración de las prostaglandinas
6. Alteración de la coagulación-fibrinolisis
7. Sustancias heparina-like en el endometrio
8. Acción hormonal (endógena-exógena)
9. Debilidad miometrial
10. Congestión pelviana
11. Alteraciones vasculares endometriales
12. Causas generales:
 - Patología suprarrenal
 - Patología tiroidea
 - Hepatopatías
 - Diabetes
 - Discrasias sanguíneas
 - Anemia
 - Hipertensión
 - Insuficiencia renal
 - Psicológicas

MENORRAGIA

- a.- Alteración de la fase folicular
 - a.1. Acortada (duración menor de 5 días)
 - a.2. Alargada (duración mayor de 32 días)
- b.- Alteración de la fase lútea
 - b.1. Cuerpo lúteo insuficiente
 - b.2. Cuerpo lúteo persistente
- c.- Alteraciones mixtas
 - c.1. Fase folicular acortada con cuerpo lúteo insuficiente
 - c.2. Fase folicular alargada con cuerpo lúteo insuficiente
- d.- Spotting intermenstrual. Producido por una caída excesiva de los estrógenos en el momento de la ovulación.

La actuación de los estrógenos en cantidad y tiempo es fundamental para una secuencia adecuada en la secreción de las gonadotropinas y para que se produzca un pico de LH de intensidad y duración adecuadas. Si este pico no es correcto, se pueden asociar a una fase folicular breve o aún cuerpo lúteo inadecuado. Es por ello que, en los casos de fase folicular acortada, se suele asociar una fase lútea también acortada o de cuerpo lúteo insuficiente. Desde un punto de vista clínico el cuadro cursa como episodios de hemorragia que se suceden con intervalo menor de 18 días (polimenorrea).

Sin embargo cabe la posibilidad de que, a pesar de una fase folicular breve, la fase lútea sea normal, como se demuestra por la duración de la fase de hipertermia y por la existencia de biopsias endometriales adecuadas, junto con cifras normales de progesterona en plasma. Es por ello que no todos estos casos requieren tratamiento, a menos que la frecuencia de las hemorragias alteren la vida social o sexual de la mujer (17).

Las alteraciones por excesiva prolongación de la fase folicular son ya más propias de los extremos de la vida reproductiva de la mujer. En estas, la maduración folicular se haría de forma excesivamente lenta, preluando un fracaso ovárico. Existirían dos tipos distintos, de acuerdo con las características de la secreción de estrógenos. En un primer tipo las tasas de estrógenos irían aumentando de forma muy lenta (acorde con un crecimiento folicular lento) hasta alcanzar la cifra necesaria para provocar un pico de LH y la ovulación. En un segundo tipo los estrógenos ováricos subirían rápidamente desde un principio, pero en vez de producirse el pico de LH persistirían a estos altos niveles durante días y días antes de producirse la ovulación, lo que llevaría a proliferación excesiva del endometrio y a posibles hemorragias por disrupción intermenstruales (12,17).



La insuficiencia del cuerpo lúteo es un trastorno que consiste en un cuerpo lúteo que segrega cantidad insuficiente de progesterona con una vida más breve (a veces solo de tres a cuatro días), produciéndose un “adelantamiento de las menstruaciones”.

La prolongación de la actividad de cuerpo lúteo más allá del día 14 es un raro cuadro que da lugar a la descamación irregular del endometrio y que se manifiesta en forma de menometrorragias. El mecanismo consiste en una hemorragia de disrupción de progesterona, pudiendo crear cuadros yatrógenos con la administración prolongada de progestágenos a bajas dosis (18).

- **HUD anovulatorias.** (Tabla 2). Cuando menos, un 90% de las metrorragias disfuncionales pertenecen a este grupo. Tienen como característica común el que son metrorragias debidas o a privación estrogénica o a disrupción estrogénica, pero nunca interviene en la fisiopatología la progesterona, de no ser por su ausencia.

TABLA II
ETIOLOGÍA DE LA HUD ANOVULATORIA

1. Hiperestronismo
2. Alteración de las prostaglandinas
3. Alteración de la coagulación-fibrinólisis
4. Sustancias heparina-like en el endometrio
5. Acción hormonal (endógena-exógena)
6. Debilidad miometrial
7. Congestión pelviana
8. Alteraciones vasculares endometriales
9. Causas generales:
 - Patología suprarrenal
 - Patología tiroidea
 - Hepatopatías
 - Diabetes
 - Discrasias sanguíneas
 - Anemia
 - Hipertensión
 - Insuficiencia renal
 - Psicológicas

MENORRAGIA

Tradicionalmente se han descrito dos tipos de hemorragias: unas en las que los niveles de estrógenos se mantienen estables durante días y días, sin alcanzar nunca cifras elevadas. El otro tipo es el que sufre grandes fluctuaciones en sus niveles, alcanzándose niveles muy altos seguidos de bruscas caídas. En el primer caso, a pesar de los niveles bajos de estrógenos, se produce un estímulo constante y estable sobre el endometrio, con fase de proliferación mantenida más allá de los límites de capacidad de soporte endometrial, terminando en hemorragias por disrupción. En estos casos se suele producir una fase de amenorrea previa a la aparición de las hemorragias. Es el cuadro típico de las menometrorragias de la menopausia. En el segundo de los supuestos se produciría una alteración en la secreción de FSH y LH, con ausencia total de picos ovulatorios de LH. En un momento determinado, la alta tasa de estrógenos pone en marcha el feedback negativo e inhibe la secreción de gonadotropinas, con lo que falla el soporte gonadotropo del folículo o folículos anormalmente estimulados, a lo que sigue una caída brusca de los estrógenos y la consiguiente hemorragia por privación. También en estos casos la hemorragia suele ir precedida de una fase de amenorrea. En el ovario es frecuente la presencia de folículos quísticos persistentes. El cuadro endometrial es, en ambos casos, el de la proliferación o la hiperplasia, dependiendo de la duración y de la cuantía del estímulo estrogénico.

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA DE LA MENORRAGIA Y LA HUD

Debe quedar claro que el diagnóstico de HUD se hace por exclusión de las diferentes causas que pueden provocar hemorragia uterina anormal (23,24).

Lo primero que haremos será una anamnesis detallada para determinar si reúne criterios para iniciar el estudio tales como:

- Menorragias repetitivas
- Menorragias anemizantes
- Otras alteraciones menstruales asociadas a menorragia
- Factores de riesgo adenocarcinoma de endometrio
- Antecedentes personales especiales
- Fracaso de tratamientos previos
- Repercusiones psicosociales.

En cuanto al lugar de realización, será preferentemente de forma ambulatoria, y solo ingresaremos a la mujer en caso de:

- Anemia severa.
- Hemorragia activa copiosa.
- Prueba diagnóstica o terapia urgente.



La persona que debe realizar el estudio, es el médico ginecólogo, ya que este posee los conocimientos y pericia necesarios para realizar el estudio completo y administrar el tratamiento adecuado.

Cuando nos planteamos como realizar la evaluación de estas pacientes, debemos seguir aquellas recomendaciones que de la forma mas objetiva posible sean las mas eficientes, descartando aquellas que tengan poco valor diagnóstico, o que su rendimiento no sea apropiado. Para ello seguiremos los niveles de evidencia del RCOG de Gran Bretaña que las cataloga de la siguiente manera:

- A** Estudios aleatorizados.
- B** Estudios observacionales o experimentales sólidos.
- C** Pruebas de menor evidencia, avaladas por expertos y autoridades en la materia.

Con un nivel de recomendación **C**, para realizar una correcta anamnesis que oriente el diagnóstico en la mayoría de los casos, es suficiente con investigar correctamente:

- Características de la alteración menstrual
- Antecedentes familiares
- Antecedentes personales generales
- Antecedentes obstétricos
- Antecedentes ginecológicos.

Esta anamnesis debe ser completada con una exploración general básica, y con una exploración ginecológica sistemática (31,34).

En cuanto a las determinaciones analíticas que nos pueden ayudar a realizar un buen diagnóstico, disponemos de las siguientes:

Hemograma Completo:

- El 66% de mujeres con menorragia tienen < 12 g/dL Hb
 - Sensibilidad 43% y Especificidad 94% en el diagnóstico de menorragia
 - VP (+) 74% y VP (-) 80%
 - Hb > 12 g/dL no descarta menorragia

MENORRAGIA

- La determinación de Ferritina es más fiel que la Hb (Ferritina < 65 mmol/L)
 - Sensibilidad 90% y Especificidad 85% en el diagnóstico de menorragia
 - VP (+) 73% y VP (-) 95%

Test de gestación: recomendado en mujeres premenopáusicas.

Estudios de función hepática, tiroidea y renal: solo cuando la anamnesis y la exploración sugieran patología.

Estudio de Hemostasia

- La enfermedad de Von Willebrand está presente en el 11-17% de mujeres con menorragia frente al 0.8-1.3% de la población general
- No es necesario estudio sistemático de coagulación en todas las menorragias, excepto antes de hacer estudios invasivos.
- Se recomienda realizar estudio de hemostasia en función de la anamnesis (Antecedentes familiares)

Estudios Hormonales (PG en fase lútea)

- Ayuda en el diagnóstico diferencial entre menorragia ovulatoria / anovulatoria (si no tenemos otros medios de conocer el estado endometrial)

Tiene que quedar claro que todas las determinaciones analíticas anteriores, **no es necesario realizarlas en el estudio de todas las menorragias (Nivel B).**

Las pruebas diagnósticas de que disponemos son las siguientes:

- Citología cérvicovaginal y endometrial.
- Ecografía
- Histerosonografía
- Biopsia por aspiración
- Dilatación y legrado
- Histeroscopia.



Estas pruebas diagnósticas, las debemos de utilizar de forma escalonada, valorando:

- Si los estudios previos no son conclusivos.
- Si aparecen recidivas
- Cuando existe mala respuesta al tratamiento.
- Según la disponibilidad del centro.
- Valorando el coste-beneficio en cada caso individual.

A continuación vamos a valorar cada una de ellas por separado:

Ecografía transvaginal, la mayoría de autores la recomiendan de inicio del estudio. Tenemos que hacer las siguientes consideraciones (29,30,33):

- El grosor endometrial depende de la edad y del momento del ciclo
- Una ecografía (+) tiene probabilidad de patología del 93%, pero si es (-) la probabilidad es del 7%
- La Histerosonografía incrementa las posibilidades diagnósticas (26,27,28,32).
- Doppler-color y 3D se encuentran aún en líneas de investigación. Todavía no se han obtenido resultados prácticos.
- Con un nivel de recomendación **B**, Se considera imprescindible realizar una valoración ecográfica del endometrio a mujeres con HUD y con estas características:
 - Peso \geq 90 kg.
 - Edad > 45 años
 - Factores de riesgo de hiperplasia endometrial:
 - Infertilidad
 - Nuliparidad
 - Historia familiar de ca. colon
 - Historia familiar de ca. endometrio
 - Exposición a estrógenos.

MENORRAGIA

Citología endometrial

- Buena sensibilidad diagnóstica (75-100%)
- Desplazada ya por otras técnicas

Citología cérvico-vaginal

- La mayoría de los autores la incluyen en el protocolo de estudio, para descartar patología cervical.

Biopsia Endometrial

- Técnica estándar para valoración endometrial (25)
- Sensibilidad 85-90% y Especificidad 95%
- No se acepta actualmente hacer biopsia de entrada (Nivel C)
- Sí debe hacerse en mujer con hemorragia persistente (Nivel B)

Legrado diagnóstico:

- Ha sido desplazado por la toma por aspiración o biopsia dirigida con histeroscopia.

Histeroscopia:

- Es la técnica más precisa para valorar la cavidad endometrial y el estudio de las HUA (35,36,37)
- Tiene más sensibilidad que la ecografía y biopsia por aspiración (Nivel **A** o **B**)
- No se debe realizar indiscriminadamente a todas las pacientes con menorragia.
- La mayoría de autores la incluyen como técnica de 2ª línea diagnóstica tras la ecografía y la biopsia con cánula de Corner.

Con un nivel de recomendación **B**, la histeroscopia se debe indicar en los siguientes casos:

- Mujeres con patrón de sangrado errático
- Fallo del tratamiento médico
- Ecografía vaginal sugestiva de patología:

Pólipos

Miomas submucosos.



En general, a la hora de elegir las diferentes pruebas diagnósticas podemos seguir las indicaciones del esquema propuesto en la Tabla 3.

Tabla III PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN HUB		
Sin riesgo de Hiperplasia o Ca de Endometrio	Con riesgo. No respuesta al tto Recidiva Expl compl no concluyente	Urgencias
Anamnesis Exploración Analítica Eco+HSG Cornier	Histeroscopia	D + L

Cuanto más pruebas complementarias hagamos, incrementamos el número de HUA de causa orgánica.

Si analizamos la potencia diagnóstica de las diferentes pruebas complementarias, encontramos los siguientes resultados:

	Sensibilidad	Especificidad
Aspirado endometrial	60-90%	98.5%
Legrado	65-90%	100%
Ecografía	82%	80%
HSG	100%	80%
Histeroscopia	98%	93-100%

Con estos resultados es importante hacer varias consideraciones, la primera es la buena capacidad diagnóstica de la histerosonografía que se puede realizar a continuación de la ecografía transvaginal, fácilmente y con pocas molestias para la mujer. El legrado diagnóstico, no se debe utilizar salvo en caso de urgencia, y con el objetivo de conseguir una rápida y buena hemostasia, a la vez que nos permite obtener material endometrial y endocervical útil para el diagnóstico. Queda claro que la prueba diagnóstica mas efectiva es la histeroscopia, aunque como se comentó anteriormente, la reservaremos como prueba de segunda línea.

MENORRAGIA

Por la baja prevalencia de patología orgánica (hiperplasia y carcinoma de endometrio) en la adolescencia, y la incidencia más elevada durante el climaterio se recomienda para hacer el diagnóstico de HUD:

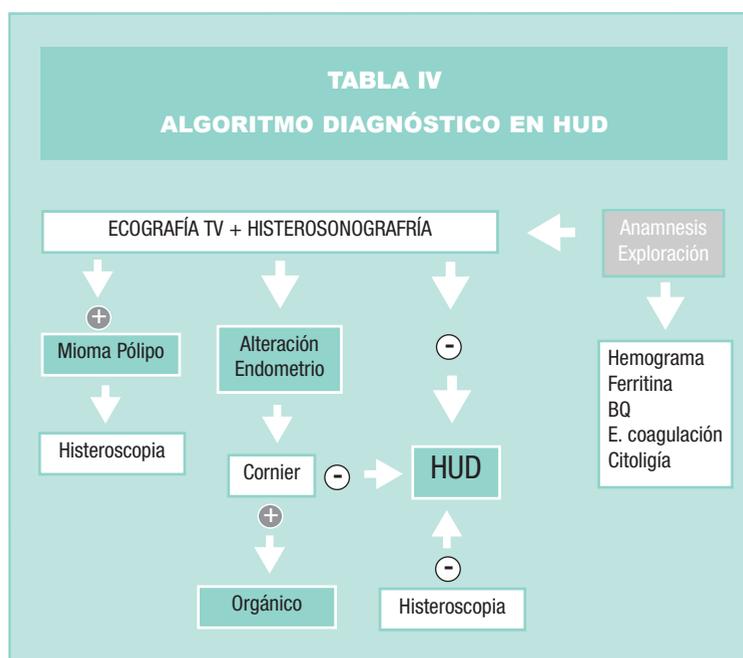
Adolescencia:

- Suficiente con anamnesis, exploración, test gestación, ecografía, y analítica
- Si todo es normal se asume como funcional y son innecesarias otras exploraciones.

Perimenopausia:

- Por la alta prevalencia de patología orgánica durante este periodo es preciso realizar sistemáticamente biopsia endometrial (Cornier o Histeroscopia)

Para el diagnóstico simplificado de la HUD utilizaremos el algoritmo que se presenta en la Tabla 4.



Para concluir, es necesario que en el diagnóstico y tratamiento de la HUD debemos obligadamente conocer sus causas y sus consecuencias. Además es conveniente uniformar criterios conceptuales, diagnósticos, y terapéuticos.



TRATAMIENTO MÉDICO DE LA MENORRAGIA

En las pacientes con menorragia, el tratamiento médico debe considerarse como la primera opción terapéutica. Existen tratamientos médicos no hormonales que, en general, serán de primera línea en mujeres con deseo gestacional, y tratamientos *hormonales* que estarían indicados preferentemente en aquellas mujeres con dicho deseo satisfecho. En primer lugar, revisaremos el arsenal médico para tratar la **menorragia crónica**, y, al final del apartado, se darán las nociones fundamentales para el abordaje del sangrado menstrual profuso agudo o **menorragia "aguda"**.

A.- TRATAMIENTO MÉDICO DE LA MENORRAGIA CRÓNICA

A.1.- *Tratamiento médico no hormonal de la menorragia*

El tratamiento médico no hormonal de la menorragia tiene su principal efecto terapéutico en aquellas pacientes sin patología orgánica objetivable, con ciclos ovulatorios (38) y sin metrorragias ni "spotting" intermenstrual acompañantes.

Incluye cuatro tipos de fármacos, siendo los dos primeros los más utilizados (39,40) y cuya efectividad ha sido demostrada en ensayos clínicos randomizados (ECAs).

- 1.- Antifibrinolíticos.
- 2.- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- 3.- Agentes protectores de la pared vascular.
- 4.- Otros fármacos.

1.- Antifibrinolíticos

Su uso se basa en la existencia en el endometrio de las mujeres con menorragias de niveles elevados de activadores de plasminógeno. Los antifibrinolíticos son fármacos que inhiben la activación de plasminógeno en plasmina, produciendo así hemostasia. El más utilizado ha sido el ácido tranexámico vía oral, aunque también se ha administrado localmente en la cavidad uterina incorporado a un DIU, del que se liberan lentamente, siendo escasa la experiencia al respecto (41). En la misma línea, considerar que su uso oral en pacientes con DIU de cobre y menorragia ha mostrado unos buenos resultados (41). Varios estudios (42-44) encuentran que su uso vía oral, en mujeres con menorragia, produce una reducción de la pérdida sanguínea menstrual cercana al 50%. Otros estudios (45-47) hallan mayor eficacia y tasas de hasta un 80% de satisfacción y mejoría de la calidad de vida en mujeres con menorragia tras el uso de antifibrinolíticos, superiores a las conseguidas con otros fármacos como los progestágenos orales, sobre todo en ciclos ovulatorios (48).

El uso de antifibrinolíticos en el tratamiento de la HUD ha sido objeto de una revisión sistemática de la Cochrane (49) en el 2001 y otra en el 2003 (50), en las cuales, tras revisar 16 trabajos y

MENORRAGIA

seleccionar 4 ECAs, concluyen que la terapia antifibrinolítica consigue una mayor reducción (alrededor del 50%), objetivamente medible, de la pérdida sanguínea menstrual comparado con placebo, AINEs, progestágenos orales durante la fase lútea o etamsylato. Hasta el momento, y comparándolo con los fármacos antes mencionados, este tratamiento no se asocia a un incremento de los efectos colaterales importantes. No existen estudios que evalúen la relación costo/beneficio, ni hay ECAs que analicen la frecuencia de eventos tromboembólicos con el uso de agentes antifibrinolíticos en esta patología. Ahora bien, como los propios autores de la revisión exponen, los resultados están basados en un número de ECAs y de pacientes pequeño, con un grado de evidencia menor del deseado.

Aún conociendo que el ácido tranexámico es un tratamiento eficaz en el manejo de las menorragias (38,49) y que debería ser utilizado como primera opción, su empleo está relegado a segundas o terceras líneas de tratamiento, probablemente porque las altas dosis efectivas, que se han asociado a ciertos efectos secundarios, han tenido efectos disuasorios para su uso clínico. Sin embargo diferentes estudios (45,46) concluyen que las reacciones adversas encontradas con el uso de antifibrinolíticos en el manejo de la menorragia ovulatoria son escasas y no serias (molestias gástricas, alteración de la visión de los colores,...). Al respecto, existe cierta reticencia a prescribir ácido tranexámico debido, fundamentalmente, a un posible incremento de riesgo de enfermedad tromboembólica, pero estudios de largo seguimiento no han demostrado dicha posible relación causal (49,51) o han encontrado un aumento de riesgo similar al de otros fármacos usados para la menorragia (52). Los médicos que recibieron información de calidad sobre el beneficio de los antifibrinolíticos en la menorragia, los usaron el 57% vs un 35% de aquellos que no recibieron dicha información (53).

NOTA: Ácido tranexámico (AMCHA) (Amchafibrin® 500): Se emplea a razón de 1g/6 horas (2 comp/6 horas), (4 g diarios= 8 comp/día)), vía oral, durante tres a cinco días, pudiendo llegar hasta 22 gramos de dosis total.

2.- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). ("Antiprostaglandínicos")

En el endometrio de mujeres con HUD se han observado niveles aumentados de prostaglandinas (PG) vasodilatadoras: PGE2 y prostaciclina (PGI2), con disminución de prostaglandinas vasoconstrictoras: PG F2 α y tromboxanos. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son inhibidores de la enzima ciclooxigenasa, bloqueando el paso de ácido araquidónico a prostaglandinas. En la actualidad, disponemos de evidencias de que los AINE reducen la pérdida sanguínea menstrual en mujeres con ciclos ovulatorios (41), con una importante propiedad asociada, como es la mejora de la dismenorrea acompañante en muchas de estas pacientes (54). Los dos AINE más utilizados con dicho fin son: el ácido mefenámico y el naproxeno.

Este grupo de fármacos, ha demostrado una reducción objetiva de pérdida sanguínea menstrual en pacientes con menorragia que oscila entre el 20 y el 35% (38), alcanzando una respuesta subjetiva



del 50% (55,56) siendo dicha mejoría tanto mayor cuanto mayor es la pérdida sanguínea. El ácido acetil salicílico (AAS) no ha demostrado reducción alguna de la pérdida sanguínea (41). Un estudio realizado en mujeres menorrágicas y ovuladoras no halló diferencias significativas con el uso de AINE durante la menstruación respecto a progestágenos en fase lútea (57); mientras, otro estudio (58) concluyó que el uso de AINE sería la segunda opción terapéutica en estas pacientes, por detrás de los gestágenos de 2ª fase.

La reciente revisión de la "Cochrane Library" (54), en la que se evalúan un total de 16 ECAs que cumplieron los criterios de inclusión, con un total de 476 pacientes incluidas, concluye que para el tratamiento de las menorragias ovulatorias los AINE son más efectivos que placebo, pero menos que otros medicamentos como el ácido tranexámico (antifibrinolítico).

Así mismo, en este estudio se evidencia que los AINE muestran una tendencia a mayor eficacia, aunque no significativa, comparado con el uso de progesterona oral en fase lútea o etamsylato, en el tratamiento de las menorragias ovulatorias. Por otro lado, no hubo evidencias de una diferencia individual entre los AINE revisados (naproxeno y ácido mefenámico) en la reducción de la menorragia.

No existen ensayos identificados con datos sobre coste/beneficio en el uso de AINE y tampoco existen evidencias randomizadas de efectos a largo plazo en el tratamiento de la menorragia ovulatoria con AINE.

Los AINE, son de primera elección para el manejo de la menorragia y la dismenorrea asociada al uso del DIU de cobre (59).

NOTA: Algunos AINE utilizados en clínica:

- Ácido mefenámico (Coslan®): 500 mg / 8 horas, vía oral, durante 3 a 5 días durante la menstruación.
- Naproxeno (Naprosyn®, Tacrón®), y en forma de naproxeno sódico (Aleve®, Antalgín®): 500 mg /12 horas, vía oral, durante 3 a 5 días durante la menstruación.

3.- Agentes protectores de la pared vascular

El mecanismo de acción del etamsylato (ácido epsilon aminocaproico o EACA) es desconocido, pero parece reforzar la pared capilar, reduciendo el sangrado capilar, mediante una actividad antihialuronidasa y, posiblemente, antiprostaglandínica, con corrección de una función adhesiva plaquetaria anormal. Un ECA (42) muestra una mayor reducción de la pérdida menstrual objetiva del ácido tranexámico comparado con etamsylato, pero sin diferencias en cuanto a la percepción subjetiva de reducción de sangrado menstrual en ambos grupos. Chamberlain (60) encuentra una reducción objetiva del sangrado menstrual de un 20%, alcanzando el 40% al evaluar la reducción expresada por la propia paciente (percepción subjetiva).

MENORRAGIA

La revisión Cochrane de 2001 (49) y otra más reciente (61) encuentran una efectividad de etamsylato, similar, aunque ligeramente inferior, que los AINE en el manejo de la menorragia, con una gran tolerancia.

NOTA: El ácido epsilon aminocaproico o EACA (Caproamin-Fides® o Caprofides hemostático® asociado a Vit K-): 2-4g / 6 horas, vía oral, durante tres a cinco días durante la menstruación.

4.- Otros medicamentos anecdóticos

Son un grupo heterogéneo de fármacos, utilizados de forma empírica y de dudosa eficacia no demostrada (62):

- Sulfato de protamina y azul de toluidina. Se trata de sustancias antiheparina que han sido usadas en el pasado, pensando que neutralizarían un inhibidor de la coagulación que podría ser responsable de la menorragia, consiguiendo mejorías que no pasan del 8% de las mujeres tratadas (41).
- A nivel experimental se han utilizado antagonistas de la histamina, análogos del tromboxano, incluso inhibidores de la prostaciclina.
- No existen evidencias de la utilidad práctica de los alcaloides del cornezuelo de centeno en el manejo de las menorragias (63).

En la Tabla 5 se resume los medicamentos disponibles de este grupo, sus pautas de empleo, su eficacia y el grado de recomendación de su uso.

Tabla V
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN HUD

TRATAMIENTO (Presentación comercial)	PAUTA (Vía oral)	RESPUESTA OBJETIVA (% reducción de pérdida menstrual)	RESPUESTA SUBJETIVA (% de mujeres que refieren mejoría)	GRADO DE RECOMENDACIÓN (según nivel de evidencia de los estudios)	AUTOR (Año) (Referencia bibliográfica)
Antifibrinolíticos Ac. Tranexámico (Amchafibrin 500)	1g/6h, 3-5 días durante menstruación 3 meses	50%	80%	A	Lethaby A et al, Cochrane Lybrary, 2001 (12)
AINE Ac.Mefenámico (Coslan)	500 mg/8h, 3-5 días durante menstruación 3 meses	20-35%	50%	A	Lethaby A et al, Cochrane Lybrary, 2001 (17)
AINE s: Naproxeno (Naprosyn, Tacrón) Naproxeno sódico (Aleve, Antalgin)	500 mg/12h, 3-5 días durante menstruación 3 meses	20-35%	50%	A	Lethaby A et al, Cochrane Lybrary, 2001 (17)
Etamsylato o EACA (Caproamin FIDES) Con vit K: (Caprofides hemostático)	2-4 gr/6h, 3-5 días durante menstruación 3 meses	20%	40%	B	Lethaby A et al, Cochrane Lybrary, 2001 (12)



Conclusiones finales del tratamiento médico no hormonal de las menorragias

- 1.- El tratamiento médico no hormonal de las menorragias quedaría reservado, como indicación, para el grupo de pacientes sin alteración orgánica objetivable, con ciclos ovulatorios regulares, y sin metrorragias ni spotting intermenstrual.
- 2.- Presentan una doble ventaja en la práctica clínica: Por un lado, es un tratamiento corto y limitado (3 a 5 días por ciclo) y, por otro lado, no interferiría con la posibilidad de un eventual embarazo.
- 3.- Los antifibrinolíticos (ácido tranexámico) son más efectivos que los AINE en el tratamiento de las menorragias, reduciendo la pérdida sanguínea menstrual alrededor del 50% (grado de recomendación A). Hasta el momento, su uso no se asocia a un incremento de los efectos colaterales comparados con placebo, AINE, progestágenos orales en fase lútea o etamsylato. Ahora bien, no hay ECAs que recojan la frecuencia de eventos tromboembólicos con el uso de estos agentes en estas pacientes.
- 4.- Los AINEs son más efectivos que placebo, y ligeramente superiores (aunque no significativamente) al uso de progesterona oral en fase lútea o al etamsylato. No existen diferencias entre Naproxeno y ácido mefenámico en la reducción de la menorragia. El sangrado excesivo se puede reducir en aproximadamente un 20-35% (Grado de recomendación A). Su aceptación aumenta por su claro efecto beneficioso sobre la dismenorrea.

A.2.- Tratamiento médico hormonal de la menorragia

Introducción

El tratamiento hormonal estará especialmente indicado en las mujeres que, presentando una menorragia, desean una anticoncepción eficaz.

Se han propuesto diversos regímenes terapéuticos hormonales:

- 1.- Anticonceptivos Hormonales Orales (AHO)
- 2.- Gestágenos:
 - a. Administración oral: noretisterona, medroxiprogesterona, progesterona natural.
 - b. Gestágenos de depósito: Inyectables, implantes.
 - c. Dispositivo de liberación intrauterino de Levonorgestrel (DIU-LNG).
- 3.- Otros tratamientos hormonales: Danazol, análogos de la GnRH, gestrinona, desmopresina y mifepristona.

MENORRAGIA

La reducción del sangrado que ofrecen los diferentes tratamientos hormonales es variable, y si bien, los fármacos más eficaces son los análogos de la GnRH, este efecto se consigue a expensas de una elevada tasa de efectos secundarios (menopausia inducida), por lo que no es tolerable su uso a largo plazo (más allá de 3-6 meses). Las tasas de reducción del sangrado para los otros fármacos varían desde un 43% para los AHO, 50% para el Danazol, 87% para la noretisterona cíclica y entre el 74-97% para el DIU-LNG (64). En líneas generales, todos disminuyen la cantidad de sangrado menstrual por supresión del crecimiento endometrial, como efecto característico de los gestágenos utilizados.

1.- Anticonceptivos Hormonales Orales

Los AHO, probablemente inducen atrofia endometrial con una menor proliferación del epitelio glandular, y, por tanto, reducen la cantidad de sangre que se pierde durante la descamación de dicho endometrio (65). De esta manera, su uso prolongado reduce el flujo menstrual, proporciona anticoncepción eficaz y parece ser tan efectivo como los AINES en el tratamiento de la menorragia crónica (66,67). En mujeres jóvenes, el sangrado uterino suele asociarse a anovulación, proliferación endometrial prolongada y hemorragia profusa, siendo en estas pacientes donde estarán especialmente indicados los AHO.

En el único estudio prospectivo y randomizado, aunque con pequeño tamaño muestral, donde se compara la eficacia de un AHO combinado monofásico de baja dosis con dos AINES y danazol a baja dosis (66), se observó una reducción del 43% en el sangrado menstrual de mujeres aquejadas de menorragia tras el tratamiento con AHO. En la mayoría de los estudios se han utilizado preparados de 30-35 μg de etinilestradiol (EE) y gestágeno de segunda generación (levonorgestrel). Se ha observado también reducción del sangrado menstrual en 20 mujeres después de 3 y 6 meses de tratamiento con un AHO de 30 μg de EE y 0,150 mg de desogestrel (68). Los preparados de AHO de $<30 \mu\text{g}$ de EE presentan más problemas de sangrado intermenstrual durante los primeros meses de tratamiento que los preparados monofásicos de 30 μg de EE (69), por lo que no resultarían de primera elección para el tratamiento hormonal de la menorragia, no existiendo estudios sobre su uso en menorragia.

De la revisión Cochrane realizada al respecto (70) se deduce que los AHO reducen la pérdida de sangre menstrual y, consecuentemente, aumentan las concentraciones de hemoglobina y reducen la anemia por deficiencia de hierro; aunque estas conclusiones no se basan en ECAs de gran tamaño.

El uso de AHO para el tratamiento de la menorragia a largo plazo es menos coste-efectivo que el uso del DIU-LNG, y debemos recordar que, antes de prescribir un AHO, es preciso tener en cuenta la necesidad de un método anticonceptivo, la edad de la paciente, su hábito tabáquico y demás factores de riesgo cardiovascular (antecedentes personales o familiares de tromboembolismo, hipertensión, obesidad, etc).



2.- Gestágenos

En la hemorragia disfuncional uterina (HDU) anovulatoria, no hay privación progestogénica del endometrio impregnado por los estrógenos, por lo que los ciclos son irregulares. La estimulación estrogénica prolongada produce un endometrio proliferado con sangrado errático conforme se disgrega y se descama. Ello justificaría el uso cíclico con gestágenos durante la segunda mitad del ciclo, para provocar una descamación regular por privación hormonal. Mientras, el uso de un gestágeno continuo pretenderá inducir atrofia endometrial y evitar la excesiva proliferación endometrial inducida por el estímulo estrogénico (70). Esta administración continuada también produce inhibición de la ovulación, y por tanto ofrece protección anticonceptiva.

2.1. Administración oral.

2.1.1.- Noretisterona (NET)

Es el tratamiento hormonal más utilizado, aunque a las dosis habituales (5-10 mg durante 6-10 días, en la fase lútea de un ciclo regular; normalmente del 15° al 26° día del ciclo) es ineficaz para el tratamiento de la menorragia en mujeres con ciclos ovulatorios, y por ello no debería ser usado (71,72) (Recomendación tipo A). Por el contrario, si es efectivo en la prevención del sangrado excesivo producido por la hiperplasia endometrial en mujeres anovuladoras, aunque no existen ECAs que comparen progestágenos con estrógenos-progestágenos o placebo en el manejo de la menorragia asociada a anovulación (70).

Prolongando los días de toma durante todo el ciclo (5 mg de NET tres veces al día desde el día 5° hasta el día 26° del ciclo, durante tres ciclos consecutivos) se observó una reducción del 87% de la cantidad de sangre menstrual en 22 mujeres que presentaban menorragia, aunque al final del 3° ciclo sólo el 22% deseaban continuar con el tratamiento (73), por la aparición de efectos secundarios (cefaleas, aumento ponderal y tensión mamaria). La revisión Cochrane de 2000, y revisada en el 2008, concluye que la administración de cualquier progestágeno durante 21 días de cada ciclo, consigue una cierta disminución del sangrado respecto al basal (Recomendación tipo B) (71).

2.1.2.-Acetato de medroxiprogesterona (AMP)

Aunque su uso a dosis de 10 mg tres veces al día durante 14 días (desde el día 12° al 24°, a 3 mujeres con menorragia anovulatoria, redujo la cantidad de sangre menstrual y la duración del sangrado su uso en la fase lútea no debería realizarse (71).

2.1.3.- Progesterona natural micronizada oral

A dosis de 100 mg tres veces al día, ha demostrado producir una transformación secretora en las biopsias de endometrio a los 3 y 6 meses de tratamiento. De las 80 mujeres incluidas en el estudio, 14 abandonaron por amenorrea y 3 por sangrado intermenstrual (74).

MENORRAGIA

2.2.- Gestágenos de depósito

2.2.1.- Acetato de medroxiprogesterona

El acetato de medroxiprogesterona (AMP), a dosis de 150 mg cada 3 meses, está comercializado como inyectable de depósito para anticoncepción prolongada. En los primeros meses de uso puede producir manchado irregular impredecible e incluso metrorragia en 1-2% de las mujeres, aunque con su administración repetida se produce normalmente amenorrea y aumentan los niveles de hemoglobina. El hecho de que, al año de su uso, el 40-44% de las mujeres alcancen la amenorrea, podría hacerlo útil en el tratamiento de la menorragia (65) (Recomendación tipo C).

2.2.2.- Implantes

Los dos implantes comercializados con finalidad contraceptiva (Jadelle® e Implanon®), consisten en depósitos subdérmicos, que van liberando un gestágeno de manera prolongada (levonorgestrel o etonorgestrel, respectivamente) durante al menos cinco o tres años, respectivamente. Por efecto de la liberación prolongada del gestágeno, se produce supresión de la ovulación y una elevada eficacia anticonceptiva. Son frecuentes, como con el AMP, los sangrados irregulares, aunque la frecuencia de estos disminuye considerablemente después del primer año de uso. Aunque aún no se ha evaluado su eficacia en el tratamiento de la menorragia, no parecen ser de primera elección, a la vista de los patrones de sangrado tan erráticos que pueden provocar.

2.3.- Dispositivo de Liberación Intrauterino de Levonorgestrel (DIU-LNG)

El DIU-LNG (Mirena®) es un dispositivo de plástico en forma de T con un vástago central, en cuyo interior se encuentra un depósito que contiene 52 mg de LNG, lo que asegura una liberación diaria de 20 µg del gestágeno directamente en la cavidad uterina, durante, al menos, cinco años. En usuarias del mismo, como método anticonceptivo, se observó una importante reducción en la cantidad de sangre menstrual, incluso amenorrea al cabo del primer año (75). Es fundamentalmente un método de contracepción reversible, altamente eficaz, de larga duración y seguro, y, que debido a su particular mecanismo de acción, presenta otros efectos terapéuticos no contraceptivos adicionales.

Además de la reacción a cuerpo extraño común a los DIU, la acción directa del LNG sobre el endometrio produce atrofia por el efecto antiproliferativo del mismo. Se produce un cambio notable en la morfología del endometrio, que muestra decidualización masiva del estroma, atrofia de las glándulas y de toda la capa funcional. En el endometrio suprimido por el LNG se inhibe la producción normal de muchos compuestos activos (prostaglandinas, estrógenos, factores de crecimiento y otros péptidos bioactivos) (76).

Tras el inicial aumento del número de días de sangrado, aunque con una cantidad total de sangre menor, que se observa durante los primeros 2-3 meses de uso, se obtiene la supresión endometrial y la reducción de pérdida sanguínea esperada. Tras 6 meses de uso la mayoría de



las mujeres presentan oligomenorrea (77) y, alrededor del 20% pueden presentar amenorrea al cabo del primer año, por efecto de la supresión endometrial, conservando la función ovulatoria en, al menos, el 75% de las mismas (78). Otros efectos secundarios, no beneficiosos, posibles incluyen: cefaleas, dolor pélvico, dolor de espalda, acné, seborrea, leucorrea, mastodinia, vaginitis, depresión, aumento de peso, alopecia, hinchazón abdominal o quistes ováricos funcionales (79). La mayoría de estos efectos se auto resuelven en pocos meses. La tasa de expulsión es similar a la de otros DIUs y la tasa de embarazo ectópico es mucho menor.

Durante el asesoramiento, es importante destacar la modificación del patrón de sangrado predecible y los posibles efectos secundarios (80). Cualquier nuevo patrón de sangrado tras la amenorrea o la persistencia de la menorragia durante el uso del DIU-LNG, puede deberse a la coexistencia de patología uterina, como pólipos endometriales o miomas, por lo que se deberán realizar las exploraciones complementarias pertinentes (histeroscopia, biopsia de endometrio) (80). Las contraindicaciones para el uso del DIU-LNG son: Embarazo, cavidad uterina severamente distorsionada por malformación o miomas, infección genital actual, enfermedad inflamatoria pélvica, endometritis postparto, aborto séptico en los últimos tres meses, riesgo de enfermedad de transmisión sexual, neoplasia uterina o cervical, cervicitis, enfermedad arterial severa previa o activa y/o infección pélvica severa en mujer con prótesis valvular cardiaca (81).

El DIU-LNG no es útil como primera línea en el tratamiento de la menorragia aguda, pero es de gran utilidad en el tratamiento de la menorragia crónica, especialmente si se desea anticoncepción.

Se ha evaluado la eficacia del DIU-LNG en el tratamiento de la menorragia, observándose de manera consistente una reducción de la pérdida de sangre menstrual (64, 82) tras su uso. Esta eficacia también se ha demostrado para mujeres con trastornos hereditarios de la coagulación (83, 84), o anticoaguladas (85,86).

2.3.1.- DIU-LNG vs tratamientos médicos.

Con la finalidad de determinar el tratamiento más efectivo de la HUD se han realizado estudios comparativos entre las diferentes alternativas terapéuticas, algunos de los cuales han sido recogidos en revisiones sistemáticas de la Cochrane. Un ECA encuentra una eficacia mayor del DIU-LNG respecto al uso de noretisterona oral (5 mg, tres veces al día del día 5° al 26° del ciclo durante 3 meses) (73). En la revisión efectuada para comparar la eficacia y efectividad del DIU-LNG vs noretisterona cíclica, los resultados demostraron que ambos tratamientos resultan eficaces en la reducción del sangrado menstrual (94% vs 87%, respectivamente) pero que la efectividad, conceptuada como eficacia en condiciones reales de uso, es superior para el DIU-LNG (87), debido a que la tasa de continuidad de uso del mismo a los 12 meses es del 76% vs el 22% en el caso de la NET. Este alto porcentaje de abandonos en el grupo de la NET se debe a los problemas de cumplimiento del tratamiento y a la aparición de efectos secundarios y condiciona que el tratamiento, eficaz en condiciones ideales, deje de serlo en condiciones de uso real.

MENORRAGIA

Dos ECAs muy recientes, también encuentran una eficacia superior del DIU-LNG respecto a AMP oral continua o intramuscular (88) y a los AHO (89).

Similares hallazgos se observan al comparar el DIU-LNG con el ácido tranexámico (ATx) y el flurbiprofeno. La eficacia del primero es superior al ácido tranexámico, a ambos fármacos (90) y al ácido mefenámico (91).

2.3.2.-DIU-LNG vs tratamientos quirúrgicos.

También se han comparado los resultados del DIU-LNG con los obtenidos con las técnicas quirúrgicas de tratamiento de la HUD. Aunque a corto plazo (< 1 año), la resección/ablación endometrial es más efectiva (87, 92, 93) a largo plazo (> 1 año) el DIU-LNG presentó, en diferentes ECAs, tasas de eficacia similares a la resección endometrial, tanto en la reducción del sangrado, como en el incremento de las cifras medias de hemoglobina y hematocrito, sin diferencias respecto al grado de satisfacción según el tipo de tratamiento (64, 77, 87, 92, 94, 100). En todo caso la diferencia se establecería en el hecho de que el DIU-LNG provee anticoncepción reversible, mientras que la resección endometrial se asocia a imposibilidad permanente de nuevas gestaciones.

Podemos afirmar, en base a la revisión Cochrane al respecto (87), que el DIU-LNG es muy efectivo para reducir el sangrado menstrual, pero no tanto como las técnicas de resección o ablación endometrial (75% vs 92%), pero con la ventaja de su reversibilidad.

Un tratamiento quirúrgico ampliamente extendido para el tratamiento de la HUD ha sido la histerectomía que resulta eficaz a largo plazo a costa de suponer someterse a una intervención de cirugía mayor no exenta de complicaciones.

En un ECA (101) diseñado para evaluar la capacidad del DIU-LNG de evitar una histerectomía, los autores incluyeron a 56 mujeres incluidas en lista de espera para realizar una histerectomía por HUD que fueron aleatorizadas, bien a recibir tratamiento médico estándar, bien a recibir tratamiento con un DIU-LNG. El 64% de las mujeres a las que se insertó un DIU-LNG canceló la intervención quirúrgica por mejoría del cuadro clínico, frente al 14% en el grupo del tratamiento médico estándar. Los autores concluyen que la opción de insertar un DIU-LNG debería de considerarse antes de decidir una histerectomía.

En la revisión Cochrane al respecto, se concluye que durante los primeros 6 meses tras la inserción de un DIU-LNG, entre el 64%-100% de las mujeres en lista de espera para histerectomía o RE por menorragia resistente a otro tratamiento médico, cancelaron la cirugía prevista (87).

El primer ensayo clínico comparativo entre la eficacia de la histerectomía y el DIU-LNG randomizó a 117 pacientes en el primer grupo de tratamiento y 119 pacientes en el grupo del DIU-LNG (102, 103). El objetivo principal del estudio fue evaluar la calidad de vida relacionada con la salud en ambos grupos de tratamiento. Dentro del grupo de mujeres tratadas con DIU-LNG hubo 24 casos



(20%) de mujeres que acabaron siendo sometidas a una histerectomía por fallo del tratamiento médico al año del estudio (102) y un 40% a los 5 años (103). Las mujeres que respondieron al tratamiento conservador con el DIU-LNG presentaron resultados similares, en la mejoría de los parámetros de calidad de vida analizados, que las sometidas a histerectomía, tanto al año como a los 5 años.

Dos estudios observacionales muy recientes (2008 y 2009) y realizados en nuestro país, también encuentran un importante ahorro de histerectomías (104), así como una mejoría en la calidad de vida entre las usuarias del DIU-LNG (105).

2.3.3.- Conclusiones finales del uso del DIU-LNG en el tratamiento de la menorragia

El DIU-LNG ofrece una alternativa al tratamiento médico clásico y quirúrgico de la menorragia. La fertilidad queda conservada y el coste es bajo, comparado con la cirugía (7, 106). Teniendo en cuenta la evidencia actual (87, 107, 108), por su eficacia, efectividad, sus mínimos riesgos para la salud de las mujeres y a las altas tasas de satisfacción y mejora de la calidad de vida que genera entre sus usuarias, el DIU-LNG debe de ser considerado la primera opción terapéutica en mujeres que desean evitar la cirugía, y parece especialmente apropiado para las mujeres que además precisan o deseen anticoncepción (79) (Recomendación tipo A).

.3.- Otros tratamientos hormonales: Danazol, análogos de la GnRH, gestrinona, desmopresina y mifepristona.

Danazol, análogos y gestrinona son eficaces para reducir la cantidad de sangrado menstrual pero presentan efectos secundarios que limitan su utilización a largo plazo (7). No se recomiendan para el control prolongado de la menorragia, y no deberían ser usados más de 6 meses, por sus efectos secundarios inmediatos y potenciales efectos a largo plazo (Recomendación tipo B). Además, la menorragia probablemente volverá tras el cese de estos tratamientos. Su principal aplicación consiste en el tratamiento temporal mientras se adopta una decisión sobre el tratamiento posterior, o como preparación previa a la cirugía (109).

3.1.- *Danazol*

Es un derivado de la testosterona que puede inhibir la ovulación, produce hipoestronismo y atrofia endometrial, y presenta efectos androgénicos. A dosis de 200-400 mg al día, durante 3-6 meses, consigue ciclos regulares con hipomenorrea. En un metanálisis de cinco estudios se observó una reducción de sangre menstrual del 49,7% (110), y la revisión Cochrane (111) concluye que parece ser más efectivo que el placebo, AINEs, progesterona y AHO. El hecho de ser un fármaco caro y con efectos secundarios intolerables en cerca del 40% de los casos (aumento de peso de 2-4 kg, acné, seborrea, hirsutismo, cambios de la voz, irritabilidad, dolores musculares y cansancio), hace que no sea ampliamente utilizado en el tratamiento de la menorragia. A las dosis recomendadas para el tratamiento de la menorragia (200 mg/día), no es anticonceptivo, por lo que las mujeres deben utilizar método de barrera debido al riesgo potencial de virilización del feto.

MENORRAGIA

3.2.- Análogos de la GnRH

Los análogos sintéticos de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) se unen al receptor de la GnRH natural, pero con mayor afinidad, produciendo hipoestrogenismo y atrofia endometrial (112). De todas las vías empleadas, parece más recomendable la inyección mensual de los preparados de depósito (Leuprolide, Triptorelina, Goserelina...). Aunque son muy efectivos para alcanzar la amenorrea (113), su elevado precio, la reaparición de la menorragia tras el cese de su administración y, fundamentalmente, los efectos secundarios propios de una menopausia inducida, hacen que su uso sea muy limitado en el manejo de la menorragia (114). Éste, quedaría relegado al adelgazamiento del endometrio, previo a la ablación endometrial, y como preparación para la miomectomía (7, 109). Aunque es improbable la ovulación, se han descrito embarazos durante el tratamiento con análogos, por lo que debe recomendarse el uso de método anticonceptivo. Si se utiliza más de 3 meses, precisa de tratamiento estrogénico sustitutivo simultáneo (“add-back therapy”).

3.3.- Gestrinona

Derivado sintético de la 19-nor-testosterona con actividad antiprogesterona, antiestrogénica y cierta actividad androgénica, que inhibe la ovulación y produce atrofia endometrial. Se ha observado reducción en la cantidad de sangre menstrual con 2.4 mgr de gestrinona/ dos veces por semana/ durante 3 meses en 19 pacientes (115). Los efectos secundarios que se presentan en un tercio de las pacientes incluyen cefalea, mareos, cansancio, y las pequeñas pérdidas intermenstruales son más frecuentes. También se recomienda el uso de método anticonceptivo, pues puede producirse virilización del feto.

3.4.- Desmopresina (DDAVP)

Es un análogo sintético de la hormona vasopresina, cuya acción es estimular la liberación en el plasma del factor von Willebrand, y que por vía nasal ha demostrado su eficacia en el manejo de la menorragia, incluso superior al ácido tranexámico, con aumento de la calidad de vida de las usuarias, con o sin trastornos de la coagulación preexistentes (116-119).

3.5.- Mifepristona

Este antagonista de la progesterona, usado para el aborto farmacológico, ha demostrado una mayor tasa de amenorrea en mujeres eumenorréicas que la minipildora de LNG (45% vs 0%), pero su posible utilidad en la menorragia no ha sido analizada (120).

En la Tabla 6 se resumen los medicamentos disponibles de este grupo, sus pautas de empleo, su eficacia y el grado de recomendación de su uso.



Tabla VI
FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO MÉDICO HORMONAL DE LA MENORRAGIA OVULATORIA

TRATAMIENTO	PAUTA	MECANISMO ACCIÓN	% EFICACIA (Disminución de sangrado)	COMENTARIO	GRADO DE RECOMENDACIÓN	REFERENCIA BIBLIOGRAFICA (en el texto)
Anticonceptivos Hormonales Orales (AHO)	30 µg EE+150 mg LNG 1c/día/21 días mes/ 3 meses (oral) Cuadro agudo: 3-4 c/día/3-4 días + antiemético	Anovulación Supresión endometrial	43%	Altas dosis en cuadro agudo Anticonceptivo Trata la dismenorrea Regula el ciclo Riesgo CV	1ª elección (A)	29-33
Noretisterona (NET)	5 mg/ 3 veces al día 22 días al mes(4º-26º) 3 meses (oral)	Gestágeno Supresión endometrial	87%	Necesita buen cumplimiento Mal tolerado No efectivo sólo en fase lútea No efectivo en ciclos ovulatorios	(B)	34-37
Acetato de Medroxiprogesterona depot (AMP)	150 mg IM/mes 3 meses	Gestágeno Supresión endometrial	-	Anticonceptivo Amenorrea Spotting	(C)	28
Levonorgestrel o Etonorgestrel (Implantes subcutáneos)	Implantes subcutáneos 3-5 años	Gestágeno No conocido	-	Anticonceptivo Sangrado irregular	(C)	51
DIU-LNG (Mirena®)	Dispositivo intrauterino 5 años	Gestágeno Supresión endometrial	74-97%	Anticonceptivo Alteraciones menstruales primeros meses Asesoramiento importante	1ª elección (A)	37, 39, 41, 43, 47-51, 56, 64, 73
Danazol	200 mg/día 3 meses (oral)	Anovulación	49,7%	Efectos androgénicos importantes Necesita anticoncepción	(B)	70-76
Análogos Gn-RH	1 vial IM/mes (Triptorelina, leucoprolide, Goserelina)	Anovulación Supresión hipofisaria	100%	Hipoestronismo muy marcado Menopausia inducida Necesita anticoncepción	(A)	70, 74, 77, 79
Gestrinona	2,5 mg/día 2 semanas (oral)	Anovulación	-	Efectos secundarios Necesidad de anticoncepción	(C)	70, 74, 80
Desmopresina	300 µg/día/2 días de mayor sangrado (intranasal)	Liberación de Factor Von Willebrand	-	No anticonceptivo Escasos efectos secundarios	(B)	81-84

MENORRAGIA

B.- TRATAMIENTO MÉDICO DE LA MENORRAGIA “AGUDA”

a) *Mujer hemodinámicamente inestable*

En estas pacientes se necesita la intervención inmediata para, por un lado, recuperar las constantes hemodinámicas y, por el otro, detener el sangrado amenazador mediante una serie de medidas urgentes como son: El taponamiento uterino, la dilatación y legrado, la histerectomía o la ligadura de las arterias ilíacas internas. Dentro de este capítulo, el único tratamiento médico útil sería el uso de **Dosis altas de estrógenos intravenosos**.

Los estrógenos promueven el recrecimiento rápido del endometrio sobre la superficie epitelial denudada, estabilizan las membranas lisosomales, y estimulan la proliferación del espesor endometrial (121). Su eficacia clínica fue demostrada en un ECA donde se comparó el uso intravenoso de 25 mg de ECC (estrógenos conjugados equinos) cada 4 horas durante 24 horas con placebo (122). Los ECC consiguieron cesar el sangrado en el 72% de los casos vs el 38% del placebo, disminuyendo el sangrado en las siguientes 3 horas a su uso. Su uso fue efectivo independientemente que el endometrio estuviese en fase secretora, proliferativa o menstrual, o se tratara de una hiperplasia o una endometritis. Suele ser necesario el uso de algún antiemético (39% de náuseas y vómitos). Tras el cese del sangrado, normalmente en las primeras 24 horas, se continúa con dosis altas de ECC oral (2,5 mg/4 veces/día) durante 25 días seguido de acetato de medroxiprogesterona (AMP) oral (10 mg/día/10 días), que provoca una hemorragia por privación de escasa intensidad y duración. Para minimizar el riesgo de TEP deberían usarse la mínima dosis efectiva de estrógenos (123).

b) *Mujer hemodinámicamente estable*

b.1.) *Dosis altas de estrógenos orales.*

Dosis altas de ECC oral (2,5 mg/4 veces/día) durante 21 a 25 días seguido de acetato de medroxiprogesterona (AMP) oral (10 mg/día/10 días), asociado a algún antiemético cuando sea preciso (124).

b.2.) *Dosis altas de estrógenos+ progestágenos orales (ACO).*

Dosis altas de un ACO (p.ej, cualquiera con 35 µg de etinilestradiol (EE) tomados de 2-4 veces/día), asociado, si es necesario, a algún antiemético, son efectivas para conseguir el cese del sangrado en las primeras 48 horas (124,125). Se ha propuesto un régimen de “cascada” (5 comprimidos el 1º día, 4 el 2º, 3 el 3º, 2 el 4º y 1 el 5º día). El tratamiento debe ser continuado hasta una semana tras el cese del sangrado y posteriormente dejarlo de 3-5 días para que se produzca una hemorragia por privación y tras esta comenzar con dosis estándar de ACO para prevenir la reaparición de la menorragia o como anticonceptivo. Estos regímenes no son tan efectivos como los estrógenos solos, y también están contraindicados en fumadoras o mujeres con alto riesgo tromboembólico.



b.3.) Dosis altas de progestágenos.

Dosis altas de un progestágeno son efectivas en el tratamiento de la hemorragia aguda severa relacionada con un ciclo anovulatorio. El uso durante 5 a 10 días de 10-20 mg/12 h de Acetato de medroxiprogesterona (AMP), de 20-60 mg/12 h de Acetato de megestrol, o de 5 mg 1 ó 2 veces al día de Noretindrona, pueden ser igualmente de efectiva con este fin (126,127). En pacientes anémicas, y si la paciente lo tolera, puede ampliarse su uso a 2-3 semanas para conseguir una recuperación hematológica. El progestágeno actuará estabilizando un endometrio engrosado y estimulado previamente por los estrógenos, permitiendo una descamación regular tras la privación hormonal; sin embargo, no tendrá éxito sobre un endometrio denudado tras un sangrado prolongado (121). Los efectos secundarios propios de este tratamiento pueden ser: Acné, cambios del humor, ganancia ponderal, cefaleas y alteraciones lipídicas.

Un ECA, con escaso tamaño muestral, encuentra similar eficacia para el cese del sangrado cercano al tercer día de uso, usando 20 mg / 3 veces al día / 7 días de AMP vs un ACO con 35 µg de EE + 1 mg de Noretindrona / 3 veces al día / 7 días (125).

b.4.) Ácido Tranexámico.

El uso oral de 1-1,5 gr / 3-4 veces / día disminuye el sangrado a las 2-3 horas de su administración (46). Aunque no se han descrito efectos adversos serios, pueden tener un potencial riesgo tromboembólico. No existen ECAs comparando la eficacia de los antifibrinolíticos con los estrógenos en el tratamiento de la menorragia aguda. Un pequeño ECA encontró que el ácido tranexámico (1 gr / 4 veces al día / del día 1 al 4 del ciclo) fue más efectivo que la noretindrona (5 mg/día/ del día 19 al 26 del ciclo) (46).

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL

Los procedimientos quirúrgicos aplicables en el tratamiento de la HUD van desde el legrado a la histerectomía pasando por los procedimientos de destrucción local del endometrio. Conviene señalar que existe consenso sobre la conveniencia de reservar este tipo de tratamientos para los casos en los que falle el tratamiento médico.

Legrado uterino

En la actualidad el legrado uterino debe considerarse una técnica obsoleta para el tratamiento de la hemorragia disfuncional. Se admite su uso terapéutico para controlar una hemorragia con repercusión hemodinámica, pero da una información limitada sobre la etiología de la hemorragia uterina aunque permite excluir malignidad. Hay que tener en cuenta que el legrado en el mejor de los casos sólo valora el 70 % de la cavidad. En un 4-20% de los casos se obtiene material inadecuado o insuficiente (128-130).

MENORRAGIA

Técnicas de ablación-resección endometrial

Podemos hablar de técnicas de ablación endometrial de primera y segunda generación. Las primeras corresponden a las técnicas utilizadas inicialmente para el tratamiento quirúrgico conservador de la HUD y que incluyen:

- 1) La endometrectomía o resección endometrial
- 2) La ablación endometrial con resector mediante bola o barril
- 3) La ablacion endometrial con LASER

Las técnicas de segunda generación corresponderían a aquellos procedimientos en los que se emplean dispositivos específicos normalmente desechables que permiten un procedimiento a ciegas de destrucción endometrial.

- 1) La ablacion endometrial mediante balón térmico
- 2) La Irrigación transhisteroscópica de suero salino caliente
- 3) La ablación endometrial mediante microondas
- 4) La crioblación endometrial
- 5) La termoablación endometrial mediante LASER
- 6) La ablacion endometrial bipolar con control automático de impedancia

La resección endometrial (RE) o endometrectomía es un procedimiento consistente en la extirpación del endometrio incluyendo la capa basal y los 2 ó 3 primeros milímetros del miometrio (131-134). La endometrectomía se asocia frecuentemente a la resección de patología orgánica intracavitaria como son los miomas y los pólipos endometriales.

Ya en 1971 Droegemuller (135-136) utilizó la criocoagulación como método de destrucción endometrial con pobres resultados. La primera ablación endometrial publicada corresponde a Goldrath en 1981 (137), mediante fotocoagulación con laser Nd-Yag. En 1983, DeCherney y Poland realizan las primeras resecciones endometriales con un resectoscopio urológico modificado (138). La ablación mediante bola rodante fue descrita posteriormente por Vancaille en 1989 (139).

La hemorragia uterina anormal (HUA) constituye un motivo frecuente de consulta en Ginecología. Cuando existe contraindicación al tratamiento médico o este fracasa, la alternativa clásica ha sido la histerectomía. La histeroscopia quirúrgica abre la posibilidad, no sólo de realizar un tratamiento selectivo de la patología orgánica endouterina, sino también de aquellos casos de meno-metrorragia disfuncional, resistentes a tratamiento médico; en los que hasta la fecha la única alternativa válida era la histerectomía.



La Sociedad Británica de Endoscopia Ginecológica elaboró en una serie de recomendaciones para la realización de una resección-ablación de endometrio (140). Las pacientes susceptibles de resección endometrial deberían de cumplir los siguientes criterios:

- Menor éxito en menores de 35 años
- Amenorrea sólo en un grupo menor de casos
- Contraindicada si existen deseos de descendencia
- No válida para hipeplasias complejas o con atipias. La hiperplasia simple no es contraindicación
- Puede asociarse a miomectomía
- La dismenorrea es indicación de endometrectomía
- Se admite su uso en la menopáusea para disminuir el sangrado

De forma global, los resultados de la resección endometrial en pacientes premenopáusicas son muy variables. Diversas series dan cifras medias de amenorrea del 53 % (7 a 100 %), e hipomenorrea del 43% (3.2 al 95 %), con una tasa de éxito a los 6 meses del 80% al 94 % (131,138,139,141-145). Estas variaciones pueden deberse, no solo a diferencias en la selección y preparación de las pacientes y a las diferentes técnicas empleadas (bola rodante, asa de corte o combinación de ambas); sino también a los objetivos terapéuticos planteados. Estos pueden ir desde obtener las mayores tasas de amenorrea mediante resección completa hasta la reducción endometrial con vistas a disminuir la pérdida sanguínea. Por tanto, la consideración de que el tratamiento ha sido satisfactorio no debe ser equivalente a amenorrea (143) sino que puede incluir hasta una apreciación subjetiva de la paciente en el sentido de una mejora de su sintomatología previa (144). De hecho, la cuantificación de la pérdida menstrual puede tener poco valor si la valoración de la paciente no es favorable. Así, una reducción cuantificada del 50 % puede representar un éxito en una paciente y un fracaso en otra (145).

Los resultados de la resección endometrial a corto plazo parecen equivalentes a los de la histerectomía (146) aunque a largo plazo no parecen ser tan satisfactorios como se esperaba (147). En los estudios comparativos entre la resección endometrial y la histerectomía abdominal (148-150) y la histerectomía vaginal (151) o con ambas (152,153) la valoración de la calidad de vida fue mayor en los grupos de histerectomía y también se observó una menor satisfacción global para la resección endometrial (94 % vs 87 %). En las guías clínicas del Royal College de Obstetras y Ginecólogos se recomienda intentar un tratamiento médico previo a la endometrectomía. Sin embargo los estudios randomizados comparando tratamiento médico oral versus endometrectomía demuestran que la satisfacción global a 2 años con el procedimiento quirúrgico fue del 76 % comparado con el 27 % del tratamiento médico. Además un mayor número de pacientes hubieran preferido el tratamiento quirúrgico frente al tratamiento médico (93 % vs 31 %). Por último durante

MENORRAGIA

el tratamiento médico un 59 % de pacientes precisaron un tratamiento quirúrgico complementario (154). Estos datos han quedado superados por la introducción del DIU-LNG cuyos resultados son equiparables a la endometrectomía. La resección endometrial debe por tanto considerarse una técnica válida para el manejo de la HUD (155) y no es inapropiado ofertarla como alternativa de primera línea al tratamiento médico convencional (154) cuando no es posible la opción del DIU-LNG. Probablemente sean necesarios nuevos estudios aleatorizados a largo plazo para establecer correctamente los beneficios de la resección endometrial y sobretodo para definir los criterios ideales de inclusión para este tratamiento con vistas a obtener resultados totalmente equiparables a los de la histerectomía. En la Tabla 7 se reflejan algunos ensayos que evalúan el resultado de las diferentes técnicas de primera generación.

Tabla VII
RESULTADOS DE DIFERENTES TÉCNICAS DE DESTRUCCIÓN
ENDOMETRIAL DE PRIMERA GENERACIÓN

	Pacientes	Seguimiento (años)	Amenorrea (%)	Satisfacción (%)	Histerectomía (%)
Phillips (1998)	746 (AL)	6.5	37	80	21
Meyer (1998)	117 (AB)	1	27	87	2
Crosignani (1997)	38 RE	2	23	87	10
Bhattacharia (1997)	372 (Comb)	1	47	90	10

AL: Ablación con LASER. AB: Ablación con bola. RE: Resección endometrial. Comb: Técnica combinada

La preparación endometrial ha sido ampliamente empleada y debatida. Mientras algunos la consideran innecesaria (156), otros realizan preparación mecánica mediante legrado previo (157) o preparación farmacológica con Danatrol, acetato de Medroxiprogesterona o más frecuentemente agonistas del GnRH (158, 159). Hasta el momento no existen estudios comparativos amplios a medio o largo plazo que demuestren mejores resultados. Sí parece claro, una mayor preferencia por los agonistas del GnRH; y que estos disminuyen el riesgo de intravasación del medio de distensión, disminuyendo la hemorragia y acortando el tiempo quirúrgico (160, 161). Como desventaja hay que mencionar la peor definición del límite entre miometrio y endometrio y la mayor dificultad del patólogo para interpretar el tejido endometrial. Hasta la fecha, no existe experiencia en la premedicación con antagonistas del GnRH.



Desde el punto de vista económico la resección endometrial en nuestro medio es un procedimiento más barato que la histerectomía (162). Sin embargo, la diferencia de costes disminuye cuando se computan las pacientes que precisan un segundo tratamiento y más aún, si se incluye el coste de la medicación empleada para preparación endometrial (163).

En el estudio MISTLETOE sobre 10500 ablaciones endometriales realizadas por 690 cirujanos diferentes durante un período de 18 meses la tasa global de complicaciones osciló entre el 1,25 % y el 4,58 %. Las complicaciones más frecuentes de la resección endometrial son la perforación uterina, la hemorragia postoperatoria y las derivadas del medio de distensión (Tabla 8) La resección endometrial parece tener una mayor tasa de complicaciones que la ablación con bola (164, 165)

Tabla VIII
COMPLICACIONES DE LAS TÉCNICAS DE DESTRUCCIÓN ENDOMETRIAL DE PRIMERA GENERACIÓN

Complicaciones Tempranas		Complicaciones Tardías	
Problemas con la distensión de flúidos	0,14 - 4%	Hematometra	1-2%
Sobrecarga de flúidos. Fallo Cardíaco		Síndrome de Oclusión Tubárica	6-8%
Intoxicación por agua. Hiponatremia. Edema Cerebral		Cáncer Endometrial	Desconocido
Hemorragia	2,4%	Relacionada con el Embarazo	0,2,-1,6%
Perforación	1,5%		
Quemadura visceral o en vejiga	0,06%		
Quemadura en tracto genital	Desconocido		

Determinadas precauciones pueden disminuir algunas de estas complicaciones posibles. Así, la utilización de una bomba de infusión con control automático de flujo y de presión intrauterina permite disminuir de forma importante la absorción de glicina (166) y con ello los riesgos derivados de este medio de distensión, la utilización de técnicas de anestesia regional permite estar atentos a signos de intoxicación por glicina. La aparición de resectores bipolares en medio salino disminuye el riesgo de sobrecarga hídrica relacionada con el uso de glicina, pero hay que tener en cuenta que no lo excluye. El uso de grandes volúmenes de suero fisiológico puede también provocar un síndrome hemodilucional.

MENORRAGIA

La incidencia de hematometra puede disminuirse si se evita la resección del istmo, es lo que se ha venido a llamar la resección parcial de endometrio. Debe considerarse preceptivo un estudio histológico previo que excluya una lesión maligna o premaligna para evitar reseca inadvertidamente un cáncer endometrial. La resección endometrial no debe ser considerada un método de planificación familiar y de hecho se ha descrito entre un 0,2 y un 1,6 % de gestaciones postablación endometrial. Existe un mayor riesgo de complicaciones perinatales. En un estudio sobre 11 casos de gestaciones que superaron las 27 semanas, en 5 casos (45 %) se produjo un retraso de crecimiento y en 7 restantes (63 %) se produjo un parto pretérmino (167).

Técnicas de ablación endometrial de segunda generación

Durante la década de los 90 se introdujeron en el mercado una serie de dispositivos diseñados específicamente para la realización de ablación endometrial. Estos dispositivos tienen en común ser menos dependientes de la habilidad del cirujano y un menor riesgo que las técnicas de primera generación. La mayoría de ellos son procedimientos ciegos en los que los diferentes dispositivos son capaces de identificar errores de aplicación, de suerte que el propio equipo se desactivará de forma inmediata. Se trata de equipos desechables o de un solo uso lo que representa unos costes unitarios mayores que los de primera generación.

Para que un procedimiento de segunda generación sustituya a los de primera generación es necesario que cumpla al menos con uno de los siguientes criterios:

- 1) Debe tener mejores resultados clínicos
- 2) Debe tener menor morbilidad
- 3) Debe disminuir la tasa de segundas cirugías
- 4) Debe tener un índice coste-eficacia más favorable

En algunos estudios que veremos a continuación se ha demostrado que al menos estas técnicas son equivalentes a las de primera generación, pero ninguna ha demostrado tener mejores resultados a menor o igual coste. Indudablemente una de las ventajas de estos procedimientos es que la curva de aprendizaje es muy rápida por lo que pueden generalizar y facilitar la aplicación de los procedimientos de destrucción endometrial a un mayor número de pacientes al ser más sencilla la generalización del procedimiento.

1) Balón térmico para ablación endometrial

El procedimiento consiste en un balón intrauterino con líquido en su interior que es calentado mediante una unidad externa (Therma Choice , Cavaterm, Menotreat). Therma Choice fue el primero de estas técnicas de ablación endometrial (1994). El balón intrauterino alcanza una temperatura de 87 ° C a una presión constante de 170 mm Hg durante un tiempo entre 8 y 14 min.



Sus resultados han sido comparados con la ablación endometrial con bola rodante (168-171) y con la resección endometrial (172-174). Los resultados de satisfacción son equivalentes en ambos grupos aunque la tasa de amenorrea a 5 años fue ligeramente menor para el Thermachoice que para la bola rodante (26 % vs 33 %). Aunque la premedicación con análogos incrementa la tasa de amenorrea la tasa de reintervenciones no parece modificarse, si bien los costes globales aumentan moderadamente. Cavaterm utiliza glicina al 1,5 % a 85 ° C. El tiempo estimado es de 15 min y a diferencia del anterior precisa una dilatación cervical de 8 mm en vez de los 4 mm del Thermachoice. El número de estudios y resultados son menores a menor plazo (9-15 meses) (175) y la tasa de amenorrea en estudios no aleatorizados es del 30-60 % (176,177). El Menotreat es similar al Cavaterm en cuanto a dimensiones y temperatura del líquido empleado. En este dispositivo se utiliza suero salino. En estudios observacionales la tasa de amenorrea a 1 año solo alcanza el 10 % (178).

2) Ablación endometrial mediante instilación histeroscópica de suero salino

Hydroterm ablator (HTA) es el único dispositivo de segunda generación que se aplica bajo control histeroscópico. El procedimiento se basa en la infusión intrauterina de suero salino a 90 ° C a una presión de 45 mm Hg para evitar el paso tubárico. El sistema se interrumpe automáticamente cuando se pierden 10 ml de suero. Se han descrito quemaduras cervicales secundarias a la pérdida de líquido por el cérvix (179). En estudios comparativos a 12 meses frente a la ablación con bola las tasas de amenorrea fueron 40 vs 51 % (180).

3) Ablación endometrial mediante microondas (MEA)

Se realiza un control constante de temperatura intrauterina mediante sensores. Una vez que el terminal alcanza los 95° se desplaza el terminal de un cuerno uterino hacia el otro retirándolo lentamente mientras se mantiene una temperatura constante de 85° a 90°. En los estudios comparativos con la resección endometrial las tasas de amenorrea (40 %) y de satisfacción fueron semejantes en ambos grupos (75 %) y la necesidad de histerectomía (12 y 13 %) (181-183). Se ha descrito una quemadura intestinal en una paciente.

4) Crioblación endometrial

Ya en 1971 Droegemuller (135,136) utilizó la criocoagulación como método de destrucción endometrial con pobres resultados. Recientemente la introducción de Her Option o Cryogen ha permitido la aplicación de frío para la ablación endometrial. El dispositivo utiliza gas para conseguir enfriar la sonda entre - 90° y - 100 °c. El control de la sonda se realiza mediante ecografía. En los estudios comparativos con la ablación con bola rodante los resultados a 6 meses fueron semejantes al evaluarlos mediante pictogramas comparativos (184-186).

MENORRAGIA

5) Ablación térmica endometrial mediante LASER

Se utiliza un LASER de diodo con una longitud de onda de 830 nm. El haz de luz es absorbido por la hemoglobina transformándose en calor y produciendo una ablación térmica. Por su mecanismo de funcionamiento puede perder efectividad en presencia de sangrado activo. En un estudio observacional a 12 meses se informa una tasa de amenorrea del 71 % y una satisfacción del 91 % (187). No existen estudios comparativos disponibles.

6) Ablación endometrial bipolar

El dispositivo consiste en una malla bipolar de forma triangular y expandible que se introduce en la cavidad uterina. Se conecta a un generador de radiofrecuencia que permite una energía constante de 180 W de potencia y un control automático de impedancia a 50 Ohmios. El propio generador dispone de una cánula de succión que permite asegurar el íntimo contacto entre la malla y el endometrio. En estudios controlados comparativos frente a ablación con bola a 1 año se han informado resultados equivalentes con una tasa de amenorrea ligeramente mayor para el Novasure (188). En estudios observacionales posteriores a 3 - 5 años se obtuvo un 96 % de satisfacción y un 73 % de amenorrea con una tasa de reintervención del 4 % (189).

De forma global y en una revisión de algunos de estos procedimientos de segunda generación (190) se ha visto que a 12 meses, Novasure e HydroThermablator tenían las mayores tasas de amenorrea. Thermochoice y Novasure tenían las mayores tasas de éxito a 12 meses y este último parecía tener la menor incidencias de efectos adversos durante las primeras 24 horas, y en el seguimiento global a un año (Tabla 9).

Tabla IX
COMPARACIÓN DE DISTINTOS MÉTODOS DE ABLACIÓN ENDOMETRIAL DE SEGUNDA GENERACIÓN (Bongers et al Maturitas 2004, 47:159-174)

TECHNIQUE	METHOD OF DESTROYING	TREATMEN / PROCEDURE TIME	DIAMETER OF PROBE	ASSURANCE OF PLACEMENT	RCT	PRETREATMENT
Balloon ablation	Temperature 87 °C	8/14 min	4 mm	Tactile, pressure	Yes	Yes
Balloon ablation	Circulating fluid 85 °C	15/ nknown min	8 mm	Tactile, pressure	Yes	Yes
Cryo ablation	Freezing - 100 °C	10/20min	5.5 mm	Ultrasound	Yes	Yes
Hysteroscope	Saline of 90 °C	10/20min	8.5 mm	Visual	Yes	Yes
Circulating heated saline						
Microwave ablation	Magnetic energy 9.2 GHz	3/ nknown min	8 mm	Tactile, tissue temperature	Yes	Yes
Diode laser	Thermal energy	7/ nknown min	7 mm	Tactile	No	Yes
Balloon ablation	Heated circulating saline 85 °C	11/ nknown min	8 mm	Tactile pressure	No	Yes
Three-dimensional bipolar electrode	Bipolar RF current up to 180 W	1.5/5 min	7 mm	Measurement cornu to cornu	Yes	No



En las revisiones Cochrane (91,192) realizadas sobre ablación endometrial se concluye que el rápido desarrollo de varios métodos nuevos de destrucción endometrial hace difícil comparar sistemáticamente los métodos con el valor de referencia (gold standard) de la resección transcervical del endometrio (RTCE) aunque los resultados en cuanto a reducción del sangrado y al perfil de complicaciones no mostraron diferencias importantes entre la resección endometrial via histeroscopia y las técnicas de 2º generación.

Histerectomía

Hasta no hace muchos años la histerectomía era la única alternativa al tratamiento médico para el tratamiento de la HUD. En la actualidad la introducción del DIU de levonorgestrel y de las técnicas de ablación endometrial permiten ofrecer a la paciente con HUD alternativas terapéuticas menos agresivas. Sin embargo y a pesar de tener una mayor morbilidad que estas, las tasas de satisfacción y la calidad de vida después de la histerectomía es muy elevada. Por otro lado es la única técnica que permite asegurar al 100 % la amenorrea y con ello es la única que permite ofrecer una solución definitiva en todas las pacientes.

Se estima que un 20 a 25 % de las histerectomías son realizadas por HUD. La introducción del tratamiento selectivo endouterino, bien mediante laser NdYag o resectoscopia y más recientemente de la segunda generación de técnicas de ablación endometrial abrió una importante expectativa de disminuir el número de histerectomías debidas a HUD. Sin embargo, existen estudios multicéntricos (193) en los que el incremento en el número de resecciones endometriales no se acompaña de una reducción en el número de histerectomías. Es probable que, entre otros factores, esto se deba a que la menor radicalidad de esta técnica anime al ginecólogo a dar una solución alternativa a determinadas pacientes en las que, hasta ahora la indicación quirúrgica se aplazaba hasta un claro fracaso o imposibilidad de tratamiento médico.

PROTOCOLOS DE TRATAMIENTO DE LA HD EN OTROS PAÍSES DE NUESTRO ENTORNO

Las guías de practica clínica, los protocolos, los documentos de consenso, con pequeñas diferencias en cuanto a como son elaboradas, suponen un conjunto de recomendaciones desarrolladas de manera sistemática, para ayudar a los clínicos y a los pacientes en el proceso de toma de decisiones sobre cuales son las actuaciones mas adecuadas para resolver un problema clínico en unas circunstancias sanitarias específicas y con un costo aceptable.

En este sentido se manifiestan las guías de buena práctica clínica de los países de nuestro entorno, que están consideradas de referencia, no solo en el país del que proceden, sino también en muchos otros.

1. Guía NICE, (National Institute for Health and Clinical Excellence)(194)

Existen dos tipos de guías: las de PREVENCIÓN, y las de TRATAMIENTO. Entre las segundas encontramos guías de todas aquellas patologías por especialidades que resultan más

MENORRAGIA

prevalentes. En sus recomendaciones tienen especial relevancia, la EFICACIA, EFECTIVIDAD, y EFICIENCIA de los tratamientos, indicando cual es de primera elección y cual de segunda, tercera etc.

En Enero de 2007, con el título de Heavy Menstrual Bleeding, se presentó en formato “on-line” como guía de consulta rápida. Esta afirma que una vez descartada la patología orgánica estructural y/o histológica, se debe instaurar tratamiento medico, y como primera línea propone el DIU-LNG no solo, por su mecanismo de acción, sino también por su capacidad anticonceptiva, que puede ser interesante en mujeres con menorragia que aun estén en edad reproductiva y no deseen embarazos. Además considera una ventaja el hecho de que la capacidad reproductiva, se recupere rápidamente, tras la retirada del dispositivo. Recomienda asesoramiento respecto al cambio que suelen experimentar las pacientes en su patrón de sangrado, y también respecto a otros efectos secundarios que pueden aparecer en las portadoras, insistiendo en que suelen ser pasajeros y desaparecen de forma espontánea en la mayoría de los casos, en los tres – seis primeros meses de uso. La importancia de este asesoramiento se debe a que podremos evitar con el, abandonos innecesarios del tratamiento.

En segunda línea de tratamiento medico, cita la guía NICE a los AOC y a dos tratamientos no hormonales, los Antifibrinolíticos y los AINES, que serian de primera elección en mujeres que durante el tratamiento desean conservar su capacidad reproductiva.

En tercera línea de recomendación quedarían los gestagenos tanto orales como inyectables, y justifica situarlos tan abajo en la elegibilidad, por las dificultades que presentan para su correcta cumplimentacion, y por los efectos colaterales que producen.

Con respecto a los tratamientos quirúrgicos y resumiendo los aspectos mas relevantes, la guía NICE, (Tabla 10) propone elegir técnicas lo menos agresivas posible, y consensuar con la paciente la decisión sobre la indicación quirúrgica. Hace hincapié en la conservación de los ovarios en caso de que su aspecto sea de órganos sanos, en mujeres premenopáusicas jóvenes, que vayan a ser sometidas a histerectomía.

2. Guía de la FINNISH GYNECOLOGICAL ASSOCIATION (195)

Las indicaciones tanto médicas como quirúrgicas de primera elección para el tratamiento, son idénticas a las de la guía NICE, pero la diferencia está en el nivel de la Atención Sanitaria en el que se instaura. En Finlandia en la mayoría de los casos, es el medico rural quien realiza el diagnóstico de menorragia, quien confirma que no hay patología orgánica y quien instaura el tratamiento medico. Solo en el caso de que este no resuelva el problema, se derivaría a la mujer al Ginecólogo, para tratamiento quirúrgico.



Tabla X
RECOMENDACIONES GUÍA NICE

	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	¿ES AC?	POSIBLES EFECTOS SECUNDARIO
1ª línea	Dispositivo intrauterino de Levonorgestrel (DIU.LNG)	SI	Frecuentes: Sangrado irregular durante 6 meses, trastornos hormonales como sensibilidad mamaria, acné o jaqueca, son generalmente menores y temporales. Poco frecuente: Amenorrea. Raros: Perforación uterina en el momento de la inserción.
2ª línea	Ácida tranexámico (No-hormonal) Puede usarse en combinación. Si no se aprecia beneficio, suspender el tratamiento después de 3 ciclos.	NO	Poco frecuente: Dispepsia, amenorrea y jaqueca.
	Antiinflamatorio no esteroides (AINEs) (No-hormonal) Puede usarse en combinación. Si no se apreciada beneficio, suspender el tratamiento después de 3 ciclos. Preferible a ácido tranexámico en dismenorrea.	NO	Frecuentes: Dispepsia, diarrea. Raros: Empeoramiento del asma en individuos sensibles, úlcera péptica con posible sangrado y peritonitis.
	Anticonceptivos orales conminados	SI	Frecuentes: Cambios de humor, jaquecas, náuseas, retención de líquidos, sensibilidad mamaria. Muy raros: Trombosis venosa profunda, apoplejía, ataque al corazón.
3ª línea	Gestágenos orales (noretisterona)	SI	Frecuentes: Aumento de peso, hinchazón, sensibilidad mamaria, jaqueca, acné (son generalmente menores y temporales). Raros: Depresión
	Gestágenos inyectables	SI	Frecuentes: Aumento de peso, sangrado irregular, amenorrea, síndrome premenstrual (Hinchazón, retención de líquidos y sensibilidad mamaria) Poco frecuentes: Pérdida de la densidad ósea
Otras	Análogo de la hormona liberadora de Gonadotropina (Análogo Gn-RH) al utilizarse durante más de 6 meses se recomienda tratamiento sustitutivo coadyuvante TH	NO	Frecuentes: Síntomas menopáusicos (por ejemplo:sofocos, sudoración, sequedad vaginal). Poco frecuentes: Osteoporosis, especialmente en hueso trabecular en tratamientos de más de 6 meses.

En ese sentido nuestro sistema de Asistencia Sanitaria, con ligeras diferencias entre Comunidades Autónomas, se parece mucho mas al Británico que al Finlandés, pero seria deseable que transmitiéramos a los Médicos de Familia y de Atención Primaria nuestros avances en el tratamiento de esta patología tan prevalente, y que provoca una importante perdida de calidad de vida a las mujeres, con el objetivo de establecer un diagnostico y tratamiento lo mas precoz posible.

MENORRAGIA

3. *Guía del College Nacional des Gynecologues et obstetriciens Français (196)*

En ella se recomienda comenzar por tratamientos médicos siempre que sea posible. Se confirma lo que hemos comprobado en otros países, ya que recomiendan el DIU-LNG como tratamiento de primera elección, y en aquellas mujeres que no quieran o no deban utilizar tratamientos hormonales, el ácido Tranexámico. En cuanto a los tratamientos quirúrgicos, desaconsejan el Legrado Uterino bajo anestesia general, y establecen los criterios que determinan la elección de una Ablación Endometrial, o una Histerectomía.

Son también muy parecidas las recomendaciones para el tratamiento, una vez confirmado el diagnóstico de HMB, del American College of Obstetricians and Gynecologists, (ACOG) (197).

Resumiendo podemos afirmar que existe un alto grado de consenso para el tratamiento de la Menorragia.

FÁRMACO ECONOMÍA DE LA HEMORRAGIA UTERINA DISFUNCIONAL

El concepto de farmacoeconomía hace referencia a la Farmacología (parte de los estudios de Medicina que se refiere a los medicamentos) y a la Economía (actividad de administrar y ordenar los ingresos de la manera más provechosa) de manera que una posible definición de Farmacoeconomía sería la de la utilización provechosa de los medicamentos.

Conviene señalar que para valorar la utilización provechosa de los medicamentos hay que reflexionar, previamente, sobre tres conceptos diferentes relacionados con los efectos de los medicamentos, conceptos que en ocasiones son tergiversados.

Cuando hablamos de la eficacia de un medicamento nos estamos refiriendo a su capacidad para lograr el efecto que se desea en condiciones ideales, de ensayo clínico. Al contrario la efectividad hace referencia a la capacidad real de lograr el efecto que se desea, en condiciones de práctica clínica habitual y siendo utilizado por la población general. Finalmente la eficiencia relaciona el logro del efecto con los costes económicos, siendo éste el concepto que más se aproxima a la definición de farmacoeconomía.

En resumen, cuando hablamos de farmacoeconomía nos estamos refiriendo a la relación coste/efectividad de un tratamiento médico.

Desde esta óptica de la relación entre la efectividad y el coste vamos a analizar los datos existentes en el tratamiento de la HUD. Para ello compararemos el tratamiento médico de elección o primera línea, el DIU LNG, primero con las otras alternativas médicas y luego con las opciones quirúrgicas.



DIU LNG v/s Tratamientos médicos

Los primeros estudios de coste efectividad del DIU LNG se realizaron en el Reino Unido y se remontan 10 años atrás. Hasta entonces el tratamiento estándar de la HUD se basaba en la administración, sola o combinada, de ácido tranexámico y ácido mefenámico, pero la introducción del DIU LNG planteó dudas sobre las recomendaciones clínicas de tratamiento de primera elección.

En un estudio comparativo sobre los costes y la efectividad de los tratamientos médicos, Anumba y cols (198). calcularon el coste del tratamiento anual en 100 mujeres y éste resultado de 18862 £ con ácido tranexámico, 2230£ para el ácido mefenámico, de 21092 £ para ambos tratamientos conjuntos y de 5300 £ para el tratamiento con DIU LNG, en un modelo en el que el DIU LNG se utilizase únicamente durante tres años.

En un estudio reciente, de 2006, un grupo de investigadores del Johns Hopkins Hospital de Baltimore, analizó los costes del tratamiento de la HUD comparando el tratamiento con anticonceptivos orales, el DIU LNG y el tratamiento quirúrgico (ablación endometrial o histerectomía) (199).

Mediante la construcción de un modelo de Markov los autores definen tres posibles escenarios de tratamiento de la HUD: un primer escenario en el que se compara el DIU LNG con los tratamientos quirúrgicos en pacientes que no responden a un tratamiento inicial de tres meses con un anticonceptivo oral (AO); un segundo escenario en el se comparan los costes del DIU LNG con los del uso prolongado de un AO en pacientes con respuesta satisfactoria al tratamiento inicial con AO; un tercer escenario en el que se compara el DIU LNG con un AO en mujeres que no han sido sometidas a ningún tratamiento hormonal previo.

Las conclusiones del estudio fueron que las estrategias de tratamiento que utilizan el DIU LNG son más coste efectivas en el tratamiento de la HUD

DIU LNG v/s Tratamientos quirúrgicos

Desde que está disponible, tanto para el tratamiento de la HUD, como para anticoncepción, el DIU LNG también se ha comparado con los tratamientos quirúrgicos.

El primer estudio comparativo entre el DIU LNG y la ablación endometrial y la histerectomía fue publicado en el año 1999 (200). Las conclusiones de los autores fueron que existen bases racionales para considerar el DIU LNG como opción terapéutica de la HUD ya que supone una reducción de costes, con buenos resultados clínicos, para el Sistema Nacional de Salud.

En un ensayo clínico comparativo entre el DIU LNG y la ablación endometrial con balón térmico, realizado en Nueva Zelanda (201), en el que se randomizaron 79 mujeres (40 al tratamiento con DIU LNG, 39 al tratamiento con balón térmico), los costes del tratamiento con DIU LNG fueron de

MENORRAGIA

869 \$ y del balón térmico de 1693 \$. Para el análisis de la efectividad del tratamiento los autores midieron la calidad de vida de las mujeres participantes en el estudio, mediante el cuestionario SF-36. La mejora de la calidad de vida fue superior en el grupo del DIU LNG (14,7 puntos) que en el de la ablación térmica (12,09 puntos). Los autores del estudio concluyen que el tratamiento con el DIU LNG resulta costo efectivo cuando se compara con la ablación térmica en el tratamiento de la HUD.

En el ámbito de la fármaco economía de la HUD uno de los trabajos clásicos es el del grupo finlandés de Hurskainen (102), que evalúa la calidad de vida y la relación coste efectividad del tratamiento con el DIU LNG v/s la histerectomía. Los autores realizan un seguimiento de las pacientes asignadas al grupo del DIU LNG (n= 119) y de las asignadas al grupo de la histerectomía (n= 117). Ambos tratamientos fueron igual de eficaces en términos de parámetros de salud y calidad de vida, si bien el análisis coste efectividad evidenció un coste tres veces superior en el caso de una histerectomía.

Los mismos autores publican, tres años más tarde (103), los costes de cada uno de los procedimientos estimando en 2817 \$ los costes directos del DIU LNG y en 4660 \$ los de la histerectomía. Analizando los costes indirectos de pérdida de productividad y de uso de los sistemas de salud, el DIU LNG resulta costo efectivo cuando se compara con la histerectomía. En líneas generales se puede concluir que los costes de la histerectomía duplican y hasta triplican los costes del DIU LNG (202).

Situación en España

Los GRDs 358 y 359 son GRDs quirúrgicos que agrupan a pacientes ingresadas por una enfermedad ginecológica, excepto neoplasia maligna que no sea "in situ" a las que se ha practicado una histerectomía.

En el año 2005 se dieron en España 50.314 altas hospitalarias con este diagnóstico, con un coste al alta por proceso de 2284 euros, una estancia media de 4,93 días, una tasa de mortalidad de 0,01% y una tasa de reingresos de 1,41%. Teniendo en cuenta que la HUD es la causa del 20 al 50% de las histerectomías que se realizan y asumiendo un escenario en el que sólo el 20% se realizase por esta indicación, podemos decir que durante el año 2005 se realizaron, en España, 10.000 histerectomía por HUD.

Estas 10.000 histerectomías supusieron 49.300 días de ingreso hospitalario, 141 reingresos posteriores y una muerte debida a este proceso. El coste total estimado para el Sistema Nacional de Salud es de casi 23 millones de euros.

Si en lugar de realizar las histerectomías se hubiese utilizado, de forma primaria, el DIU LNG, los costes iniciales hubiesen sido de 2 millones de euros, asumiendo un coste del DIU LNG de 100 euros/unidad y un coste directo de inserción (tiempo de médico, material, personal auxiliar, etc.) de otros 100 euros.



Sabemos que un 20% de las mujeres portadoras de un DIU LNG no responderán al tratamiento y pueden ser subsidiarias de ser sometidas a una histerectomía posterior. Esto supondría que, en el grupo de mujeres a las que se inserta un DIU LNG, se acabarían realizando 2000 histerectomías con un coste de 4,5 millones de euros. El coste total del tratamiento que se inicia con el uso del DIU LNG ascendería a 6,5 millones de euros/año. El balance final de los costes de ambos tratamientos, durante un año, para el Sistema Nacional de Salud sería de 22,8 millones de euros para las histerectomías y de 6,5 millones de euros para el DIU LNG.

Conclusiones

Un reciente estudio realizado para comparar los costes de los diferentes tratamientos de la HUD ha puesto de manifiesto que el DIU LNG es el más barato en el tratamiento de la HUD y, además, resulta efectivo en términos de años de calidad de vida ganados (203).

Con los datos disponibles podemos afirmar que el DIU LNG presenta tasas de eficacia y efectividad similares a las de los otros tratamientos de la HUD, con unos costes menores lo que hace que resulte el tratamiento más costo efectivo y se posicione en la primera línea de tratamiento de la HUD.

Bibliografía

1. Shaw RW: Introduction to conference proceeding. Br J Obstet Gynecol 1994, 101, supl 11: 1-2
2. Bongers M, Molb B, Bröلمان H: Current treatment of dysfunctional uterine bleeding. Maturitas 2004;47:159-74.
3. Chapple A. Menorrhagia: women's perceptions of this condition and its treatment.) Adv Nurs 1999; 29: 1500-1506.
4. Barnard K, Frayne SM, Skinner KM et al. Health status among women with menstrual symptoms. Womens Health (Larchmt) 2003; 12: 911-919.
5. Cote I, Jacobs P & Cumming D. Work loss associated with increased menstrual loss in the United States. Obstet Gynecol 2002; 100: 683-687.
6. Protocolo de la S.E.G.O. Hemorragia Uterina Disfuncional. 1993.
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Menorrhagia in Secondary Care. National Evidence Based Clinical Guideline No 5. London: RCOG, 1999.
8. Mohan, S y Page L : Diagnosis of abnormal uterine bleeding. Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology 2007: Vol. 21, No. 6, pp. 891–903.

MENORRAGIA

9. Sushruta. Rajovridhi. Sushruta Samhita, 5000 BC *7. Warner PE, Critchley HO, Lumsden MA et al. Menorrhagia 1: measured blood loss, clinical features, and outcome in women with heavy periods: a survey with follow-up data. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1216-1223.
10. Shapley M, Jordan K & Croft P. An epidemiological survey of symptoms of menstrual loss in the community. *Br J Gen Pract* 2004; 54: 359-363.
11. Christiaens GC, Sixma JJ, Haspels AA. Morphology of haemostasis in menstrual endometrium. *Br J Obstet Gynaecol* 1980;87:425-39
12. Deligeoroglou E. Dysfunctional uterine bleeding. *Ann NY Acad Sci* 1997;816:158-64
13. Usandizaga JA. Hemorragias uterinas disfuncionales. En: Usandizaga JA, De la Fuente P. *Tratado de Obstetricia y Ginecología. Vol II. Ginecología.* Madrid. McGraw-Hill-Interamericana; 1998. p. 70-6.
14. Matorras R, Ocerin I. Menorragia: Estado actual de los conocimientos. *Fol Clín Obstet Ginecol* 2001;25:9-30
15. Shwayder JM. Pathophysiology of abnormal uterine bleeding. *Clin Obstet Gynecol* 2000;27:219-34
16. Bravender T, Emmas SJ. Menstrual disorders. Dysfunctional uterine bleeding. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:545-53
17. Hickey M, Fraser IS. Clinical importance of disturbances of uterine vascular morphology and function. *Baillière's Clin Obstet Gynecol* 2000;14:937-51
18. Mints M. Altered responsiveness of small uterine arteries in woman with idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 2008 Dec; 199(6) 646.
19. Ferenczy A. Pathophysiology of endometrial bleeding. *Maturitas* 2003;45:1-14
20. Galant C, Berlière M. Focal expression and final activity of matrix metalloproteinases may explain irregular dysfunctional endometrial bleeding. *Am J Pathology* 2004 Jul; 165(1) 83-94.
21. Philipp CS, Dilley A. Platelet functional defects in women with unexplained menorrhagia. *J. Thromb Haemost* 2003 Mar; 1(3): 477-84.
22. Brennan SO, Davis RL. Deletion of five residues from the coiled coil of fibrinogen associated with bleeding and hypodysfibrinogenemia. *Haematologica* 2009 Apr; 2009(4) 585-8
23. Farquhar C, Ekeroma A, Furness S, Arroll B. A systematic review of transvaginal ultrasonography, sonohysterography and hysteroscopy for the investigation of abnormal uterine bleeding in premenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 Jun;82(6):493-504.



24. Critchley HO, Warner P, Lee AJ, Brechin S, Guise J, Graham B. Evaluation of abnormal uterine bleeding: comparison of three outpatient procedures within cohorts defined by age and menopausal status. *Health Technol Assess.* 2004 Sep;8(34):iii-iv, 1-139
25. Bain C, Parkin DE, Cooper KG. Is outpatient diagnostic hysteroscopy more useful than endometrial biopsy alone for the investigation of abnormal uterine bleeding in unselected premenopausal women? A randomised comparison. *BJOG.* 2002 Jul;109(7):805-11
26. Pasrija S, Trivedi SS, Narula MK. Prospective study of saline infusion sonohysterography in evaluation of perimenopausal and postmenopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004 Feb;30(1):27-33
27. Moschos E, Ashfaq R, McIntire DD, Liriano B, Twickler DM. Saline-infusion sonography endometrial sampling compared with endometrial biopsy in diagnosing endometrial pathology. *Obstet Gynecol.* 2009 Apr;113(4):881-7
28. Dubinsky TJ, Parvey HR, Gormaz G, Curtis M, Maklad N. Transvaginal hysterosonography: comparison with biopsy in the evaluation of postmenopausal bleeding. *J Ultrasound Med.* 1995 Dec;14(12):887-93.
29. Yildizhan B, Yildizhan R, Ozkesici B, Suer N. Transvaginal ultrasonography and saline infusion sonohysterography for the detection of intra-uterine lesions in pre- and post-menopausal women with abnormal uterine bleeding. *J Int Med Res.* 2008 Nov-Dec;36(6):1205-13.
30. VilosG, Lefebvre G. Et al. Guidelines for the management of anormal uerine bleeding. *J Soc Obstet Gynecol Can* 2001; 106:1-6
31. Guidelines for the management of heavi menstrual bleeding. Working Party on behalf of the National Health Committee. New Zeland. 1998
32. Bradley LD, Andrews BJ. Saline infusion sonohysterografy for endometrial evaluation. *Female Patient* 23:12-41, 1998
33. Bradley L, Falcone T, Magen A. Radiografic imaging techniques for the diagnosis of anormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000;27:245-276
34. Brenner PF. Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 175:776-769, 1996
35. Long CA:Evaluation of patients wit abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 175:784-786, 1996
36. Goldrath MH, Sherman AI:Office hysteroscopy and suction curettage: can we eliminate the hospital diagnostic dilatation an curettage. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:220

MENORRAGIA

37. Higham JM and Shaw RW. Assesment of menstrual blood loss using a pictorial chart. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:734-9
38. Prentice A. Medical management of menorragia.Br Med J 1999; 319:1343-1345.
39. Fender GRK, P rentice A , Nixon RM, Gorst T, Duffy W, D ay NE, Smith S. Management of menorragia: an audit of practices in the Anglia menorragia education study. Br Med J 2001; 322:523-524.
40. Chen BH, Giudice LC. Dysfunctional uterine bleeding.West J Med 1998;169:280-284.
41. Comino Delgado R, Fernández Lorente JR. Tratamiento médico de la hemorragia uterina disfuncional. En :Hemorragia uterina disfuncional.R Comino Delgado (Editor). Edit: JR Prous SA, Barcelona 1993, pp: 293-311.
42. Bonnar J, Sheppard BL. Treatment of menorragia during menstruation: randomised controlled trial of ethamsylate, mefenamic acid,and tranexamic acid.Br Med J 1996; 313:579-582.
43. Irvine GA, Cameron IT.Medical management of dysfunctional uterine bleeding. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 1999; 13:189-202.
44. Shaw RW. Assessment of medical treatments for menorragia. Br J Obstet Gynaecol 1994;101 (suppl 11):15-18.
45. Winkler UH.The effect of tranexamic acid on the quality of women with heavy menstrual bleeding. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001; 99:238-243.
46. Preston JT, Cameron IT, Adams EJ, Smith SK. Comparative study of tranexamic acid and noretisterone in the treatment of ovulatory menorragia. Br J Obstet Gynaecol 1995; 102:401-406.
47. Kriplani A, Kulshrestha V, Agarwal N, Diwakar S. Role of tranexamic acid in management of dysfunctional uterine bleeding in comparison with medroxyprogesterone acetate. J Obstet Gynaecol. 2006 Oct;26(7):673-8.
48. Zhang YW, He FF, Sun ZY, Li SW, Bi SL, et al.- A multicenter prospective randomized open comparative study on the treatment of ovulatory menorragia with tranexamic acid and noret-histerone in China. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2008 Apr; 43(4):247-50.
49. Lethaby A, Farquhar C, Cookel. Antifibrinolytics for heavy menstrual bleeding (Cochrane review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2001.Oxford: Update Software.
50. Wellington K, Wagstaff AJ. Tranexamic acid: a review of its use in the management of menorragia. Drugs. 2003; 63(13):1417-33. Review.
51. Rybo G. Tranexamic acid therapy effective treatment in heavy menstrual bleeding:Clinical update on safety. Therapeutic Advances 1991; 4:1-8.



52. Sundström A, Seaman H, Kieler H, Alfredsson L. The risk of venous thromboembolism associated with the use of tranexamic acid and other drugs used to treat menorrhagia: a case-control study using the General Practice Research Database. *BJOG*. 2009 Jan; 116(1):91-7.
53. Fender GRK, Prentice A, Gorst T, Nixon RM, Duffy SW, Day NE, Smith SK. Randomised controlled trial of educational package on management of menorrhagia in primary care: The Anglia menorrhagia education study. *Br Med J* 1999; 318:1246-1250.
54. Lethaby A, Augood C, Duckitt K, Farquhar C. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding (Cochrane review). *The Cochrane Library*, Issue 3, 2001. Uptodate in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17; (4):CD000400.
55. Grover V, Usha R, Gupta U, Kalra. Management of cyclical menorrhagia with prostaglandin synthetase inhibitor. *Asia-Oceania J Obstet Gynaecol* 1990; 16:255-259.
56. Speroff L, Glass RH, Kase NG. *Endocrinología ginecológica e infertilidad* (6ª edición en inglés y 1ª en castellano). Capítulo 15: Hemorragia uterina disfuncional. Edit Waverly Hispánica SA/SL, Buenos Aires/Madrid: 2000, pp:575-593.
57. Cameron IT, Haining R, Lumsden MA, Thomas VR, Smith SK. The effects of mefenamic acid and norethisterone on measured menstrual blood loss. *Obstet Gynecol* 1990;76:85-88.
58. Farquhar CM, Kimble RM. How do New Zealand gynaecologists treat menorrhagia? *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1996; 36:444-447.
59. Grimes DA, Hubacher D, Lopez LM, Schulz KF. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy bleeding or pain associated with intrauterine device use. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Oct 18; (4):CD006034.
60. Chamberlain G, Freeman R, Price F, Kennedy A, Green D, Eve L. A comparative study of ethamsylate and mefenamic acid in dysfunctional uterine bleeding. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:707-711.
61. Garay RP, Chiavaroli C, Hannaert P. Therapeutic efficacy and mechanism of action of ethamsylate, a long-standing hemostatic agent. *Am J Ther*. 2006 May-Jun; 13(3):236-47.
62. Vanrell JA. Hemorragias uterinas disfuncionales. En: *Fertilidad y esterilidad humanas*. Vanrell JA, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P (Eds). Edit Masson-Salvat Medicina. Barcelona 1994, pp:97-107.
63. de Groot AN, van Dongen PW, Vree TB, Hekster YA, van Roosmalen J. Ergot alkaloids. Current status and review of clinical pharmacology and therapeutic use compared with other oxytocics in obstetrics and gynaecology. *Drugs*. 1998 Oct; 56(4):523-35.

MENORRAGIA

64. Andersson JK, Rybo G. Levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Aug; 97(8):690-4.
65. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. The initial management of menorrhagia. National Evidence-Based Clinical Guidelines N° 1, 1998.
66. Fraser IS, Mc Carron G. Randomized trial of 2 hormonal and 2 prostaglandin-inhibiting agents in women with a complaint of menorrhagia. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1991;31:66-70.
67. Iyer V, Farquhar C, Jepson R. Oral contraceptive pills for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Review*. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD000154.
68. Larsson G, Milsom I, Lindstedt G, Rybo G. The influence of a low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. *Contraception* 1992; 46:327-334.
69. ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. *Human Reprod* 2001; 7:1427-1434.
70. Hickey M, Higham J, Fraser IS. Progestogens versus oestrogens and progestogens for irregular uterine bleeding associated with anovulation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD001895. Uptodate in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17; (4):CD001895.
71. Lethaby A, Irvine G, Cameron I. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD001016. Uptodate in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23; (1):CD001016.
72. An evidence-based guideline for the management of heavy menstrual bleeding. Working Party for Guidelines for the Management of Heavy Menstrual Bleeding. *N Z Med J* 1999; 112:174.
73. Irvine GA, Campbelle-Brown MB, Lumsden MA, Heikkilä A, Walker JJ, Cameron IT. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and norethisterone for the treatment of idiopathic menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 104:492-498.
74. Saarikosky S, Yliskoski M, Penttila I. Sequential use of norethisterone and natural progesterone in premenopausal bleeding disorders. *Maturitas* 1990; 12:89-97.
75. Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (NovaT) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994; 49:46-72.
76. Pakarinen P, Toivonen J, Luukkainen T. Therapeutic Use of the LNG IUS, and Counseling. *Seminars in Reproductive Medicine* 2001; 19(4); 364-372.
77. Monteiro I, Bahamondes L, Diaz J, et al. Therapeutic use of levonorgestrel-releasing intrauterine system in women with menorrhagia: a pilot study(1). *Contraception* 2002; 65:325.
78. Nilsson, CG, Lahteenmaki, PL, Luukkainen, T. Ovarian function in amenorrhoeic and menstruating users of a levonorgestrel-releasing intrauterine device. *Fertil Steril* 1984; 41:52.



79. Stewart A, Cummins C, Gold L, Jordan R, Phillips W. The effectiveness of the levonorgestrel-intrauterine system in menorrhagia: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108:74-86.
80. Pakarinen P, Toivonen J, Luukkainen T. Therapeutic Use of the LNG IUS, and Counseling. *Seminars in Reproductive Medicine* 2001; 19(4); 364-372.
81. Drug Therapeutic Bulletin Levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia. Review. *Drug Ther Bull* 2001; 39:84-87.
82. Tang GWK, Lo SST. Levonorgestrel Intrauterine Device in the treatment of menorrhagia in Chinese women: efficacy versus acceptability. *Contraception* 1994; 41:231-234.
83. Kingman, CE, Kadir, RA, Lee, CA, Economides, DL. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders. *BJOG* 2004; 111:1425.
84. Schaedel, ZE, Dolan, G, Powell, MC. The use of the levonorgestrel-releasing intrauterine system in the management of menorrhagia in women with hemostatic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1361.
85. Kilic S, Yuksel B, Doganay M, Bardakci H, Akinsu F, Uzunlar O, Mollamahutoglu L. The effect of levonorgestrel-releasing intrauterine device on menorrhagia in women taking anticoagulant medication after cardiac valve replacement. *Contraception*. 2009 Aug; 80(2):152-7.
86. Pisoni CN, Cuadrado MJ, Khamashta MA, Hunt BJ. Treatment of menorrhagia associated with oral anticoagulation: efficacy and safety of the levonorgestrel releasing intrauterine device (Mirena coil). *Lupus*. 2006; 15(12):877-80.
87. Lethaby AE, Cooke I, Rees M. Progesterone or progestogen-releasing intrauterine systems for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; (2):CD002126. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2005 Oct 19; (4):CD002126.
88. Küçük T, Ertan K. Continuous oral or intramuscular medroxyprogesterone acetate versus the levonorgestrel releasing intrauterine system in the treatment of perimenopausal menorrhagia: 2008; 35(1):57-60.
89. Endrikat J, Shapiro H, Lukkari-Lax E, Kunz M, Schmidt W, Fortier M. A Canadian, multicentre study comparing the efficacy of a levonorgestrel-releasing intrauterine system to an oral contraceptive in women with idiopathic menorrhagia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2009 Apr; 31(4):340-7.
90. Milsom I, Andersson K, Andersch B, Rybo G. A comparison of flurbiprofen, tranexamic acid and a levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive device in the treatment of idiopathic menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 879-883.

MENORRAGIA

91. Reid, PC, Virtanen-Kari, S. Randomised comparative trial of the levonorgestrel intrauterine system and mefenamic acid for the treatment of idiopathic menorrhagia: a multiple analysis using total menstrual fluid loss, menstrual blood loss and pictorial blood loss assessment charts. *BJOG* 2005; 112:1121.
92. Romer, T. Prospective comparison study of levonorgestrel IUD versus Roller-Ball endometrial ablation in the management of refractory recurrent hypermenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000; 90:27.
93. Soysal, M, Soysal, S, Ozer, S. A randomized controlled trial of levonorgestrel releasing IUD and thermal balloon ablation in the treatment of menorrhagia. *Zentralbl Gynakol* 2002; 124:213.
94. Crosignani PG, Vercellini P, Mosconi P, Oldani S, Cortesi I, De Giorgi O. Levonorgestrel-releasing intrauterine device versus hysteroscopic endometrial resection in the treatment of dysfunctional uterine bleeding. *Obstet Gynecol.* 1997 Aug; 90(2):257-63. 51.
95. Henshaw, R, Coyle, C, Low, S, Barry, C. A retrospective cohort study comparing microwave endometrial ablation with levonorgestrel-releasing intrauterine device in the management of heavy menstrual bleeding. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002; 42:205.
96. Marjoribanks J, Lethaby A, Farquhar C. Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003855. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; (2):CD003855.
97. Rauramo I, Elo I, Istre O. Long-term treatment of menorrhagia with levonorgestrel intrauterine system versus endometrial resection. *Obstet Gynecol* 2004; 104:1314.
98. Busfield RA, Farquhar CM, Sowter MC, et al. A randomised trial comparing the levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *BJOG* 2006; 113:257.
99. Pakarinen P, Luukkainen T. Treatment of menorrhagia with an LNG-IUS. *Contraception* 2007; 75:S118. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007 Aug; 47(4):335-40.
100. Shaw RW, Symonds IM, Tamizian O, et al. Randomised comparative trial of thermal balloon ablation and levonorgestrel intrauterine system in patients with idiopathic menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007 Jun; 97(3):190-4.
101. Lahteenmäki P, Haukkamaa M, Poulakka J y cols. Open randomised study of the levonorgestrel intrauterine system as an alternative to hysterectomy. *BMJ* 1998; 316:1122-1126.
102. Hurskainen, R, Teperi, J, Rissanen, P, et al. Quality of life and cost-effectiveness of levonorgestrel-releasing intrauterine system versus hysterectomy for treatment of menorrhagia: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357:273.



103. Hurskainen, R, Teperi, J, Rissanen, P, et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia: randomized trial 5-year follow-up. *JAMA* 2004; 291:1456. *Gynecol Endocrinol.* 2009 Jun 26:1-6.
104. Goni AZ, Lacruz RL, Paricio JJ, Hernandez Rivas FJ. The levonorgestrel intrauterine system as an alternative to hysterectomy for the treatment of idiopathic menorrhagia. *Gynecol Endocrinol.* 2009 Jun 26:1-6.
105. Lete I, Obispo C, Izaguirre F, Orte T, Rivero B, Cornellana MJ, Bermejo I; Spanish Society of Gynaecology Obstetrics (SEGO). The levonorgestrel intrauterine system (Mirena) for treatment of idiopathic menorrhagia. Assessment of quality of life and satisfaction. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2008 Sep; 13(3):231-7.
106. Milsom I. The levonorgestrel-releasing intrauterine system as an alternative to hysterectomy in peri-menopausal women. *Contraception.* 2007 Jun;75(6 Suppl):S152-4.
107. Duckitt K. Medical management of perimenopausal menorrhagia: an evidence-based approach. *Menopause Int.* 2007 Mar; 13(1):14-8. Review.
108. Kriplani A, Singh BM, Lal S, Agarwal N. Efficacy, acceptability and side effects of the levonorgestrel intrauterine system for menorrhagia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2007 Jun; 97(3):190-4.
109. Sowter MC, Lethaby A, Singla AA. Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2):CD001124. Uptodate in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (3):CD001124.
110. Coulter A, Kelland J, Peto V, Rees MC. Treating menorrhagia in primary care. An overview of drug trials and a survey of prescribing practice. *Int J Techn Ass Health Care* 1994; 11:446-471.
111. Beaumont H, Augood C, Duckitt K, Lethaby A. Danazol for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; CD001017.
112. Gardner RL, Shaw RW. LHRH analogues in the treatment of menorrhagia. In Shaw RW ed. *Dysfunctional uterine bleeding.* Carnforth: Parthenon Press, 1990; 149-49.
113. Irvine, GA, Cameron, IT. Medical management of dysfunctional uterine bleeding. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 1999; 13:189.
114. Shaw, RW, Fraser, HM. Use of a superactive luteinizing hormone releasing hormone (LHRH) agonist in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1984; 91:913.
115. Turnbull AC, Rees MC. Gestrinone in the treatment of menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:713-15.

MENORRAGIA

116. Kadir RA, Lee CA, Sabin CA, Pollard D, Economides DL. DDAVP nasal spray for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders: a randomized placebo-controlled crossover study. *Haemophilia*. 2002 Nov; 8(6):787-93.
117. Edlund M, Blombäck M, Fried G. Desmopressin in the treatment of menorrhagia in women with no common coagulation factor deficiency but with prolonged bleeding time. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2002 Apr; 13(3):225-31.
118. Fraser IS, Porte RJ, Kouides PA, Lukes AS. A benefit-risk review of systemic haemostatic agents: part 2: in excessive or heavy menstrual bleeding. *Drug Saf*. 2008; 31(4):275-82. Review.
119. Kouides PA, Byams VR, Philipp CS, et al. Multisite management study of menorrhagia with abnormal laboratory haemostasis: a prospective crossover study of intranasal desmopressin and oral tranexamic acid. *Br J Haematol*. 2009 Apr; 145(2):212-20.
120. Lakha F, Ho PC, Van der Spuy ZM, Dada K, Elton R, Glasier AF, Critchley HO, Williams AR, Baird DT. A novel estrogen-free oral contraceptive pill for women: multicentre, double-blind, randomized controlled trial of mifepristone and progestogen-only pill (levonorgestrel). *Hum Reprod*. 2007 Sep; 22 (9):2428-36.
121. March, CM. Bleeding problems and treatment. *Clin Obstet Gynecol* 1998; 41:928.
122. DeVore, GR, Owens, O, Kase, N. Use of intravenous Premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding--a double-blind randomized control study. *Obstet Gynecol* 1982; 59:285.
123. Zreik, TG, Odunsi, K, Cass, I, et al. A case of fatal pulmonary thromboembolism associated with the use of intravenous estrogen therapy. *Fertil Steril* 1999; 71:373.
124. Shwayder, JM. Pathophysiology of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2000; 27:219.
125. Munro, MG, Mainor, N, Basu, R, et al. Oral medroxyprogesterone acetate and combination oral contraceptives for acute uterine bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108:924.
126. Bayer, S, DeCherney A. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding. *JAMA* 1993; 269:1823.
127. Aksu, F, Madazli, R, Budak, E, et al. High-dose medroxyprogesterone acetate for the treatment of dysfunctional uterine bleeding in 24 adolescents. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1997; 37:228.
128. Goldrath MM, Shorman AL. Office hysteroscopy and suction curetaje: can we eliminate hospital diagnostic dilatation and curetaje. *Am J Obstet Gynecol* 152:220, 1985
129. Loffer F. Hysteroscopy with selective endometrial sampling compare with D & C for abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol* 73:16-20, 1989



130. Brooks PG, Serden SP. Hysteroscopic findings after unsuccessful dilatation and curettagefor abnormal uterine bleeding. Am J Obstet Gynecol 158:1354-1357, 1988
131. Baurant F, Nadal F, Luneau F, Boubli L, D'Ercol C, Blanc B. Les indications de l'hysteroscopie opératoire. A propos de 418 interventions. Rev. Fr Gyn,col Obstet, 1992; 87:243-247.
132. De Cherney AH, Diamond MP, Lavy G, Poland ML. Endometrial ablation for intractable uterine bleeding: hysteroscopic resection. Obstet Gynecol 1987; 70:688-690.
133. Hallez JP, Netter A, Cartier R. Methodical intrauterine resection. Am J Obstet Gynaecol 1987; 156:1080-1084.
134. Hallez JP. R,section endouterine transcervicale. Une technique chirurgicale réglée et atraumatique. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1987; 16:781-785.
135. Droegemueller W, Makowski E, Macsalka R. Destruction of the endometrium by cryosurgery. Am J Obstet Gynaecol 1971;110:467.
136. Droegemueller W, Greer B, Makowski E. Cryosurgery in patients with dysfunctional uterine bleeding. Obstet Gynecol 1971; 38:256.
137. Goldrath MH, Fuller TA, Segal S. Laser photovaporitation of endometrium for the treatment of menorrhagia. Am J Obstet Gynaecol 1981; 140: 14-19.
138. De Cherney A, Poland ML. Hysteroscopic management of intrauterine lesions and intractable uterine bleeding. Obstet Gynecol 1983; 61:392-397.
139. Vancaille TG. Electrocoagulation of the endometrium with the ball-end resectoscope. Obstet Gynecol 1989; 74:425-427.
140. Lewis BV, Guidelines for endometrial ablation . Br J Obstet Gynecol 1994; 101:470-473
141. Magos AL, Baumann R, Turnbull AC. Transcervical resection of endometrium in women with menorrhagia. Br Med J 1989; 298:1209-1212.
142. Pyper RDJ, Haeri AD. A review of 80 endometrial resection of 80 menorrhagia. Br J Obstet Gynecol 1991; 98:1049-54.
143. Magos Al Baumann R, Lockwood GM, Turnbull AC. Experience with the first 250 endometrial resections for menorrhagia.Lancet 1991; 337:1074-1078.
144. Serden SP, Brooks PG. Treatment of adbnormal uterine bleeding with gynecologic resectoscope. J Reprod Med 1991; 36:697-699.

MENORRAGIA

145. Rankin L, Steinberg LH. Transcervical resection of the ewndometrium: a review of 400 consecutive patients. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:911-914.
146. Cole P, Berlin I. Elective hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 129:117.
147. Loffer D. Laser ablation of the endometrium. *Obstet Gynecol Clin N Am* 1988; 15:77-89.
148. N. Dwyer, J. Hutton and G.M. Stirrat, Randomised controlled trial comparing endometrial resection with abdominal hysterectomy for the surgical treatment of menorrhagia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 100 (1993), pp. 237–243
149. S.B. Pinion, D.E. Parkin, D.R. Abramovich et al., Randomised trial of hysterectomy, endometrial laser ablation and transcervical resection for dysfunctional uterine bleeding. *BMJ* 309 (1994), pp. 979–983.
150. M.J. Gannon, E.M. Holt, J. Fairbank, M. Fitzgerald, M.A. Milne, A.M. Crystal et al., A randomised trial comparing endometrial resection and abdominal hysterectomy for the treatment of menorrhagia. *BMJ* 303 (1991), pp. 1362–1364.
151. P.G. Crosignani, P. Vercellini, G. Apolone, O. De Giorgi, I. Cortesi and M. Meschia, Endometrial resection versus vaginal hysterectomy for menorrhagia: long-term clinical and quality-of-life outcomes. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 177 (1997), pp. 95–101.
152. H. O'Connor, J.A. Broadbent, A.L. Magos and K. McPherson, Medical research council randomised trial of endometrial resection versus hysterectomy in management of menorrhagia. *Lancet* 349 (1997), pp. 897–901.
153. Aberdeen Endometrial Ablation Trials Group. A randomised trial of endometrial ablation versus hysterectomy for the treatment of dysfunctional uterine bleeding: outcome at four years. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:360–6.
154. Cooper KG, Parkin DE, Garrat A M. Two years follow up of women randomised to medical management or transcervical resection of the endometrium for heavy menstrual loss: clinical and quality of life outcomes. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106:1360-1366
155. Hart R, Magos A. Endometrial ablation. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1999; 9:226-232
156. Gimpelson RJ, Kaigh J. Mechanical Preparation of the endometrium prior to endometrial ablation. *J Repro Med* 1992; 37:691-694.
157. Pyper RJD, Haeri AD. A review of 80 endometrial resections for menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98:1049-1054.
158. Serden SP, Brooks PG. Preoperative therapy in preparation for endometrial ablation. *J Rep Med* 1992; 37:679-681.



159. Perino A, Chianchino N, Petronio M, Cittadini E. Role of leuprolide acetate depot in hysterocopic surgery: a controlled study. *Fertil Steril* 1993; 59:507-10.
160. J. Donnez, G. Vilos, M.J. Gannon, R. Maheux, M.H. Emanuel and O. Istre, Goserelin acetate (Zoladex) plus endometrial ablation for dysfunctional uterine bleeding: a 3-year follow-up evaluation. *Fertil. Steril.* 75 (2001), pp. 620–622.
161. Sowter MC, Lethaby A, Singla AA. Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, vol. 4. Oxford: Update Software; 2002.
162. Sculpher MJ, Bryan S, Dwyer N, Hutton J, Stirrat GM. An economic evaluation of transcervical endometrial resection versus abdominal hysterectomy for the treatment of menorrhagia. *BJOG* 1993; 100:244-252
163. Zapico A, Grassa A, Martínez E, Menéndez M, Cortés Prieto J. Endometrial resection and preoperative LH-RH agonists: a prospective 5-year trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005 Mar 1;119(1):114-8.
164. C. Overton, J. Hargreaves and M. Maresh, A national survey of the complications of endometrial destruction for menstrual disorders the MISTLETOE study. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 104 (1997), pp. 1351–1359.
165. Broadbent M, Magos AL. Results and complications. En: Lewis BV, Magos AL. *Endometrial Ablation*. Londres: Churchill Livingstone, 1993: 115-131.
166. Hasham F, Garry R, Kokri MS, Mooney P. Fluid absorption during laser ablation of the endometrium in the treatment of menorrhagia. *Br J Anaesth* 1992; 68:151-154.
167. Rogerson I, Gannon, O'Donovan P. Outcome of pregnancy following endometrial ablation. *J Gynecol Surg* 1994;170:1370–1
168. W.R. Meyer, B.W. Walsh, D.A. Grainger, L.M. Peacock, F.D. Loffer and J.F. Steege, Thermal balloon and rollerball ablation to treat menorrhagia: a multi-center comparison. *Obstet. Gynecol.* 92 (1998), pp. 98–103
169. D. Grainger and B. Tjaden, Thermal balloon and rollerball ablation to treat menorrhagia: two-year results from a multicenter prospective, randomized clinical trial. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 7 (2000), pp. 175–179.
170. F.D. Loffer, Three-year comparison of thermal balloon and rollerball ablation in treatment of menorrhagia. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 8 (2001), pp. 48–54.
171. F.D. Loffer and D. Grainger, Five-year follow-up of patients participating in a randomized trial of uterine balloon therapy versus rollerball ablation for treatment of menorrhagia. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 9 (2002), pp. 429–435.

MENORRAGIA

172. M.Y. Bongers, B.W.J. Mol and H.A.M. Brölmann, Comparison of 8 versus 16 minutes heating in the treatment of menorrhagia with hot fluid balloon ablation. *J. Gynecol. Surg.* 15 (1999), pp. 143–147.
173. M.Y. Bongers, B.W.J. Mol, F.P.H.L.J. Dijkhuizen and H.A.M. Brölmann, Is balloon-ablation as effective as endometrial electro-resection in the treatment of menorrhagia?. *J. Lap. Adv. Surg. Techn.* 10 (2000), pp. 85–92.
174. A. Gervaise, H. Fernandez, S. Capella-Allouc, S. Taylor, S. La Vieille, J. Hamou et al., Thermal balloon ablation versus endometrial resection for the treatment of abnormal uterine-bleeding. *Hum. Reprod.* 14 (1999), pp. 2743–2747.
175. T. Romer, The treatment of recurrent menorrhagias-Cavaterm balloon-coagulation versus rollerball-endometrial ablation—a prospective randomized comparative study. *Zentrallbl Gynakol* 120 (1998), pp. 511–514.
176. J.A. Hawe, A.G. Phillips, P.F.W. Chien, J. Erian and R. Garry, Cavaterm thermal balloon ablation for the treatment of menorrhagia. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 106 (1999), pp. 1143–1148.
177. B. Friberg, C. Joergensen and M. Ahlgren, Endometrial thermal coagulation—degree of uterine fibrosis predicts treatment outcome. *Gynecol. Obstet. Invest.* 45 (1998), pp. 54–57.
178. U. Ulmsten, H. Carstensen, C. Falconer, L. Holm, L. Lanner, S. Nilsson et al., The safety and efficacy of MenoTreat, a new balloon device for thermal endometrial ablation. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* 80 (2001), pp. 52–57.
179. S.L. Corson, A multicenter evaluation of endometrial ablation by Hydro ThermAblator and rollerball for treatment of menorrhagia. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 8 (2001), pp. 359–367.
180. H.H. Bustos-Lopez, M. Baggish, R.F. Valle, F. Vadillo-Otrega, V. Ibarra and G. Nava, Assessment of the safety of intrauterine instillation of heated saline for endometrial ablation. *Fertil. Steril.* 69 (1998), pp. 155–160.
181. K.G. Cooper, C. Bain and D.E. Parkin, Comparison of microwave endometrial ablation and transcervical resection of the endometrium for treatment of heavy menstrual loss: a randomised trial. *Lancet* 354 (1999), pp. 1859–1863.
182. E. Downes and P. O'Donovan, Microwave endometrial ablation in the management of menorrhagia: current status. *Cur. Op. Obstet. Gynecol.* 12 (2000), pp. 293–296.
183. C. Bain, K.G. Cooper and D.E. Parkin, Microwave endometrial ablation versus endometrial resection: a randomized controlled trial. *Obstet. Gynecol.* 99 (2002), pp. 983–987.



184. J.D. Dobak, J. Willems, R. Howard, C. Shea and D.E. Townsend, Endometrial cryoablation with ultrasound visualization in women undergoing hysterectomy. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 7 (2000), pp. 89–93.
185. T.J. Rutherford, Cryosurgery is a simple modality for endometrial ablation. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 3 (1996), pp. S44–45.
186. A.P. Korn, Endometrial cryoablation and thermal ablation. *Clin. Obstet. Gynecol.* 43 (2000), pp. 575.
187. J. Donnez, R. Polet, R. Rabinovitz, M. Ak, J. Squifflet and M. Nisolle, Endometrial laser intrauterine thermotherapy: the first series of 100 patients observed for 1 year. *Fertil. Steril.* 74 (2000), pp. 791–796.
188. J. Cooper, R. Gimpelson, P. Laberge, D. Galen, J.G. Garza-Leal, J. Scott et al., A randomized, multicenter trial of safety and efficacy of the NovaSure System in the treatment of menorrhagia. *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* 9 (2002), pp. 418–428
189. Gallinat A Novasure Impedance Controlled Endometrial Ablation System. Long-Term Follow-Up Results in 107 patients. Abstracts of the Global Congress of Minimally Invasive Gynecology *J Minim Invasive Gynecol.* 2005 Sep-Oct;12(5 Suppl):S1-124
190. Cooper J, Gimpelson RJ. Summary of safety and effectiveness data from FDA: a valuable source of information on the performance of global endometrial ablation devices. *J Reprod Med.* 2004 Apr;49(4):267-73.
191. Lethaby A, Shepperd S, Cooke I, Farquhar C.. Endometrial resection and ablation versus hysterectomy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Art. No.: CD000329. DOI: 10.1002/14651858.CD000329
192. Lethaby et al. Endometrial destruction techniques for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 4. Art. No: CD001501. DOI:10.1002/14651858.CD001501.pub2.
193. Bridgman SA. Trends in endometrial ablation and hysterectomy for dysfunctional uterine bleeding, in Mersey region. *Gynaecological Endoscopy* 1996; 5:5-8.
194. www.nice.org .
195. www.gynekologiyhdistys.fi
196. www.cngof.asso.fr
197. www.acog.org .

MENORRAGIA

198. Anumba D, Nwabinelli, J N. Would the levonorgestrel-containing intrauterine device (IUD) be a more effective first-line treatment for menorrhagia? *British Journal of Obstetrics and Gynaecology* 1998; 105, Suppl. 17: 104
199. Blumenthal et al. Cost-effectiveness of treatments for dysfunctional uterine bleeding in women who need contraception. *Contraception* 2006; 74: 249– 258
200. Fattore G, Lazzaro C. *Pharmacoeconomics* 1999; 1 (1): 1-15
201. Brown et al. Cost-effectiveness analysis of levonorgestrel intrauterine system and thermal balloon ablation for heavy menstrual bleeding. *BJOG* 2006; 113:797–803
202. KS, Khan. A levonorgestrel releasing intrauterine system was more cost effective than was hysterectomy for menorrhagia. *Evid. Based Med.* 2001; 6;127
203. Joyce H.S.You et al. A cost-utility analysis of hysterectomy, endometrial resection and ablation and medical therapy for menorrhagia. *Human Reproduction* 2006; 21(7): 1878–1883



OVARIO POLIQUÍSTICO

Coordinador:

Buenaventura Coroleu Lletget

*Jefe del Servicio de Medicina de la Reproducción Departamento de Obstetricia,
Ginecología y Reproducción USP-Institut Universitari Dexeus*

Miembros:

Miguel Ángel Checa Vizcaino

*Profesor Asociado de la Universitat
Autònoma de Barcelona. Jefe de
Sección de Endocrinología
Reproductiva y Reproducción
Humana. Servicio de Obstetricia y
Ginecología. Hospital del Mar (IMAS)
Barcelona.*

Cristina Salvador Alarcón

*Médico Adjunto Especialista en
Obstetricia y Ginecología. Unidad de
Reproducción Humana
Servicio de Ginecología y Obstetricia
Hospital Sant Joan de Déu,
Barcelona*

Juan José Espinos Gómez

*Profesor Asociado de la Universitat
Autònoma de Barcelona. Coordinador de
Endocrinología Reproductiva del Hospital
de la Santa Creu i Sant Pau,
Barcelona.*

Rosa Tur Padró

*Jefe del Área de Endocrinología de la
Reproducción Servicio de Medicina de la
Reproducción. Departamento de
Obstetricia, Ginecología y Reproducción.
USP-Institut Universitari Dexeus,
Barcelona.*

Los autores agradecen al "Grupo de Interés de Endocrinología Reproductiva de la Sociedad Española de Fertilidad y a los Dres. F. Fábregues, J. Callejo, J. Herrero y A. Requena, co-autores del libro "Síndrome del Ovario Poliquístico (Ed. Panamericana, 2005), por el material aportado para la elaboración de este volumen.

OVARIO POLIQUÍSTICO

ÍNDICE

Introducción	78
Epidemiología	78
Recuerdo histórico	79
Prevalencia	79
Etiopatogenia y Fisiopatología	80
Manifestaciones Clínicas	85
Secreción inapropiada de gonadotrofinas	85
Hiperandrogenismo	85
Resistencia a la insulina	85
Clínica	86
Alteraciones menstruales. Anovulación	86
Hirsutismo	87
Calvicie androgénica	90
Acné	90
Obesidad	90
Patología a largo plazo	91
Diagnóstico del síndrome de ovarios poliquísticos	92
Evaluación de los parámetros diagnósticos	93
Diagnóstico diferencial	96
Estrategia para el diagnóstico de los hiperandrogenismos	99
Tratamiento sin deseo genésico	102
Pérdida de peso	102



Hirsutismo	103
Tratamiento de la seborrea / el acné	111
Tratamiento de la alopecia androgenética	111
Tratamiento con deseo de embarazo	111
Estilo de vida	111
Insulino - sensibilizantes	112
Inducción de la ovulación	112
Fecundación in Vitro	118
Drilling ovárico	118
Bibliografía	119

OVARIO POLIQUÍSTICO

INTRODUCCIÓN

Stein y Leventhal en 1935, describieron por primera vez el Síndrome del Ovario Poliquístico (SOP), entidad que incluía anovulación, hirsutismo, obesidad y esterilidad, todo ello asociado a aumento del volumen de ambos ovarios. Podemos considerar que este síndrome es la patología endocrinológica más frecuente en la mujer en edad reproductiva y una de las áreas de la Ginecología endocrinológica más estudiada y a la vez más controvertida.

Como podremos ver en el desarrollo de este texto, el SOP es un problema multidisciplinar por la implicación multisistémica. Ello quiere decir que están implicados diferentes especialidades desde la endocrinología pasando por la genética, dermatología y llegando a la ginecología.

Todavía en la actualidad el SOP sigue siendo un tema controvertido, tanto en la etiopatogenia como en el diagnóstico. Dos momentos han sido importantes en la historia de este síndrome. En primer lugar, coincidiendo con la Conferencia sobre SOP en Bethesda, en 1990, se estableció como criterios diagnósticos del síndrome la disfunción menstrual y el hiperandrogenismo clínico o analítico, sin tener en cuenta el aspecto ecográfico de los ovarios. En segundo acontecimiento se produjo en Rotterdam en el año 2003; expertos mundiales establecieron nuevos criterios diagnósticos para el SOP. Estos criterios, vigentes en la actualidad, aunque siguen siendo controvertidos, son: presencia de trastornos del ciclo, signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y ovarios poliquísticos (OPQ) por ecografía. Se consensuó que dos de los tres criterios establecidos sería suficiente para el diagnóstico de SOP. Estos nuevos criterios diagnósticos reconoce cuatro fenotipos diferentes de SOP: clásico, clásico sin OPQ, ovulatorio y sin hiperandrogenismo.

Toda la complejidad del SOP queda evidente cuando analizamos las manifestaciones clínicas, signos y síntomas, que pueden aparecer: hiperandrogenismo, anovulación crónica, ovarios poliquísticos, obesidad, resistencia a la insulina y el síndrome metabólico.

En este documento se analizarán la etiopatogenia del SOP y las herramientas diagnósticas y terapéuticas existentes en la actualidad.

EPIDEMIOLOGÍA

Se considera sin lugar a dudas la endocrinopatía más frecuente en mujeres de edad fértil, presentando una prevalencia general que según los estudios va del 4,7 al 8,4%. La anomalía en la producción y el metabolismo de los andrógenos constituyen hoy por hoy la base para definir el Síndrome de Ovario Poliquístico.

Éste se caracteriza por la anovulación crónica (con su expresión clínica en forma de oligomenorrea o amenorrea y/o esterilidad) asociada a hiperandrogenismo, que se pone de



manifiesto por el exceso de andrógenos ováricos y/o suprarrenales circulantes y por la presencia de hirsutismo y acné. La insulinorresistencia que puede detectarse con cierta frecuencia en algunos casos, podría agravar las manifestaciones clínicas e implicar riesgos a largo plazo en la salud de las pacientes.

Suele debutar alrededor de la menarquia y representa la forma más frecuente de anovulación crónica hiperandrogénica, cuyas otras causas, especialmente la hiperplasia suprarrenal congénita, deben ser excluidas para llegar al diagnóstico.

Recuerdo histórico

Los primeros trabajos que hacen referencia a esta entidad datan de 1844 (1). Noventa años más tarde, en 1935, aparece el clásico trabajo de Stein Leventhal (2) que define por primera vez el Síndrome limitándolo a una serie de signos y síntomas como obesidad, hirsutismo, infertilidad por anovulación y ovarios de mayor tamaño. Sin embargo, posteriormente ya se apreció que algunos de estos síntomas que se creían universales a todos los casos, sólo se presentaban en algunas ocasiones, siendo quizás el ejemplo más claro el de la obesidad. Desde entonces han habido numerosos intentos de encontrar una fórmula diagnóstica que aglutine unas características clínicas abigarradas e inconstantes con una fisiopatología que, todavía muestra numerosas lagunas.

En 1990, durante una conferencia sobre SOP, el National Institute of Health (NIH) en Bethesda establece como criterios diagnósticos del síndrome la disfunción menstrual (oligo/anovulación), la presencia de clínica de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné y alopecia androgénica) o niveles de andrógenos elevados en la sangre y la exclusión de otras alteraciones hormonales, como la hiperprolactinemia, la hiperplasia suprarrenal no clásica y los trastornos tiroideos (3). Esta definición no contemplaba en ningún momento la apariencia ecográfica de los ovarios, aspecto que autores europeos como Balen (4) han remarcado como de gran interés. En el año 2003 y tras una reunión de expertos, se establecen los nuevos criterios diagnósticos de Rotterdam, así llamados, que son los vigentes en la actualidad en donde se tiene en cuenta la ecografía: presencia de oligo y/o anovulación, signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo y ovarios de apariencia ecográfica poliquística (se exige por lo menos alguno de estos dos criterios: presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro y volumen ovárico superior a 10 cm³). Se consensuó que la presencia de dos de los tres criterios establecidos sería suficiente para el diagnóstico de SOP (5).

Está claro, pues, que la correcta evaluación de los aspectos clínicos cobra un especial interés dada la trascendencia que, de forma consensuada, tiene en el diagnóstico de esta entidad.

Prevalencia

En general, mientras que el SOP está presente entre un 5 y un 7% de la población femenina en edad reproductiva, los ovarios de apariencia poliquística (OAP) aparecen en un 16-25% de la población sana (6).

OVARIO POLIQUÍSTICO

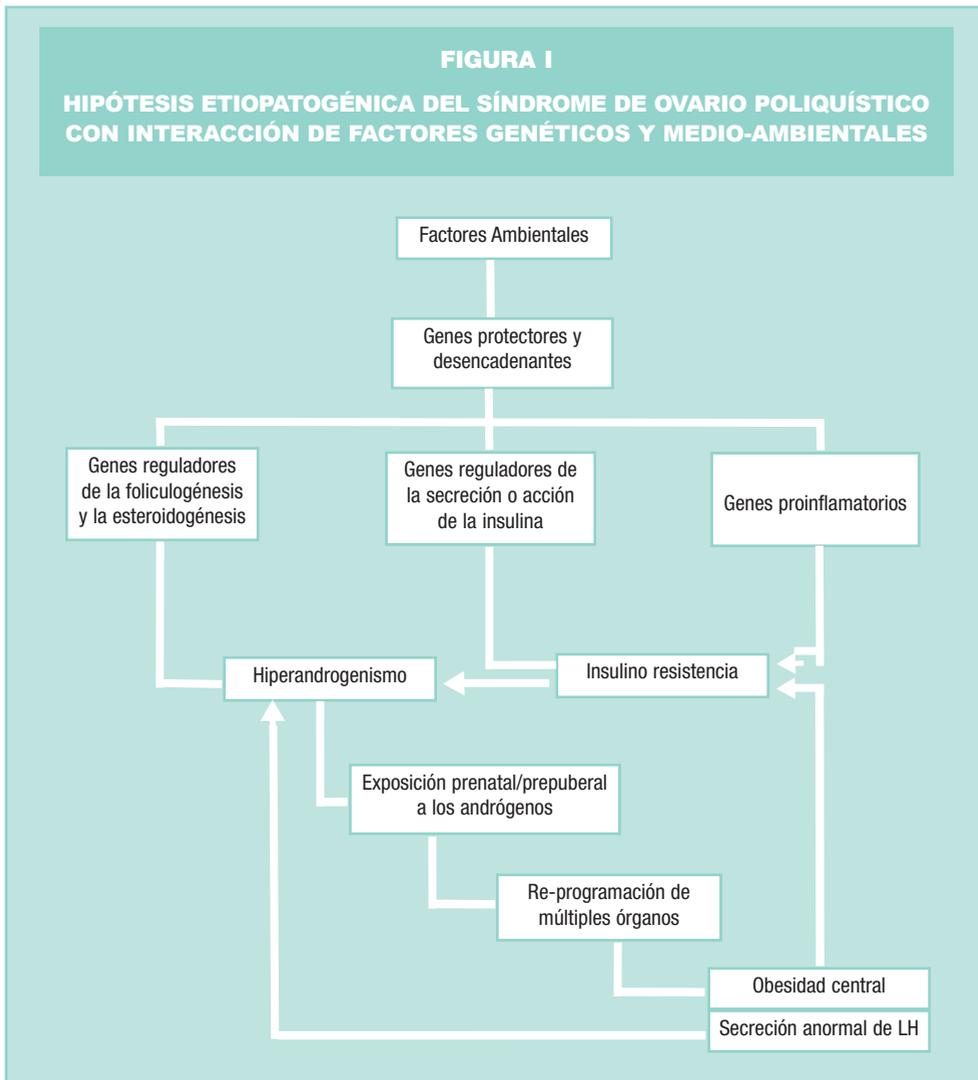
Es muy difícil establecer la prevalencia del SOP, ya que depende de los criterios diagnósticos utilizados para su determinación. Si tenemos en cuenta los últimos criterios aceptados en Rotterdam, en los que se ha destacado el aspecto ecográfico de los ovarios, es fácil suponer que podríamos realizar diagnósticos por «exceso» del síndrome.

Respecto a la sintomatología, no existen pruebas objetivas que determinen sensible y específicamente qué población es o no hirsuta. Las evaluaciones en el mejor de los casos son subjetivas y semicuantitativas y están basadas en sistemas de puntuación no validados en las diferentes comunidades. A ello se añade que existen diferencias étnicas considerables respecto al índice de pilosidad; por ejemplo, resulta muy diferente en poblaciones como la mediterránea, la nórdica o la oriental.

La influencia étnica en la prevalencia del SOP se comunicó por primera vez por Weiss en 1987 (7), que observó el doble de prevalencia del síndrome en mujeres hispanas respecto a las afroamericanas en un área concreta de Estados Unidos.

ETIOPATOGENIA Y FISIOPATOLOGÍA

El grado de conocimiento de aquellos factores que llevarán a la aparición de un SOP es aun limitado. Existen cada vez mas evidencias de que nos encontramos ante lo que en la actualidad se conoce como una “enfermedad compleja” en la que no existe un único factor responsable y es la interacción de factores genéticos y medio-ambientales las que condicionan en cada paciente un fenotipo propio (8). Tanto el inicio precoz de la sintomatología como el carácter crónico de la enfermedad orientan hacia una base genética (9). Ello explicaría asimismo la alta prevalencia familiar. En principio se había determinado un tipo de herencia autosómico dominante con una penetrancia superior al 90% (10, 11), en la que los hombres con calvicie prematura y unas concentraciones más elevadas de andrógenos actuarían como portadores. Sin embargo, también se publicaron otros patrones de herencia como los ligados al cromosoma X, del que se comunicaron deleciones del brazo corto del cromosoma sexual (12). Hallazgos recientes nos acercan hacia la posibilidad de que nos encontremos ante una enfermedad poligénica con genes protectores y desencadenantes que dependiendo del grado de activación o supresión darían lugar a unas u otras manifestaciones (FIGURA 1) (13). Podrían estar involucrados desde los genes que regulan la síntesis de esteroides o la acción de las gonadotropinas y el metabolismo hidrocarbonado a los que controlan el metabolismo del tejido adiposo o incluso los que regulan los procesos inflamatorios. Por mencionar alguno de estos, se han identificado polimorfismos de los genes del CYP17 que codifican para el citocromo P450c17 así como del gen CYP11A que codifica para el citocromo P450scc responsable de la esteroidogénesis en sus primeros pasos (14). Otro de los genes estudiados es el encargado de la producción de insulina ya que en los casos de SOP se ha



apreciado anomalías en la primera fase de su secreción. En particular el VNTR (insulin gene variable number tandem repeat) del cromosoma 11p15.5. Los resultados demuestran una asociación entre los alelos de clase III de este gen y el SOP (15). En las pacientes con SOP e insulino resistencia (IR) no se han apreciado alteraciones en los genes que codifican para el receptor de la insulina o para el dominio de la tirosin-cinasa ni que exista una base genética para los problemas de fosforilación que más adelante se comentarán.

OVARIO POLIQUÍSTICO

El hiperandrogenismo en el SOP es la consecuencia de una producción disfuncional de andrógenos por las células de la teca (16). Una desregulación del citocromo P450 α 17 da lugar a la hiperactividad de algunas enzimas como 17 hidroxilasa y de la 17,20 liasa que escaparía a la regulación negativa de los estrógenos sobre la LH (17). El resultado es un aumento de la producción de la 17 hidroxiprogesterona (17 OHP) y de la androstenediona (Δ 4). Paradójicamente el aumento de Δ 4 no es paralelo al de la 17 OHP ya que la 17,20 liasa si que respondería parcialmente a la regulación negativa tras un estímulo agudo (18). Estas alteraciones están presentes ya desde la menarquia y se han detectado también en mujeres con ciclos ovulatorios (19). De estos estudios se deduce que las alteraciones se derivan de una anomalía en el metabolismo celular, y que por lo tanto no sería necesaria ni una hiperplasia o hipertrofia de la teca ni un incremento excesivo de LH, para que se manifestara el hiperandrogenismo. Esta anomalía podría ser la ya citada mutación en la región promotora de CYP 17, aunque trabajos posteriores han excluido la posibilidad de que este sea el defecto primario. Todo apunta a que la forma final de expresión del síndrome, en cada caso correspondería a una combinación de alteraciones en el sistema enzimático de la esteroidogénesis e influencias de factores externos al proceso de biosíntesis. En efecto, en la relación LH-célula tecal intervienen también numerosos moduladores ya sean hormonas o factores de crecimiento, que son capaces de modificar la respuesta. Entre ellos destacan los péptidos que actúan como factores de crecimiento como activinas, inhibinas, EGF y TGF α y β y los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF), sus proteínas portadoras (IGFBPs), y finalmente, la insulina que recientemente ha adquirido un especial protagonismo (20).

Un 60-70% de las pacientes con SOP presenta una IR e hiperinsulinismo secundario (21, 22). La IR es independiente del grado de obesidad, aunque su severidad está ligada al sobrepeso (23). Parece ser que la hiperinsulinemia causa hiperandrogenismo a través de diferentes mecanismos: directamente la Insulina y/o el IGF 1, al tener receptores en el ovario, inducen una respuesta funcional estimulando la síntesis y el acumulo de Δ 4, testosterona (T) y dihidrotestosterona (DHT) en la teca y la estroma ya sea tras activar directamente el sistema del citocromo P450 o al inducir positivamente de los receptores de LH (24). Indirectamente, estaría el efecto depresor sobre las proteínas de transporte de los esteroides sexuales (SHBG), los efectos sobre la esteroidogénesis adrenal y/o a nivel neuroendocrino central (25, 26).

La IR no es consecuencia de una disminución en el número y/o en la afinidad de los receptores a la insulina. En el 50% de los casos se han apreciado defectos postreceptor a expensas de una capacidad de auto fosforilación subóptima por incorporación anómala de grupos fosfato a la serina, proceso que es insulín-independiente. Los residuos de serina fosforilados inhibirían la actividad tirosin-cinasa, de la cual dependen entre otras, la movilización del GLUT4 que facilita la entrada de glucosa en el citoplasma celular. Diferentes estudios han demostrado que factores asociados a la membrana celular como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) favorecen esta acción en el sustrato del receptor de insulina (IRS 1) o como la fosfocinasa 1 (PC 1) inhibe la actividad cinasa sobre el receptor, aunque estos cambios no sean específicos de las pacientes



con SOP (27, 28). Curiosamente la fosforilación de residuos también regula la actividad de la 17-20 liasa por lo que una etiología única podría explicar el hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo (29). En definitiva, la base de la IR también parece ser multifactorial con diferentes grados de susceptibilidad genética asociados a factores medio-ambientales y diferencias en los estilos de vida consecuencia de una ingesta cada vez más alta de calorías no compensada por un incremento, e incluso unida a una reducción, de la actividad física. La obesidad, y en especial la de predominio superior, también llamada androide o visceral, es la principal responsable del incremento de la frecuencia de IR que hemos apreciado en las últimas décadas (30). Esta relación viene mediada por el exceso de ácidos grasos libres (AGL), debido a una tasa lipolítica superior de los adipocitos abdominales, respecto a otras localizaciones y también a una alteración del funcionamiento de moléculas como el $\text{TNF}\alpha$, la adiponectina, la resistina o la leptina en los tejidos adiposo y muscular. Los AGL, que compiten con la glucosa como fuente de energía, inhiben la captación de glucosa mediada por la Insulina y favorecen el acúmulo intracelular de lípidos, ceramida y diacilglicerol en las células musculares. Asimismo incrementan los niveles de triglicéridos hepáticos, suprimen la extracción hepática de insulina y los mecanismos inhibitorios de la misma sobre la producción hepática de glucosa. A largo plazo los AGL inducirán una apoptosis de las células β pancreáticas con lo que se reduce la producción de Insulina. La adiponectina, que está reducida en pacientes obesas, incrementa la oxidación de grasas y la fosforilación del IRS en el músculo, reduce la expresión de enzimas hepáticos de la gluconeogénesis e inhibe el $\text{TNF-}\alpha$ en el tejido adiposo (31).

Una hipótesis integradora es la que se basa en que las alteraciones genéticas en la esteroidogénesis conllevarían una exposición precoz (prenatal) de los diferentes órganos reprogramando los mismos en sentido masculino (32). El eje hipotálamo-hipofisario produciría un exceso cuantitativo y cualitativo de LH y los adipocitos tendrían una tendencia a acumularse a nivel abdominal. Todo ello favorecería la hiperproducción de andrógenos. Independientemente de cual sea el origen, se establece una situación que Yen definió de "circulo vicioso" que se auto perpetúa sin que persista necesariamente el estímulo inicial (FIGURA 2). Las alteraciones más significativas se producen en el ovario donde es característico un aumento de la concentración de andrógenos. La esteroidogénesis ovárica anómala precisa un soporte anatómico y otro funcional: el primero viene condicionado por la atresia folicular con predominio de las células teca-intersticiales productoras de andrógenos sobre las células de la granulosa que metabolizan los anteriores a estrógenos. Funcionalmente podemos distinguir dos grupos de pacientes: aquellas en las que un aumento de la LH ejercería un efecto tónico directo sobre la producción de andrógenos y en las que concentraciones normales de LH gracias a otros metabolitos como la Insulina, el IGF 1, la GH, etc favorecen la adquisición de receptores para LH o aumentan su sensibilidad. A esto se le añade que también podría existir un déficit relativo de FSH y una capacidad aromatizadora insuficiente. El resultado final de la interacción de estos fenómenos es el aumento de la concentración de andrógenos intraováricos y un defecto en la producción de estradiol y progesterona. La T es secretada a la circulación general y vehiculada por la SHBG que es



posiblemente también de la frecuencia de los pulsos) y en unas concentraciones de FSH normales o disminuidas. Este patrón de secreción de gonadotrofinas cerrará el “círculo vicioso” ya que como describimos, induce un estímulo anómalo sobre las estructuras esteroideogénicas ováricas (8).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el SOP se observan con mayor o menor frecuencia una serie de alteraciones hormonales y también metabólicas, a menudo relacionadas entre sí, que son las responsables de las manifestaciones clínicas a corto y largo plazo. Desde este punto de vista conviene destacar tres aspectos: la secreción inadecuada de gonadotrofinas, el hiperandrogenismo y la resistencia a la insulina.

Secreción inapropiada de gonadotrofinas

Una de las principales características del síndrome es el exceso de liberación de LH que se traduce en ocasiones en una inversión en el cociente FSH-LH (33). En la actualidad se sabe que más de un 50% de pacientes no presentan esta inversión, especialmente las obesas, y se ha observado que la amplitud del pulso de la LH es inversamente proporcional al índice de masa corporal (IMC) de las pacientes.

Para algunos autores la presencia de LH elevada en la fase folicular induce una maduración prematura del ovocito y que la subsecuente ovulación contenga un ovocito madurado de forma prematura. De esta forma, una secreción inapropiada de LH puede tener efectos deletéreos sobre la cronología de la maduración del ovocito, de modo que sea incapaz de ser fecundado o fecundado pero que llegue a aborto (34,35).

Hiperandrogenismo

El exceso de andrógenos, constituye una de las características clásicas del SOP. Investigaciones recientes sugieren que la mayoría de los hiperandrogenismos surgen como consecuencia de la regulación anormal de la secreción androgénica tanto ovárica como suprarrenal y que el exceso de insulina está implicado en esta alteración funcional (36).

Resistencia a la insulina

Esta situación de resistencia a la insulina en el SOP contribuye al hiperandrogenismo y a la anovulación por los siguientes mecanismos: estimulación de la síntesis ovárica y suprarrenal de andrógenos, lo que disminuye la secreción de SHBG por el hígado facilitando el incremento de andrógenos libres circulantes, lo que provoca mediante una acción directa sobre el sistema hipotálamo-hipófisis una alteración en la secreción de gonadotrofinas (a favor de la LH) (37).

OVARIO POLIQUÍSTICO

CLÍNICA

Así pues, una vez señalados los trastornos hormonales y metabólicos más importantes en el SOP, vamos a reseñar los aspectos clínicos más relevantes del cuadro (TABLA 1) (38).

TABLA I
SÍNTOMAS Y SIGNOS CLÍNICOS MÁS FRECUENTES EN SOP (BALEN 2002)

	Balen 1995 (%)	Franks 1989 (%)	Goldzieher 1981 (%)
Oligomenorrea	47	52	29
Amenorrea	19	28	51
Hirsutismo	66	64	69
Obesidad	38	35	41
Acné	35	27	-
Alopecia	6	3	-
Acantosis nigricans	3	<1	-
Esterilidad	20	42	74

Alteraciones menstruales. Anovulación

Muchas de las pacientes con SOP presentan trastornos de la ovulación; sin embargo, hay que recordar que, según los últimos criterios diagnósticos establecidos en Rotterdam, no es imprescindible la presencia de oligoanovulación para establecer el diagnóstico de SOP. La anovulación que presentan estas pacientes ha estado incluida en el grupo II de la OMS, es decir, con gonadotrofinas normales y con test de gestágenos positivo.

Aunque algunos casos presentan amenorrea, en la mayoría se da oligomenorrea (6-8 menstruaciones anuales). El patrón menstrual alterado no es una característica de todas las pacientes con SOP, dado que podemos encontrar hasta un 30% de pacientes con una función ovulatoria normal (39), por lo que la presencia de ciclos menstruales regulares no excluye la presencia de SOP.

Esta disfunción ovulatoria se inicia ya en el período de la perimenarquia y mejora, junto con la hiperandrogenemia, hacia la cuarta y quinta décadas de la vida.



Las consecuencias clínicas de la anovulación persistente son:

Esterilidad: probablemente no sería una consecuencia a largo plazo, ya que en muchas ocasiones supone el principal motivo de consulta. La etiología vendría asociada a la oligomenorrea derivada de la disovulación o anovulación y por consiguiente subfertilidad. El abordaje y seguimiento no deben diferir de los de cualquier otra mujer que consulta por esterilidad y se sospecha anovulación.

Hiperplasia y cáncer de endometrio: la secreción continua de estrógenos no compensada con progesterona se ha reconocido como factor de riesgo de desarrollar una hiperplasia o un cáncer de endometrio; no obstante, la evidencia epidemiológica de la conexión entre SOP y cáncer de endometrio es limitada (40). Dado que la diabetes y la obesidad se han reconocido como factores de riesgo de cáncer de endometrio, resulta difícil identificar el papel individual de ambas en las mujeres con SOP.

En cualquier caso, será recomendable efectuar un estudio endometrial en aquellas mujeres con diagnóstico de SOP que presenten alteraciones menstruales (hiper o polimenorrea).

Osteoporosis: es otra de las posibles consecuencias de la anovulación crónica que se ha sugerido pero que no se ha llegado a demostrar. En la literatura hay trabajos que no abalan esta teoría concluyendo que no existe una reducción en la densidad mineral ósea (41) en este tipo de pacientes. Por otro lado, si consideramos la osteopenia/osteoporosis postmenopáusica, convenimos en que ésta obedece a un patrón hipoestrogénico que, en ningún caso y a pesar de la amenorrea, se corresponde con el perfil bioquímico del SOP.

Hirsutismo

Se trata de la presencia excesiva de vello en áreas andrógeno-dependientes, preferentemente en mentón, labio superior y la zona infraumbilical. Se ha utilizado con frecuencia como el indicador clínico primario del exceso de andrógenos en la mujer.

Generalmente es un signo angustiante para la paciente y su evaluación resulta con frecuencia muy subjetiva, ya que muy pocos clínicos utilizan métodos de puntuación estandarizados y, cuando lo hacen, también están sujetos a una gran variabilidad intra e interevaluador. La escala más aplicada es la semicuantitativa de Ferriman-Gallwey (42), considerándose patológica una puntuación superior a 8 (FIGURA 3) (TABLA 2).

La valoración del hirsutismo será cuidadosa y deberemos diferenciarlo de términos que, pudiendo coexistir, nos orientan hacia otras etiopatogenias. En tanto que el «hirsutismo» es el crecimiento excesivo de pelo en las áreas andrógenodependientes, la «hipertricosis» es el aumento generalizado del vello y la «virilización» hace referencia a una expresión grave de hiperandrogenismo. En esta última, además de la presencia de vello de distribución androgénica,

OVARIO POLIQUÍSTICO

se incluyen signos de desfeminización (mamas y calvicie androgénica), distribución centrípeta de la grasa corporal, aumento de la masa muscular, cambios en el tono de voz (agravamiento), hipertrofia del clítoris, etc. Así pues, insistimos, el hirsutismo, la hipertricosis y la virilización son formas hiperandrogénicas que hacen referencia a un incremento de la pilosidad, pero que pueden obedecer a estímulos muy distintos.

FIGURA III
DIBUJOS DEL ESQUEMA DE FERRIMANN Y GALLWEY



Es un signo de hiperandrogenismo junto con el acné y, por tanto, un criterio clínico que hay que tener en cuenta para el diagnóstico del SOP. Se estima que aproximadamente un 70% de las mujeres con SOP presentan hirsutismo (43). No está invariablemente presente en casos de hiperandrogenemia y hay diferencias étnicas en cuanto a su expresión clínica (44).

Hay que tener en cuenta que, incluso en aquellos casos en los que la testosterona total no está elevada, el porcentaje de hormona libre y, por tanto, biológicamente activa, es alto a expensas de una disminución de la SHBG. La segunda causa de hirsutismo, después del SOP, es la idiopática, donde los niveles de andrógenos plasmáticos son normales, pero sería una excesiva actividad periférica de la 5- α -reductasa, o bien una sensibilidad exagerada por parte del receptor androgénico, la responsable del cuadro clínico (45).



TABLA II
ESTIMACIÓN SEMICUANTITATIVA DEL HIRSUTISMO SEGÚN
FERRIMAN-GALLWEY (MODIFICADA POR HACHT)

Localización	Puntuación	Definición
Labio superior	1	Alguno pelos en las comisuras
	2	Pequeño bigote hacia las comisuras
	3	Bigote hasta la mitad del labio
	4	Bigote completo
Mentón	1	Alguno pelos diseminados
	2	Pelos diseminados con algunas zonas de concentración
	3 y 4	Barba ligera o importante
Pecho	1	Pelos pariareolares
	2	Pelos en la línea media, además de los precedentes
	3	Fusión de estas zonas con 3/4 partes del pecho
	4	Cobertura completa
Parte superior de la espalda	1	Pelos diseminados
	2	Mayor densidad, siempre diseminados
	3 y 4	Vello ligero o espeso
Parte inferior del dorso	1	Espesura del pelo en el sacro
	2	Extensión lateral
	3	Cobertura de las 3/4 partes
	4	Completamente cubierto
Parte superior del abdomen	1	Algunos pelos en la línea media
	2	Mayor densidad, toda la línea media
	3 y 4	Vello medio y completo
Parte inferior del abdomen	1	Alguno pelos en la línea media
	2	Regueros de los pelos en la línea media
	3	Franja de pelos
	4	Vellosidad en forma de triángulo invertido
Brazo	1	Diseminación afectando solo 1/4 parte de la superficie del miembro
	2	Vellosidad más importante, pero sin cubrir todo el miembro
	3 y 4	Cobertura ligera o densa
Antebrazo	1, 2, 3, 4	Cobertura completa de la cara dorsal: 1 y 2 ligera, 3 y 4 densa
Muslo	1, 2, 3, 4	Como el brazo
Pierna	1, 2, 3, 4	Como el antebrazo

OVARIO POLIQUÍSTICO

Calvicie androgénica

Descrita como patrón progresivo de pérdida de pelo terminal en el cuero cabelludo y comúnmente presente en los hombres, se encuentra infradiagnosticada en mujeres afectas de SOP (46). Se ha postulado que su presencia exige una predisposición familiar además de una concentración elevada de andrógenos en la sangre.

Acné

Es un desorden inflamatorio del folículo piloso y su glándula sebácea y apocrina asociada. Afecta a un tercio de las mujeres con SOP y es consecuencia de un incremento de la secreción sebácea. La alteración en la composición del sebo, la queratinización folicular anormal y la colonización bacteriana por *Propionibacterium acne*, que metabolizan el sebo y proliferan en abundancia, completan las bases fisiopatológicas. A diferencia de lo que ocurre en la alopecia, en el acné se ha constatado que los metabolitos androgénicos en la sangre, no tienen que estar necesariamente aumentados (47).

Obesidad

Particularmente en mujeres con SOP, puede contribuir negativamente en su capacidad reproductiva debido a la compleja interacción entre hipófisis, páncreas y ovario. Se estima que aproximadamente un 50% de pacientes con SOP presentan sobrepeso pero la prevalencia varía cuando se comparan los casos de Estados Unidos y de Europa, implicándose aspectos genéticos y de estilo de vida como responsables de estas diferencias.

El incremento de la grasa corporal resulta a expensas de una distribución centrípeta, con un índice cintura-cadera incrementado (obesidad centrípeta, troncular o androide: relación entre el perímetro de la cintura y el de la cadera superior a 0,85). Se cree que este tipo de obesidad es un factor de riesgo significativo de infarto agudo de miocardio en mujeres con SOP (48).

La resistencia a la insulina y, por tanto, la hiperinsulinemia compensadora, se han demostrado, tanto en mujeres delgadas como obesas con SOP (49), si bien se debate todavía si éste es un hecho primario en el SOP o una consecuencia de la obesidad comúnmente observada en estas pacientes. Se acepta, no obstante, que la resistencia a la insulina presente en pacientes delgadas se ve aumentada por la presencia de obesidad. La obesidad por sí misma es capaz de explicar alteraciones en el ciclo menstrual hasta cuatro veces más que en pacientes con normopeso (50); además, si se analiza su asociación con la presencia de signos y síntomas propios de SOP, se observa que en pacientes obesas con SOP la alteración del ciclo menstrual es significativamente superior a la de las pacientes obesas sin SOP. Por todo ello se deduce que la fertilidad en estas pacientes obesas está especialmente disminuida. En un estudio sobre un total de 2.527 pacientes se valoró la esterilidad de causa ovulatoria en función del IMC y se observó que en pacientes con IMC de 24-31 kg/m² la prevalencia de estériles era 1,3 veces superior a la de la población con IMC inferior a 24. En el subgrupo de pacientes con IMC superior a 32 kg/m² esta prevalencia era 2,7



veces superior (51). Por todo lo citado anteriormente es fácil deducir que las medidas dietéticas y de estilo de vida, capaces de reducir el IMC, mejoran de manera significativa aspectos metabólicos, endocrinos y de fertilidad de estas pacientes (52).

Patología a largo plazo

Incremento en el riesgo de patología cardiovascular: DM e HTA.

El hiperandrogenismo ovárico condiciona un riesgo elevado de desarrollar precozmente enfermedad cardiovascular (ECV). Los datos existentes son contradictorios y mientras algunos estudios muestran riesgos relativos de hasta 6-7 veces para ECV, en otros no se muestra asociación alguna (53, 54). Las observaciones más uniformes y consistentes son las que relacionan el SOP con los factores de riesgo para ECV o con marcadores subrogados de la misma.

Se ha estimado que un 30-35% de pacientes con SOP presentan intolerancia a la glucosa y la prevalencia de diabetes mellitus tipo II es de un 7,5 a un 10%. Naturalmente este aspecto está especialmente relacionado con la resistencia a la insulina que presentan estas pacientes. La tasa de conversión de "intolerancia a la glucosa" a DM tipo II se encuentra aumentada 5-10 veces (55). Además, estudiando la prevalencia de diabetes mellitus tipo II en mujeres premenopáusicas, se ha observado que un 27% habían sido diagnosticadas previamente de SOP. Por todo ello, podemos afirmar que el SOP representa un factor de riesgo claro para desarrollar una diabetes mellitus.

Los resultados son menos concluyentes a lo que se refiere a la hipertensión o a la dislipemia. Hay una mayor prevalencia de tensión arterial lábil, reflejo de un estado prehipertensivo. Estas pacientes tienen una cierta tendencia a presentar un perfil lipídico aterogénico (aumento de las concentraciones séricas de triglicéridos y de lipoproteínas de baja densidad y disminución de lipoproteínas de alta densidad) y el incremento del riesgo está en relación directa con el grado de insulinresistencia resultando aún mayor en aquellas mujeres que presentan obesidad.

También se han descrito cambios proinflamatorios y protrombóticos, como el aumento del PAI-1, de la proteína C reactiva o una disminución de la capacidad fibrinolítica. A esto debemos añadir la disfunción endotelial con disminución de la capacidad de vasodilatación vascular, como lo demuestran los niveles incrementados de endotelina-1 (55).

Es importante que el ginecólogo conozca las implicaciones a largo plazo porque muchas veces es el primer especialista al que consulta la paciente. La identificación precoz de los marcadores subrogados y el seguimiento serán fundamentales para la prevención de estas enfermedades.

Neoplasias hormonodependientes

Esta relación de la que existen pocos datos en cáncer de mama, está hoy en día también en entredicho para el cáncer de endometrio. Clásicamente el hiperestrogenismo mantenido sin contraposición gestagénica había sido implicado como principal factor causal. Como ya se ha

OVARIO POLIQUÍSTICO

comentado anteriormente en el apartado de las consecuencias de la anovulación, probablemente la asociación de obesidad, hipertensión arterial y DM en estas pacientes pueden actuar como sesgos (40). La mayoría de neoplasias detectadas son bien diferenciadas.

DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE OVARIOS POLIQUÍSTICOS

El diagnóstico del síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) siempre ha sido un capítulo controvertido y sujeto a constantes modificaciones (56, 57). Ello se debe en gran parte a la heterogeneidad clínica y analítica de la propia enfermedad. De hecho, los signos y síntomas (obesidad, hirsutismo, infertilidad por anovulación y ovarios de mayor tamaño) que originariamente Stein y Leventhal (2) creyeron universales, con el tiempo hemos aprendido que sólo se presentaban en algunas ocasiones, siendo quizás el ejemplo más característico el de la obesidad. Asimismo conforme se conseguían avances en las diferentes técnicas de laboratorio o de imagen, así como en los conocimientos de la fisiopatología de este complejo síndrome, se iban incorporando nuevas herramientas de diagnóstico. La visualización directa de los ovarios junto a su biopsia fueron las primeras pruebas diagnósticas utilizadas, después adquirieron protagonismo la determinación de las gonadotropinas y el cálculo de su cociente, los metabolitos androgénicos en sangre periférica, la ecografía o más recientemente el estudio de la resistencia periférica a la insulina (IR). Con la incorporación de estas y otras pruebas ha cambiando el concepto del SOP que pasó de ser una enfermedad (entendiendo como esta la presencia de una serie de signos y síntomas característicos a la mayoría de pacientes) a un síndrome (en el que existiría un complejo sintomático que incluiría una variedad de características potenciales cuya presentación no sería común a todos los casos) (58,59).

Una consideración a tener en cuenta es que no existe ningún carácter clínico o analítico que podamos otorgarle el apelativo de "sinequanon" (60). Por ello ante la falta de un patrón oro resulta difícil establecer un grado de jerarquía entre las diferentes pruebas en la cadena diagnóstica. Ello ha condicionado que dependiendo del momento y del lugar se adecuaran unos u otros métodos para catalogar correctamente a una paciente (61). En un intento de homogeneizar la población se han establecido consensos, en las que especialistas han acordado cuales serían los criterios diagnósticos y las pruebas más pertinentes. Por ello, hasta el año 2003 la mayoría de profesionales utilizábamos la definición a resultados de la conferencia de consenso del Instituto Nacional de Salud americano de 1990 en el que se consideraba un SOP cuando existía anovulación o disovulación e hiperandrogenismo clínico y/o analítico tras descartarse otras etiologías de ambos trastornos. Recientemente en Rotterdam se ha llegado a un nuevo consenso en el que a los dos criterios ya mencionados se añadía el ovario poliquístico ecográfico, considerándose entonces que una paciente podría ser etiquetada de SOP si reuniera dos de los tres supuestos (5).

Para añadir más confusión "The Androgen excess and PCOS society" propuso en el año 2009 que la definición que mejor se adaptaba al SOP era de la presencia de un hiperandrogenismo clínico y / o analítico a la que había que añadir la disfunción ovárica, entendiéndose como tal la presencia de anovulación/ disovulación o la apariencia ecográfica de ovario poliquístico.



Evaluación de los parámetros diagnósticos

Para catalogar correctamente a una paciente como un SOP es básico recoger e interpretar correctamente los síntomas así como los datos derivados de la exploración física y confirmarlos posteriormente mediante determinaciones hormonales, pruebas funcionales y el diagnóstico por la imagen.

Historia clínica y exploración

La mayoría de autores coinciden que los datos de la historia clínica constituyen un pilar básico. De hecho, la simple asociación de alteraciones menstruales, junto al hirsutismo que podrá acompañarse de acné y/o seborrea, se considera suficiente. Por lo tanto, las pruebas complementarias sólo serán necesarias para descartar otras causas de disovulación o hiperandrogenismo. Uno de los puntos más controvertidos es el de la evaluación clínica del grado de hiperandrogenismo, ya que existen circunstancias que limitan los métodos de valoración del hirsutismo como las diferencias étnicas en el índice de en pilosidad, la incorrecta estandarización de las condiciones pre-estudio (días previos sin utilizar métodos cosméticos de depilación, quien debería realizar la evaluación o el simple hecho de que los métodos de evaluación que existen no hayan sido validados en las diferentes poblaciones). Aunque existen pruebas que intentan evitar la variabilidad subjetiva (como la medición del diámetro y longitud del pelo tras un período de crecimiento predeterminado) en la práctica se utilizan escalas analógicas semicuantitativas. De éstas, la más extendida es la de Ferriman, modificada por Gallwey; que puntúa de 0 a 4 (según el grado y características del pelo) hasta once áreas andrógeno-sensibles, (FIGURA 3) (TABLA 2). Aunque clásicamente se ha considerado como normal una puntuación total, tras la suma de las diferentes áreas, inferior a 8 (42), diferentes autores han demostrado que un porcentaje elevado de mujeres con SOP presenta puntuaciones entre 6 y 8. Incluso con puntuaciones inferiores (entre 1 y 5), si el aumento de vello se acompaña de acné o de alteraciones menstruales, hasta en un 50% de estas mujeres se puede objetivar un hiperandrogenismo analítico (62). Otras escalas evalúan especialmente la línea media y concretamente Derksen aprecia que las zonas que tienen una mayor capacidad de discriminación son el labio superior, la barba, el abdomen inferior y las piernas (63, 64). Aunque con menos valor, la cuantificación del acné (número de pústulas y localización) y del grado de seborrea (de leve a grave) constituye una información adicional.

Ya que más de la mitad de las mujeres con SOP serán obesas, en la exploración deberían incluirse tanto la medición del índice de masa corporal (IMC) talla (cm)/peso² (kg) como del cociente entre el perímetro abdominal y el de la cadera. Aunque no existe unanimidad en cuanto a los valores de normalidad, la OMS definió el sobrepeso cuando el IMC era superior a 25 kg/m², la obesidad si era superior a 30 kg/m² que sería mórbida al sobrepasar los 35 kg/m² (65). En nuestro medio muchos autores ponen el límite de normalidad del IMC entre 27 y 28 kg/m² (66, 67). Respecto al cociente entre el perímetro abdominal y el de cadera se consideraría que la obesidad es androide si el cociente fuera igual o superior a 0,85 (68). Entre las manifestaciones cutáneas asociadas se encuentra la acantosis nigricans que se caracteriza clínicamente por la presencia de lesiones

OVARIO POLIQUÍSTICO

verrugosas, aterciopeladas e hiperpigmentadas localizadas en la nuca, axila, pliegue submamario, y ocasionalmente en otros pliegues de la piel (69). Cuando está presente en un 90% de los casos existe una IR marcada. A pesar de constituir un marcador específico de IR, su sensibilidad es baja, ya que sólo un 30% de las mujeres jóvenes con IR la presentan (70).

Determinaciones hormonales

• *Esteroides androgénicos y sus precursores*

Aunque su aplicación está muy extendida, existen diferentes factores que limitan el uso indiscriminado de metabolitos androgénicos como método diagnóstico. Cabe destacar su gran variabilidad plasmática, la ausencia de mecanismos de retroalimentación entre la producción periférica de andrógenos y el eje hipotálamo-hipofisario o los altos coeficientes de variabilidad que presentan los métodos analíticos que en algunos casos llegan hasta al 30% (71, 72). Un aspecto que merece especial atención es el que hace referencia a los rangos de referencia de normalidad de los diferentes inmunoensayos. Lo deseable es que estos valores se obtuvieran específicamente para cada casa comercial y en la población de referencia de cada centro. Todo ello podría explicar que entre un 20 y un 30% de los SOP puedan presentar unas concentraciones androgénicas normales. Además tampoco existen valores de referencia en relación a la edad y al índice de masa corporal.

No existe acuerdo de que parámetros androgénicos son los imprescindibles para el diagnóstico. La mayoría de autores aconsejan la determinación de la testosterona total, aunque esta no se encuentre elevada en más de un 20 al 30% de los SOP. Un parámetro que aumenta la potencia diagnóstica es la testosterona libre, que se puede obtener calculando el índice de Testosterona libre (ITL), cociente entre la TT y la proteína portadora de esteroides (SHBG) o determinarse directamente en sangre periférica. De los dos métodos se aconseja el primero, aunque implique un coste superior, estando sus valores elevados en un 60-70% de los casos (ya sea a expensas de una TT superior o de un descenso de las concentraciones de SHBG) (73,74). El resto de parámetros androgénicos ofrecen una rentabilidad diagnóstica muy baja y solo se deberían determinar selectivamente dependiendo de las características de cada caso. Cabe destacar el valor del sulfato de dehidroepiandrosterona (SDHA) ya que es un parámetro de elección recomendado por la mayoría de autores. No obstante, en nuestro medio sólo en un 3-4% de nuestras pacientes se encontraba alterado por lo que es discutible su determinación en el SOP. También existe cierto interés por la androstenodiona, que se encuentra elevada en el 40% de las mujeres con SOP. Sin embargo, en la mayoría de estos casos también la ITL estará alterada, por lo que sólo en un 6-7% de los casos la encontramos como único parámetro anómalo. Además estos suelen corresponder a mujeres delgadas no IR.

Para evaluar la disfunción del sistema del citocromo P450 α (17) existe una prueba de estimulación con acetato de leuprolerina (500 mcg por vía subcutánea) con determinación de 17 hidroxiprogesterona basal (17 OHP) y a las 24 horas del estímulo. El incremento en más de 4,75 nmol/l se consideraría anómalo. En la actualidad esta prueba dinámica se considera más en el entorno de investigación que no como un método de rutina (75).



• *Gonadotropinas*

Hasta un 50% de los SOP presentan una LH elevada consecuencia del incremento en la amplitud y frecuencia de sus pulsos (76). Asimismo hasta en un 95% de los casos se apreciará un cociente LH/FSH superior a la unidad. Por ello clásicamente un cociente superior 2 o 3 había sido considerado criterio diagnóstico del SOP (77). En la actualidad la determinación de LH o FSH aisladas ha caído en desuso y el cociente está en entredicho dada la antes mencionada pulsatilidad de las gonadotropinas y a que sólo en las mujeres delgadas no IR se suele cumplir que el cociente entre ambas sea elevado. En cambio en pacientes obesas y/o IR el LH/FSH suele estar próximo a la unidad e incluso en ocasiones invertido (FSH superior a la LH).

• *Evaluación del grado de resistencia a la insulina*

Otro aspecto controvertido es el que hace referencia al diagnóstico de la IR (78) ya que la IR es un concepto relativamente abstracto del que no existe una estrategia diagnóstica definida (79). De múltiples pruebas de laboratorio diseñadas (80) el “gold estándar” es el clamp euglicémico hiperinsulinémico, aunque su complejidad y costo lo hacen sólo útil en protocolos de estudios con un número limitado de pacientes. Las alternativas a esta son las pruebas de tolerancia a la glucosa o la insulina, las de sensibilidad a la insulina, etc., que también requieren un acceso endovenoso. En la práctica se suelen utilizar la prueba de tolerancia oral a la glucosa (TTOG) o las determinaciones basales de la glucosa e insulina y el cálculo de índices a partir de estas (TABLA 3).

TABLA III	
ÍNDICES PARA EL CÁLCULO DE LA INSULINA RESISTENCIA EN BASE A LA DETERMINACIÓN DE PARÁMETROS BASALES	
Índice	Fórmula
Insulina basal	Insulina (µU/ml)
HOMA (Homeostasis model assessment)	glucosa (m mol/l x insulina (µU/ml) /22.5
Ln HOMA (Homeostasis model assessment)	1 /ln HOMA
QUICKI (Quantitative insulin sensitivity check index)	1 / log insulina (µU/ml) + log glucosa (mg/dl)
Belfiore basal	2000 / insulina (µU/ml) x glucosa (mg/dl)+ 1
McCauley	Esp (2,63-0,28 ln insulina (µU /ml)-0,31 ln (triglicéridos (mg/dl))
Sib (Avignon insulin sensitivity basal index)	100.000.000/ insulina (µU /ml)x glucosa (mg/dl)x(150(ml) x peso (Kg))
Raynaud	40/ insulina (µU /ml)
FIRI (Fasting insulin resistance index)	insulina (µU /ml)x glucosa (mg /dl) /25
Bennet	1 / ln (ln (insulina (µU /ml)) x glucosa (mg /dl))

Insulina: µU /ml x 7,175 = pmol/l pmol/l x 0,139 = µU/ml

Glucosa: mg/dl x 0,0551 = mmol/l mmol/l x18 =mg/dl

OVARIO POLIQUÍSTICO

La TTOG tiene la ventaja que permitirá diagnosticar los casos de intolerancia a la glucosa y diabetes, pero como método de cribaje de la IR continúa siendo cara y engorrosa. Legro y cols popularizaron el cociente simple Glucosa/Insulina que al igual que la Insulina basal tiene el inconveniente de que cuando el problema sobrepasa la simple IR, y el páncreas no puede compensar este estado al hiperinsulinismo, se le añade un incremento de la glucosa siendo entonces el cociente falsamente normal (81). Por ello se han diseñado fórmulas que intentan compensar este defecto, siendo las más utilizadas el HOMA y el QUICKI (82, 83). También se han utilizado otros marcadores de IR, como la SHBG, el IGFBP 1, la homocisteína o el PAI 1 sin que en estos momentos exista una aplicabilidad clínica de los mismos.

Ante la falta de pruebas sencillas, sensibles y específicas, muchos autores prefieren para seleccionar a que pacientes solicitarán una TTOG, guiarse por marcadores clínicos como el índice de masa corporal (si fuera superior a 28 kg/m²), el perímetro del abdomen (> 88 cm) o el cociente abdomen/cadera (> 0,85).

Ecografía

La ecografía como método diagnóstico del SOP ha estado durante muchos años cuestionada dado el elevado porcentaje de falsos positivos (hasta un tercio de mujeres normales tienen un ovario ecográficamente poliquístico), aunque en estos casos se hubiera señalado una mayor frecuencia de hiperandrogenismo, infertilidad o tasa de abortos. Además también existían falsos negativos ya que sólo el 70% de los SOP presentaban una ecografía acorde (84).

Desde su primera descripción por Swanson, muchos han sido los criterios ecográficos descritos haciendo referencia al tamaño ovárico (volumen o área), a los folículos (número, tamaño o localización) o al parénquima (área y ecogenicidad del estroma) (85, 86). La definición más usada ha sido la de Frank y Adams que consideraba un ovario poliquístico cuando había más de 10 folículos de menos de 10 mm de diámetro situados en la periferia del ovario junto a un aumento del estroma (sin especificarse los límites) (FIGURA 4) (6). Esta ha sido recientemente sustituida, considerándose actualmente la presencia de 12 o más folículos de 2 a 9 mm de diámetro y/o un volumen ovárico superior a 10 cm³, todo ello con una serie de limitaciones (TABLA 4). Con esta nueva definición se evita utilizar el estroma, que en muchas ocasiones era de difícil y subjetiva evaluación, sustituyéndose por el volumen ovárico que resulta más sencillo. Sin embargo, se elimina el concepto de localización folicular con lo que se pierde la posibilidad de diagnóstico diferencial entre poliquistosis ovárica (localización periférica) y multiquistosis (distribución uniforme por todo el parénquima ovárico), característica esta última de las amenorreas de origen hipotálamo-hipofisario) (87).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial debería establecerse en función de la sintomatología que se presente en cada caso, debiendo excluirse cuando se considere oportuno otras causas de ano/disovulación así como otras etiologías responsables del hirsutismo y/o acné.

FIGURA IV

ASPECTO ECOGRÁFICO DE UN OVARIO POLIQUÍSTICO CON LA TÍPICA DISTRIBUCIÓN PERIFÉRICA DE LOS FOLÍCULOS Y EL REFUERZO DEL ESTROMA

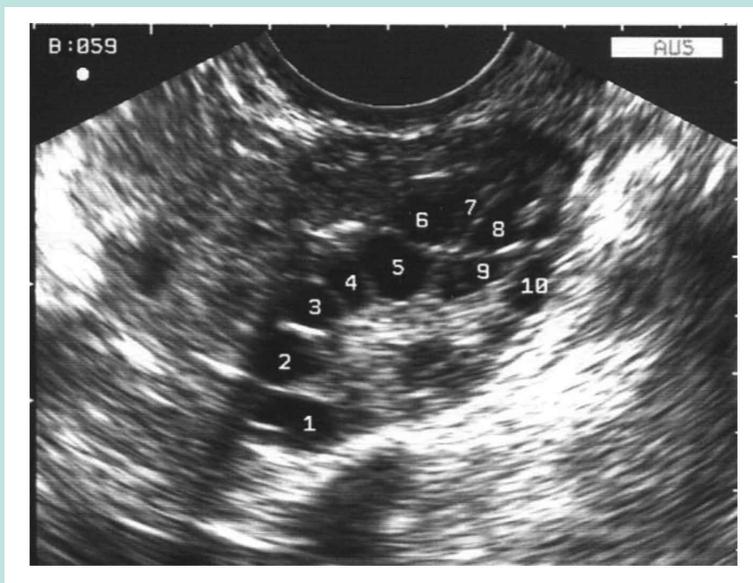


TABLA IV

CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE OVARIO POLIQUÍSTICO Y CONDICIONES NECESARIAS PARA SU CORRECTA APLICACIÓN

Presencia de 12 o más folículos en el ovario de 2-9 mm de diámetro y/o volumen ovárico superior a 10 ml
Solo será necesario que los criterios se cumplan en uno de los dos ovarios
No aplicable a mujeres que toman anticonceptivos hormonales o si se evidencia un folículo dominante (>10mm)
La prueba se debería practicar con un equipo adecuado y preferiblemente por vía transvaginal
En las mujeres con ciclo menstrual se realizará en fase folicular temprana
El volumen se calculará en base a la fórmula : $0,5 \times \text{Largo} \times \text{Ancho} \times \text{Alto}$
El número de folículos se debería estimar en planos longitudinal y transversal. El tamaño de cada folículo corresponderá a la media de ambas mediciones.

OVARIO POLIQUÍSTICO

Descartar otras causas de anovulación no disovulación.

Cuando existe una alteración en el normal desarrollo folicular el estudio debería iniciarse descartándose otras patologías que requerirán un abordaje diferente. De ellas la hiperprolactinemia, las amenorreas de origen hipotalámico y el fallo ovárico prematuro constituyen las más significativas (88). Mediante la determinación de las concentraciones basales de prolactina (PRL), LH y FSH, y eventualmente de TSH, podríamos cumplir este objetivo (89). Una hiperprolactinemia (secundaria o no a un hipertiroidismo), unas concentraciones de LH y FSH bajas con un cociente invertido (LH/FSH inferior a 1) o una LH y una FSH muy elevadas (especialmente esta última) son por orden sucesivo, sugestivas de las patologías anteriormente enunciadas. Hasta una cuarta parte de las pacientes con una SOP presentan hiperprolactinemias leves (90, 91) consecuencia del hiperestronismo y de las alteraciones en los modulares hipotalámicos (dopamina, opiáceos endógenos, etc). Por ello, no requerirá estudios alternativos (resonancia magnética nuclear, etc) y el tratamiento del hiperandrogenismo suele acompañarse de una normalización de las concentraciones de PRL. Asimismo, como antes se mencionó un 20% de los SOP pueden presentarse con un cociente de LH/FSH invertido, aunque las concentraciones individualizadas de LH y FSH suelen ser superiores a las que se detectan en cuadros de amenorreas de origen central.

Una prueba sencilla y de bajo coste que puede ser de utilidad en los casos de amenorrea prolongada es la administración con progesterona o un derivado de la misma. La aparición de una pérdida postimpregnación es característica de los cuadros anovulatorios con estrogenismo mantenido propios del SOP aunque no puede descartarse un resultado similar en las amenorreas centrales en proceso de recuperación.

Descartar otras causas de hirsutismo y/o acné.

Dadas las diferencias existentes respecto a factores pronósticos y terapéuticos entre los tumores productores de andrógenos y el resto de patología, el primer objetivo debería ser el diagnóstico diferencial entre ambos procesos. Para ello una correcta anamnesis y exploración física son esenciales ya que un inicio tardío, con rápida evolución y estigmas de virilización (voz ronca, aumento de masa muscular, calvicie fronto-temporal, clitoromegalia, etc) son signos y síntomas muy sugestivos de un origen tumoral. Las concentraciones basales de testosterona total (TT) y/o SDHA muy elevadas (en general 2.5 veces por encima de los valores de normalidad del laboratorio de referencia) apoyarán el diagnóstico (92, 93). De ser así la ecografía ovárica transvaginal y la tomografía axial computerizada suprarrenal pueden orientar sobre la localización.

El diagnóstico diferencial entre las formas adrenales y ováricas se realiza mediante la determinación de los niveles basales de 17OHP, ya que constituye el método más válido para el despistaje de las formas parciales de hiperplasia suprarrenal congénita (FPHSC) por déficit de 21 hidroxilasa (94). Concentraciones basales muy altas (en general superiores a 11 nmol/l) orientan el cuadro como suprarrenal y no requerirán ningún estudio alternativo. En los casos en que la 17 OHP basal no supere los 6 nmol/l nos encontraremos ante un probable origen ovárico. Aquellos



casos que requerirían confirmación son los que presentan valores entre 6 y 11 nmol/l (1.98 y 3.63 ng/ml). Por ello se diseñó la prueba de estimulación con ACTH (250 mcg de tetracosactido soluble por vía endovenosa) con medición de la 17 OHP basal, a los 30' y/o 60' (95). Si las concentraciones postestímulo son superiores a 30 nmol/l o el incremento (17 OHP a los 30' menos 17 OHP basal superiores a 9.5 nmol/l) la paciente es portadora de una deficiencia enzimática suprarrenal (96). La medición de 17 hidroxipregnenolona, SDHA y 11 desoxicortisol también permite descartar otros defectos como los de 11 hidroxilasa o los de 3 β OH esteroide deshidrogenada.

La prueba de supresión suprarrenal con dexametasona (1,5 mg/8 horas durante 5 días) también se ha utilizado para el diagnóstico diferencial entre los hiperandrogenismos ováricos y adrenales. La supresión de los andrógenos basales permitiría descartar un origen ovárico mientras que la persistencia de valores elevados junto a la supresión normal del cortisol orientaría a un origen gonadal (97).

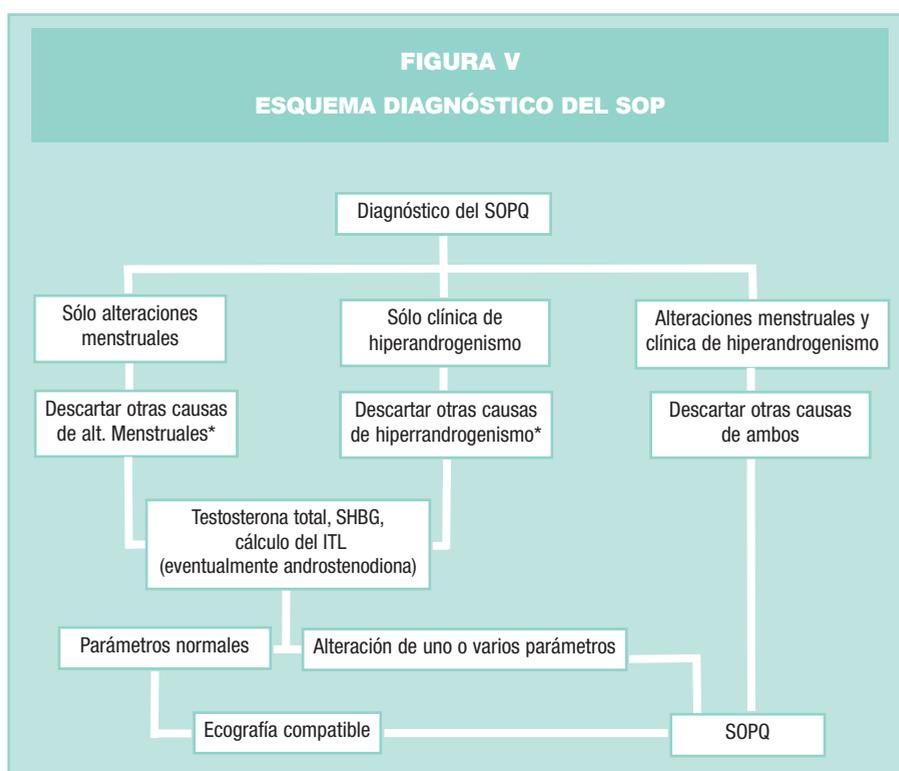
Cuando existe sintomatología (hirsutismo, acné, seborrea) en ausencia de alteraciones menstruales, determinaciones bioquímicas basales normales, pruebas de estimulación o frenación negativas y una imagen ecográfica del ovario normal nos encontramos ante un hirsutismo idiopático o periférico. En la actualidad sabemos que estos casos en su mayoría corresponden a un incremento de la metabolización de la TT a dihidrotestosterona en la unidad pilosebacea de la piel, fenómeno condicionado por una hiperactividad de la 5 α -reductasa. La búsqueda de un marcador bioquímico que reflejara esta actividad se ha centrado en el análisis de derivados de este metabolismo entre los que se encuentran el glucurónido de 5 α -androstano-3 α , el 17 β diol y el glucurónido de androsterona. Sin embargo, estos metabolitos no aparecen sistemáticamente elevados en mujeres con hirsutismo periférico y tampoco existen diferencias con otras patologías hiperandrogénicas. De hecho toda mujer hirsuta presenta cierta hiperactividad de la 5 α -reductasa, independientemente del diagnóstico clínico (98).

Estrategia para el diagnóstico de los hiperandrogenismos

No resulta fácil plantear un esquema diagnóstico que sea adaptable a los diferentes contextos, y al mismo tiempo, práctico para un clínico básico (99, 100). Recientemente en la reunión de consenso de Rotterdam se establecieron las bases para un correcto diagnóstico aunque no se especificó una estrategia concreta. Los pilares básicos del diagnóstico deberían ser la clínica y la exploración física pudiendo establecerse tres grupos de pacientes: en las que existen alteraciones menstruales sin hirsutismo, las mujeres hirsutas con ciclo conservado y en las que ambas situaciones coexisten. De los tres supuestos el único que no requeriría ninguna otra condición es el último. Sólo nos tendríamos que limitar a descartar otras causas de anovulación e hirsutismo. Mediante la determinación de PRL, FSH, 17 β estradiol y 17 OHP ya se cumplirían estos objetivos a no ser que existieran signos o síntomas de virilización que aconsejarían la determinación de la TT y el SDHA (101). Aunque los criterios de Rotterdam no consideran la determinación de LH ni de su cociente con la FSH para el diagnóstico del SOP, nuestra opinión es que la relación LH/FSH tiene valor en el diagnóstico diferencial con las amenorreas de origen central (102).

OVARIO POLIQUÍSTICO

Donde existen más controversias es respecto a lo que debería hacerse en los supuestos en que las alteraciones menstruales se presentaran sin signos de hiperandrogenismo o viceversa, una vez que en cada caso se hubieran descartado otras etiologías. Homburg (103) propone practicar en primer lugar una ecografía que si fuera positiva confirmaría el diagnóstico, y que sólo en los casos de resultar negativa, obligaría a la determinación de metabolitos androgénicos. Ello sería justificable por la poca invasividad de la técnica, la alta frecuencia con la que se asocian la sintomatología clínica y los hallazgos ecográficos en el SOP y el valor pronóstico de la prueba en los casos en que debieran utilizarse inductores de la ovulación. Sin embargo, ello conlleva el peligro de que con los actuales criterios ecográficos se pudieran confundir casos de amenorrea del tipo I de la OMS (anovulación más ovario multiquistico) con el SOP (104). La otra opción consiste en solicitar en primer lugar los metabolitos androgénicos (TT, SHBG y el cálculo del ITL) siendo opcional practicar posteriormente la ecografía, que sería del todo necesaria si las determinaciones hormonales fueran normales (FIGURA 5) (105). Asimismo sería opcional la determinación de la androstenodiona. Si los andrógenos corroboraran el diagnóstico, la ecografía sería solo imprescindible en las mujeres anovuladoras con deseos gestacionales.



*Descartar otras causas de alteraciones menstruales: Prolactina, FSH, LH, TSH y 17β estradiol

*Descartar otras causas de hiperandrogenismo: 17 OH progesterona (si clínica de virilización: testosterona total y SDHA)



Por último, y aunque no se considere un criterio diagnóstico del SOP, quedaría por resolver la necesidad de realizar un despistaje de la IR y de sus potenciales complicaciones. El grupo de Rotterdam no recomienda ninguna prueba específica y sólo en los casos en que el IMC fuera superior a 27 kg/m² se debería practicar una sobrecarga oral de glucosa para descartar la intolerancia a la glucosa o la diabetes tipo II. Asimismo se aconseja descartar la presencia de un síndrome metabólico (SM) (106). La importancia clínica que nos proporciona detectar precozmente individuos con SM es disponer de una herramienta útil que permita identificar a aquellos sujetos con riesgo más elevado de diabetes tipo II y enfermedad cardiovascular. La existencia de discrepancias respecto a que criterios deberían utilizarse para su definición, hecho probablemente condicionado por el interés de adaptar los mismos a las características de cada población, ha llevado a la aparición de hasta cinco formas más de clasificar este complejo síndrome (TABLA 5) (107-113). El Nacional Cholesterol Education Program (NCEP) ha utilizado criterios más prácticos en la clínica diaria, dejando de lado el diagnóstico de IR y centrándose en factores de riesgo cardiovascular, por lo que suele ser la clasificación más utilizada.

TABLA V
CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DEL SÍNDROME METABÓLICO

	OMS, 1999 ¹⁹	EGIR, 1999 ²⁰	NCEP, 2001 ²³	AAEC, 2003 ²³	IDF, 2003 ^{24,25}	AHA/NHLBI 2005 ²⁶
IR	Captación glucosa < 25% tras clamp euglicémico	Insulina basal > percentil 75				
Glucosa basal	≥ 6.1	≥ 6.1	≥ 6.1	≥ 6.1	≥ 5.6 o en tratamiento de DM	≥ 5.6 o en tratamiento de DM
Glucosa 2 horas	≥ 7.8 o en tratamiento de DM			≥ 7.8 No en tratamiento de DM		
Perímetro abdominal (cm) o Cociente abdomen/ cadera	> 0.85	≥ 80	≥ 88		≥ 80	> 88
IMC (kg/m ²)				≥ 25		
TAS/TAD (mm Hg)	≥ 140/90	≥ 140/90	≥ 130/985	≥ 130/985	≥ 130/85 o en tratamiento	≥ 130/85 o en tratamiento
TG (mmol/l)	≥ 1.7	≥ 2.0	≥ 1.7	≥ 1.7 o en tratamiento de DM	≥ 1.7 o en tratamiento	≥ 1.7 o en tratamiento
HDL (mmol/l)	< 1.0	< 1.0	< 1.29	< 1.0	< 1.29 o en tratamiento	< 1.01 o en tratamiento
Diagnóstico	IR, glucosa basal anómala o intolerancia más otros dos o más criterios incluyendo microalbuminuria	IR, más otros dos o más criterios incluyendo intolerancia a la glucosa	Igual o más de tres criterios	Depende del juicio clínico	Obesidad central más otros dos o más criterios	Igual o más de tres criterios

OVARIO POLIQUÍSTICO

No obstante, con esta política se desestiman los casos de IR en las mujeres delgadas y se incentiva el tratamiento con insulinosensibilizantes de todas las mujeres obesas (114). Por ello, y dada la sencillez y el bajo costo, creemos recomendable la determinación de la glucosa y la insulina en todos los casos y calcular el grado de IR con cualquiera de las fórmulas antes comentadas.

TRATAMIENTO SIN DESEO GENÉSICO

Sin duda alguna la pérdida de peso y el ejercicio en estas pacientes son la primera medida que hay que seguir sobre todo en las pacientes obesas; una vez conseguida, la mayoría de los estigmas androgénicos asociados al SOP se reducen o desaparecen; si no ocurre así, habrá que utilizar las medidas farmacológicas. Por lo tanto, el tratamiento de las pacientes sin deseo genésico va dirigido a paliar o reducir la sintomatología acompañante provocada por un aumento de la producción de los andrógenos y una mayor sensibilidad cutánea a ellos.

El hirsutismo constituye sin duda la clínica más frecuente; se acompaña en ocasiones de trastornos cutáneos, como el acné, la seborrea y la alopecia androgénica. Para tratarlos se debe intervenir farmacológicamente a cualquier nivel del metabolismo de los andrógenos.

Por último, las pacientes afectas de insulinresistencia también podrían beneficiarse de la utilización de los agentes insulinosensibilizantes.

Pérdida de peso

El exceso de peso es un problema cada día más frecuente en nuestra sociedad y hasta un 44% de las pacientes con SOP son obesas dependiendo de la etnia y de la geografía. Cuando la obesidad está presente, se agrava la presentación clínica del síndrome y empeora la resistencia a la insulina, con una posterior elevación de los andrógenos ováricos y adrenales y de la testosterona no unida a la SHBG (5). Debido al hiperandrogenismo y la insulinresistencia, la obesidad del ovario poliquístico es de tipo androide o central, con un incremento del cociente cintura/cadera que se asocia comúnmente a la diabetes mellitus y al aumento del riesgo cardiovascular. Todas estas consecuencias del ovario poliquístico empeoran con la obesidad, pero están presentes en todas las mujeres con SOP, incluidas las pacientes que no son obesas. En numerosos estudios de mujeres con SOP la restricción calórica (aunque no se produzca descenso del peso) o las dietas de reducción de peso provocan la normalización de la resistencia a la insulina, así como el metabolismo de las gonadotropinas y los andrógenos (incluida la actividad de la P-450sc α y de la 17 α -hidroxilasa) (115) con lo que mejora el hirsutismo y la acantosis nigricans, que es común en las pacientes obesas insulinresistentes. También se restauran los ciclos ovulatorios (116). Una restricción calórica moderada durante un período de seis o siete meses que produzca una reducción del 5% del peso implica un descenso del 40% en el índice de Ferriman-gallwey. Las dietas hiperproteicas parecen igual de efectivas que las



dietas con elevados carbohidratos siempre que el total de calorías y grasas sea comparable. Los mecanismos que subyacen a esta mejoría vienen dados por la reducción de la insulina y su efecto deletéreo sobre el ovario o las glándulas suprarrenales, así como por una disminución de la inhibición que produce la insulina sobre la síntesis de SHBG y IGFBP-1. La obesidad morbida en algunas ocasiones es una de las consecuencias finales de la evolución del ovario poliquístico, uno de los tratamientos actuales cuando la dieta no ha sido suficiente, es realizar la cirugía bariátrica para la reducción del peso, realizando funduplicaturas gástricas o la colocación de balones en el interior del estómago (117). Este tipo de cirugía ha sido evaluado recientemente, en varios estudios en los que se incluían pacientes diagnosticadas de PCOS y obesidad mórbida, en el seguimiento de estas pacientes se demostraba una disminución significativa, de Hirsutismo, del Índice de testosterona libre, de la insulinoresistencia y se restauraban los ciclos regulares produciéndose ovulación (118)

Hirsutismo

En su manejo se debe utilizar una escala o herramienta que permita evaluar los efectos de las diferentes terapias; la escala de Ferriman-gallwey es el método más comúnmente utilizado. La acción de los diferentes fármacos tiene efecto en un plazo moderado de alrededor de 3-6 meses del inicio. Hay que centrarse con la terapéutica en disminuir el nivel de andrógenos, inhibir los receptores androgénicos, controlar la conversión periférica de la testosterona en dehidrotestosterona o incrementar la proteína transportadora (SHBG) para evitar el exceso de testosterona libre.

Actualmente, cuando no se consiguen los efectos esperados con un fármaco, las combinaciones de varias terapias se han mostrado más efectivas en algunos trabajos que las terapias con un solo fármaco (119).

Anticonceptivos orales

Los preparados con estrógenos y progesterona en forma de píldoras anticonceptivas han supuesto a lo largo del tiempo uno de los tratamientos más popularizados para suprimir la secreción ovárica de andrógenos. El mecanismo de acción de los anticonceptivos orales (AO) a la hora de suprimir la secreción de andrógenos ováricos actúa mediado por la inhibición de la secreción de gonadotropinas (120)

El segundo mecanismo de actuación de los AO deriva del incremento de la SHBG que los estrógenos producen disminuyendo, por lo tanto, la fracción libre de andrógeno, que es la activa biológicamente.

El tercer mecanismo de acción se refiere a la supresión de producción suprarrenal de andrógenos (121). En las mujeres que presentan hiperandrogenismo la introducción de AO provoca una disminución en los niveles de DHEA-s del orden del 30 al 60%. Los efectos de los preparados anticonceptivos en la clínica de hirsutismo y el acné no tienen un efecto inmediato y se necesitan

OVARIO POLIQUÍSTICO

al menos tres meses para evaluar los primeros cambios. A la hora de escoger el progestágeno del AO hay que elegir el que no presente acción androgénica; cabe recordar que algunos derivados de la 19-nortestosterona (noretrindona y norgestrel etinodiol diacetato) poseen propiedades androgénicas, por lo que nuestra elección debería ir dirigida a utilizar progestágenos con actividad antiandrogénica, como el acetato de ciproterona o la drospirenona.

Anticonceptivos orales con acetato de ciproterona

Los efectos de este combinado vienen dados por los dos componentes: el efecto de los estrógenos, que disminuye el nivel de andrógenos, y el antiandrógeno, que tiene efecto en el receptor del órgano diana. El Diane 35®, que contiene 2 mg de acetato de ciproterona, presenta efectos beneficiosos sobre el acné facial. Los efectos de estos combinados hormonales sobre el acné se producen al poco tiempo de su empleo, mientras que para valoraciones sobre el hirsutismo hay que esperar 8-12 ciclos en la mayoría de pacientes.

Con la utilización del Diane 35® se produce una regresión del hirsutismo facial del orden del 25-34% de los casos después de 9-12 ciclos (120). Los efectos sobre los eventos tromboembólicos derivados del uso del Diane 35® son similares a los que se producen con otros anticonceptivos, pero tienen que considerarse cuando se decide tratar a las pacientes únicamente por el hirsutismo.

Anticonceptivos orales con Drospirenona

Yasmin® contiene 3 mg de drospirenona, que es un derivado de la 17- α -espironolactona, un antagonista de la aldosterona que posee una actividad bioquímica y farmacológica muy cercana a la de la progesterona endógena. La drospirenona ha demostrado efectos clínicos antimineralecorticoides y antiandrogénicos, por lo que también cuenta con dos vías de actuación al reducir los andrógenos y ejercer un efecto antiandrogénico. Se objetiva una reducción del acné en un 50% después de seis meses de utilización. En cuanto a la disminución del hirsutismo, hay reducciones de la escala de Ferriman-gallwey a partir de los seis meses con modificación en casi todos los pacientes del grado del hirsutismo (122).

Antiandrógenos

•Espironolactona

Es un antagonista de la aldosterona que compite con los andrógenos por el receptor androgénico en el folículo pilo sebáceo e inhibe la interacción de la dehidrotestosterona con su receptor androgénico intracelular. Se trata de una de las drogas antiandrogénicas que se usan comúnmente durante largos períodos en el tratamiento del hirsutismo. La espironolactona a altas dosis inhibe el citocromo P-450 y aumenta el aclaramiento metabólico de la testosterona. también la espironolactona ha demostrado aumento en la SHBG (123).



El efecto de este fármaco es dosisdependiente; para el tratamiento del hirsutismo se utilizan dosis de 25-400 mg; las dosis elevadas producen más efectos adversos. Habitualmente se administran dosis de 100 mg diarios, que han demostrado una reducción del hirsutismo en un 70-75% después de seis meses de tratamiento. Aunque no existen estudios que incluyan a muchas pacientes, sí aparece un estudio que compara espironolactona (100 mg/día), flutamida y finasterida (5 mg/día) durante seis meses de tratamiento y ninguno de ellos presenta superioridad frente a los otros a la hora de disminuir el hirsutismo, pero la espironolactona presentaba en este estudio el mejor perfil coste/efectividad.

La efectividad de la espironolactona, el acetato de ciproterona y la finasterida también se valoraron y después de un año de tratamiento la espironolactona se demostró significativamente más efectiva. En una revisión de la Cochrane la espironolactona (100 mg/día) se demostró más efectiva que el placebo en la reducción en la escala Ferriman-gallwey (124).

El ultimo metaanálisis publicado, aunque considera superior a otros tratamientos la espironolactona, concluye que el número de estudios y de casos incluidos no permite llegar a conclusiones irrefutables (125).

• *Acetato de ciproterona*

Es un progestágeno muy potente que también actúa como un antiandrógeno en los órganos diana. Se trata de un derivado de la 17- α -hidroxiprogesterona y su mecanismo de actuación es intracelular al unirse a los receptores de la testosterona y la dehidrotestosterona; también disminuye la secreción ovárica de testosterona frenando la secreción de LH. Otra acción también descrita es la inhibición de la secreción de la ACTH con la utilización de acetato de ciproterona, lo que permite mejorar, por lo tanto, el hiperandrogenismo ovárico y suprarrenal (126).

Por último, el acetato de ciproterona también aumenta la eliminación metabólica de los andrógenos por inducción de la enzima hepática y provoca una reducción indirecta de la actividad de la enzima 5- α -reductasa (127). El acetato de ciproterona es lipofílico y tiene un efecto progestogénico muy prolongado, por lo que debe ser interrumpido cíclicamente para que se produzcan las menstruaciones; por ello, se halla comercializado en forma de anticonceptivo asociado al etinilestradiol diane 35® (2 mg de acetato de ciproterona y 35 mg de etinilestradiol). Este régimen es altamente efectivo en el tratamiento del hirsutismo grave y proporciona a la vez un control del ciclo menstrual y de la anticoncepción. La monoterapia con acetato de ciproterona (durante 10 días del ciclo menstrual) puede ser una opción para las mujeres que no toleran los estrógenos siempre que se utilicen otras medidas anticonceptivas. El acetato de ciproterona es uno de los fármacos más utilizados comúnmente para el hiperandrogenismo, el ovario poliquístico y el hirsutismo idiopático. Se trata de un fármaco seguro cuando se usa a dosis bajas, pero se recomienda controlar la función hepática antes de iniciar el tratamiento y a los dos o tres meses.

OVARIO POLIQUÍSTICO

• *Finasterida*

Es un inhibidor competitivo de la 5- α -reductasa que no se une al receptor androgénico. Este mecanismo produce una inhibición del paso de testosterona a dehidrotestosterona, un andrógeno mucho más potente biológicamente. Aunque la efectividad de la finasterida es más propia contra la 5- α -isoenzima tipo 2 (piel y próstata) que frente a la isoenzima tipo 1 (piel no genital y calota), la especificidad parece no ser completa, lo que muestra efectividad en las mujeres hirsutas. Numerosos estudios han demostrado la efectividad de este fármaco en la reducción del hirsutismo. En el momento actual la dosis de 5 mg/día es la recomendada para el tratamiento en las mujeres hirsutas; no se ha documentado mayor efectividad a más dosis (128).

La administración diaria de 2,5-5 mg de finasterida reduce el crecimiento del pelo y no produce modificaciones en la secreción de las gonadotropinas (129). La comparación entre la finasterida y la espironolactona demostró que, aunque provocaban diferencias en los niveles androgénicos, no se producían diferencias clínicas entre fármacos en la mejoría del hirsutismo moderado y grave (130). La comparación entre acetato de ciproterona, flutamida y finasterida demostró que los tres fármacos eran igualmente efectivos en el tratamiento del hirsutismo.

• *Flutamida*

Es un compuesto no esterooidal que actúa sobre el receptor androgénico y se considera un antagonista androgénico periférico. La flutamida no posee efecto progestagénico y antigonadotropo y tampoco causa irregularidad menstrual. La utilización de flutamida 500 mg/día durante un año provoca una importante reducción en el hirsutismo (131).

Las concentraciones de testosterona y de testosterona libre disminuyen, así como las de DHEA-s son significativamente suprimidas y las concentraciones de SHBG aumentan en pacientes con SOP. También se han comparado la dosis de 500 mg/día con la de 250 mg/día y no se han hallado diferencias en la disminución del vello ni en el perfil hormonal de las pacientes. Se ha comparado el tratamiento con flutamida 250 mg dos veces al día frente a la finasterida 5 mg/día durante 12 meses y se ha visto que la flutamida resulta más efectiva que la finasterida en el tratamiento del hirsutismo (132). Al comparar el tratamiento con flutamida 250 mg dos veces al día frente a la espironolactona 100 mg/día, no aparecen diferencias significativas. La eficacia y seguridad de dosis más bajas (125 mg/día) de flutamida se ha evaluado en estudios que pretendían mantener los efectos conseguidos con la terapia a dosis de 250 mg/día durante 12 meses.

Esta terapia fue altamente satisfactoria para controlar la clínica del hiperandrogenismo (133).

Combinaciones de antiandrógenos

• *Diane 35® y espironolactona*

Al evaluar la utilización del Diane 35® y la espironolactona frente a la utilización sola de Diane 35® se demostró después de un año de tratamiento una reducción del hirsutismo más importante en las mujeres que recibían los dos fármacos a la vez, lo que significa que la adición de la



espirolactona produce un efecto sinérgico frente al hirsutismo. Por lo tanto, se actúa a tres niveles reduciendo la concentración de andrógenos a nivel glandular y a nivel periférico e interfiriendo en la conversión a dehidrotestosterona (134).

• *Diane 35® y finasterida*

La comparación de diane 35® más finasterida frente a diane 35® solo se ha evaluado en dos trabajos; en ellos tras un año de tratamiento se ha demostrado una reducción mayor del hirsutismo y de la escala de Ferriman-gallwey. La adición de finasterida al diane 35® también produce un efecto sinérgico frente a la clínica del hirsutismo. Esta combinación de tres fármacos, estrógeno, acetato de ciproterona y finasterida, disminuye los niveles andrógenos glandulares y periféricos e inhibe la enzima 5- α -reductasa (135).

• *Diane 35® y flutamida*

Sólo existe un trabajo que evalúa esta combinación y la compara con la flutamida solo y no halla diferencias, pero la combinación muestra que las pacientes presentan ciclos más regulares. Las dos drogas son hepatotóxicas, por lo que esta combinación no puede ser recomendada ni existen suficientes datos que la avalen (136).

• *Espironolactona y finasterida*

Se ha comparado recientemente la utilización de espirolactona (100 mg/día) y finasterida (5 mg/día) frente a la espirolactona (100 mg/día) sola en pacientes con hirsutismo. A los seis meses de tratamiento se objetivó mayor descenso del hirsutismo en el grupo de pacientes que reciben las dos drogas (51,3 versus 36,6%); además se produce polimenorrea en un 20% de las pacientes, mientras que en el grupo que únicamente recibe espirolactona aumenta hasta el 50% (137).

Insulinosensibilizantes

Los fármacos insulinosensibilizantes, como la metformina y las tiazolidindionas, mejoran la insulinresistencia, reducen la hiperinsulinemia y mejoran el hiperandrogenismo del ovario poliquístico, independientemente de los cambios de peso. Se recomienda que a las pacientes diagnosticadas de ovario poliquístico se les realice screening de síndrome metabólico y de insulinresistencia.

El efecto de los insulinosensibilizantes se ha evaluado recientemente en varios estudios y estos fármacos son especialmente efectivos en pacientes obesas o en las que presentan insulinresistencia 60. Su asociación junto a otros fármacos como los AO parece ser una opción más efectiva que la utilización de AO únicamente. La utilización de la metformina debería indicarse únicamente en las pacientes que presentan resistencia a la Insulina (138).

OVARIO POLIQUÍSTICO

Agonistas de la GnRh

Disminuyen la producción ovárica de esteroides por la supresión de LH y FSH, tratamiento muy efectivo en pacientes con SOP (139). La asociación de análogos de la GnRh junto con estrógenos o con AO se ha demostrado más efectiva que la terapia sola con anticonceptivos (140). La supresión de la producción de esteroides ováricos produce sintomatología climatérica, con sintomatología vasomotora y sequedad vaginal, así como aumento de la reabsorción ósea; su utilización, por lo tanto, no debe ser superior a los seis meses para impedir los efectos deletéreos del tratamiento.

Tratamiento cosmético transitorio del hirsutismo

Para pacientes con un hirsutismo leve, pueden utilizarse medidas locales, como el afeitado, la decoloración o cremas depilatorias, como únicas medidas (141).

• *Afeitado*

Es la forma más rápida, barata, segura y limpia de eliminación del pelo, aunque resulta una técnica cosméticamente inaceptable para la mayoría de mujeres. su práctica continuada no aumenta el crecimiento ni el grosor del pelo. Suele implicar afeitados diarios (142).

• *Depilación mecánica*

Consiste básicamente en el arrancado individual de los pelos de una zona determinada, lo que puede ocasionar irritación cutánea. Es un método lento, tedioso y doloroso y puede resultar eficaz para la eliminación de pelos en algunas zonas, como las cejas, y de pelos aislados faciales. Puede dar lugar a irritación, foliculitis y cicatrices.

• *Depilación a la cera fría o caliente*

Es un método doloroso y no tolerado en algunas zonas, como la cara. Se trata de un método efectivo en el labio superior. Tiene la ventaja de que consigue la depilación tanto de los pelos terminales como de los vellosos. Se aplica a intervalos de 2-6 semanas.

• *Cremas depilatorias*

Los depilatorios químicos actúan lesionando el pelo, el cual se rompe en la superficie de la piel. Suelen contener tioles (tioglicolato cálcico), que actúa reduciendo los enlaces disulfuro de las fibras del pelo, dando lugar así a su reblandecimiento. Se utilizan a concentraciones del 2-4% y actúan en 5-15 min (143)

• *Eflornitina*

Es un inhibidor irreversible de la ornitina decarboxilasa, enzima que cataliza el primer paso y es dosis-limitante de la biosíntesis de poliaminas (144). La eflornitina tópica (crema al 15%) se considera que inhibe la síntesis de la queratina en los folículos pilosos y ha demostrado ser



superior al placebo en la reducción del crecimiento del pelo. Debe aplicarse dos veces al día como mínimo durante por lo menos 4 h. Pero el crecimiento del pelo parece volver con una tasa de crecimiento similar a las ocho semanas de la interrupción de este tratamiento.

Tratamiento cosmético permanente del hirsutismo

• *Electrólisis/termólisis o «depilación eléctrica»*

Es un método de eliminación permanente del pelo. En la electrólisis se consigue la destrucción de la papila dérmica del folículo piloso a través de la producción de iones hidróxido en el folículo por una corriente eléctrica directa, mientras que en la termólisis consiste en la destrucción del folículo por el calor producido por una corriente eléctrica alterna (145).

• *Láser*

La necesidad de disponer de métodos rápidos de eliminación del pelo ha llevado al desarrollo del tratamiento del hirsutismo con láser. La depilación por láser es un método rápido, poco doloroso y efectivo para alcanzar una eliminación del pelo persistente o definitivo (146). El principio de la eliminación de los pelos mediante láser se basa en el concepto de fototermólisis selectiva, que postula que una lesión térmica selectiva quedaría limitada a una diana concreta capaz de absorber la luz de una longitud de onda específica en una cantidad de tiempo que es igual o inferior al tiempo de relajación de la diana. Siguiendo esta teoría, liberando luz en una combinación correcta de longitudes de onda, fluencia de energía y duración de los pulsos, es posible actuar selectivamente en el folículo piloso sin producir lesiones en los tejidos circundantes. Sólo la luz absorbida produce efectos tisulares (147).

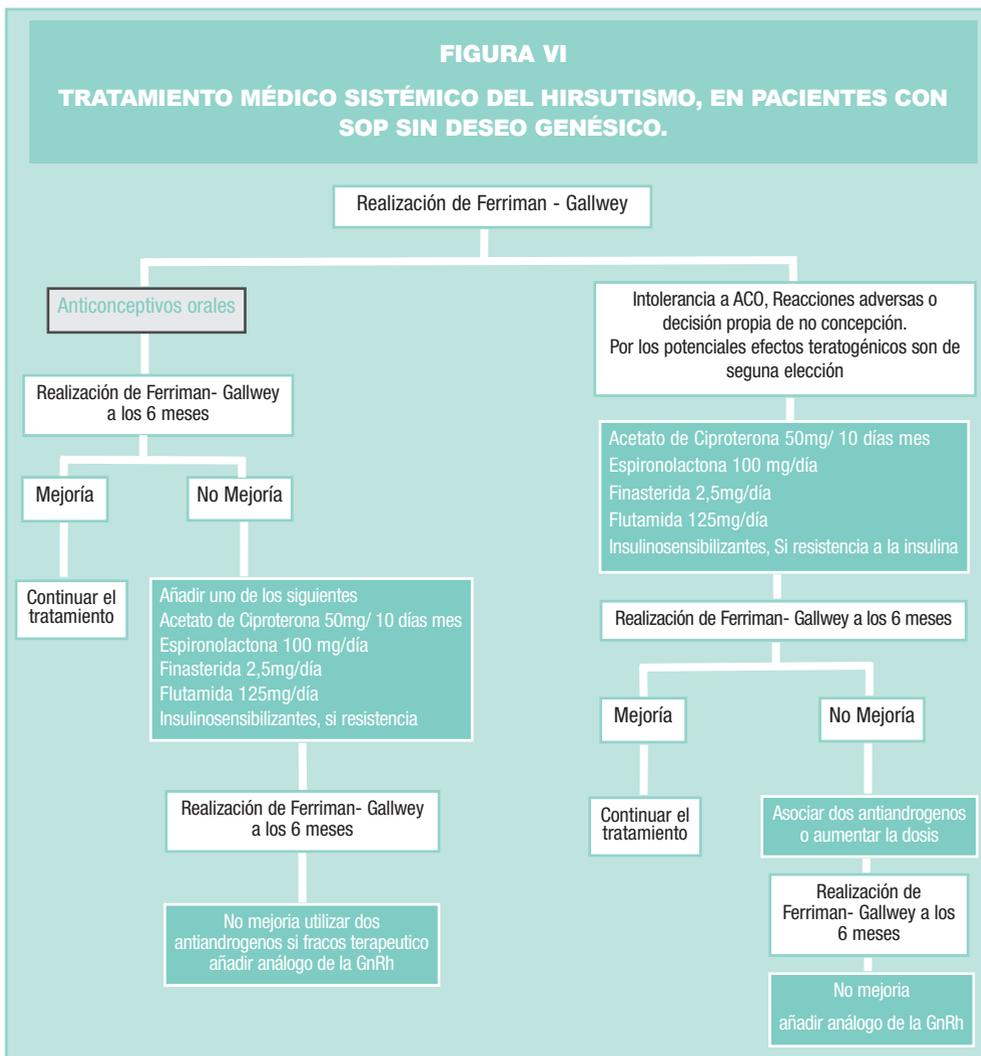
Recomendaciones y sugerencias para monoterapia en la práctica clínica

Se han realizado basadas en los ensayos clínicos disponibles y metanálisis, si la evidencia es importante se hará una "recomendación" y si la evidencia es escasa solo se realizará una "sugerencia" (148, 149) (FIGURA 6).

- Para la mayoría de mujeres, recomendamos la utilización de ACO para el tratamiento del Hirsutismo, por los potenciales efectos teratogénicos de los fármacos antiandrogénicos, a no ser que se utilice un método anticonceptivo
- Las mujeres que no puedan utilizar ACO o elijan no concebir, sugerimos de manera indiferente la utilización de antiandrogénicos o ACO.
- Sugerimos en contra del uso de flutamida
- Sugerimos en contra del uso de antiandrogénicos tópicos
- Sugerimos en contra del uso de insulinosensibilizantes
- Sugerimos en contra del uso de análogos de la GnRh excepto en mujeres con formas muy severas de hiperandrogenemia que hayan tenido una respuesta subóptima a los anticonceptivos y a los antiandrogénicos

OVARIO POLIQUÍSTICO

- Para todas las terapias contra el hirsutismo sugerimos una espera de por los menos 6 meses para obtener mejoría, antes de modificar la dosis, cambiar la medicación o añadir una nueva medicación.
- Sugerimos que ninguna asociación terapéutica es superior a otra.
- Las mujeres que elijan la depilación, les sugerimos la fotodepilación. Las mujeres que se van a someter a fotodepilación y que desean una respuesta inicial más rápida, sugerimos añadir eflornitina tópica durante el tratamiento. Los ensayos clínicos que existen son escasos y no demuestran beneficios más allá de los 6 meses.



En gris se muestran las recomendaciones y en verde las sugerencias según la evidencia medica disponible.



Tratamiento de la seborrea/ el acné

Si bien unos niveles elevados de andrógenos se asocian con acné, no existe ninguna evidencia que apoye una relación entre el grado de niveles androgénicos y la intensidad del acné. En general, el bloqueo androgénico únicamente se halla indicado en un pequeño porcentaje de pacientes con acné. Sin embargo, en mujeres con una situación de hiperandrogenismo, deben combinarse los tratamientos androgénicos específicos con tratamientos tópicos y/o sistémicos convencionales para el acné.

En formas con manifestaciones clínicas de acné leve o moderado, la utilización de antibióticos tópicos y/o sistémicos, retinoides tópicos y antibacterianos permite controlar el proceso. En las formas de acné comedoniano, deberían prescribirse retinoides tópicos (ácido retinoico, isotretinoína, adapaleno y tazaroteno), mientras que en las formas de acné inflamatorio (pápulas-pústulas) de intensidad leve o moderada suelen emplearse antibióticos tópicos (clindamicina y eritromicina), antiinflamatorios-antibacterianos (peróxido de benzoilo y ácido acelaico) o incluso antibióticos orales. En casos seleccionados con un acné papulo-pustuloso o nódulo-quístico puede plantearse el uso de isotretinoína oral (ácido 13-cis retinoico).

Tratamiento de la alopecia androgenética

Son poco satisfactorios. En pacientes con hiperandrogenismo de causa ovárica, junto con el tratamiento antiandrogénico específico, la utilización de minoxidil tópico ha demostrado ser eficaz en un porcentaje reducido de casos (20-40%). Este tratamiento parece más eficaz en las regiones parietales y del vértex.

TRATAMIENTO CON DESEO DE EMBARAZO

Aproximadamente un 60% de mujeres con SOP presentarán problemas de esterilidad por anovulación, por lo que restablecer la ovulación es el objetivo principal en las mujeres con SOP con deseo gestacional.

Estilo de vida

La modificación en el estilo de vida (dieta y ejercicio) será la primera opción cuando el IMC sea superior a 28, no solamente para restablecer la ovulación y favorecer el embarazo, sino también para prevenir los efectos a largo plazo asociadas al SOP (diabetes tipo II, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares).

La insulino resistencia asociada a la obesidad está relacionada con un peor rendimiento de los tratamientos inductores de la ovulación (150). La pérdida de peso puede restaurar las alteraciones hormonales asociadas al SOP (aumentan las concentraciones plasmáticas de SHBG y disminuyen las concentraciones de insulina y andrógenos), con ello se puede conseguir mejorar la función

OVARIO POLIQUÍSTICO

ovárica, la ovulación y finalmente el embarazo. Una pérdida ponderal entre el 5-10% puede ser suficiente para restablecer la función ovárica y/o mejorar la respuesta a la inducción de la ovulación (151), por lo que la pérdida de peso debe ser considerada la primera opción en mujeres con SOP obesas y con deseo gestacional (52).

La restricción energética y el ejercicio es la mejor forma para conseguir la disminución de peso, pero además se puede considerar el tratamiento coadyuvante con terapias farmacológicas para la disminución de peso, así como la cirugía bariátrica especialmente en caso que el IMC sea superior a 40. Sin embargo, estas terapias no deberían ser consideradas como primera opción de tratamiento (152).

Insulino-sensibilizantes

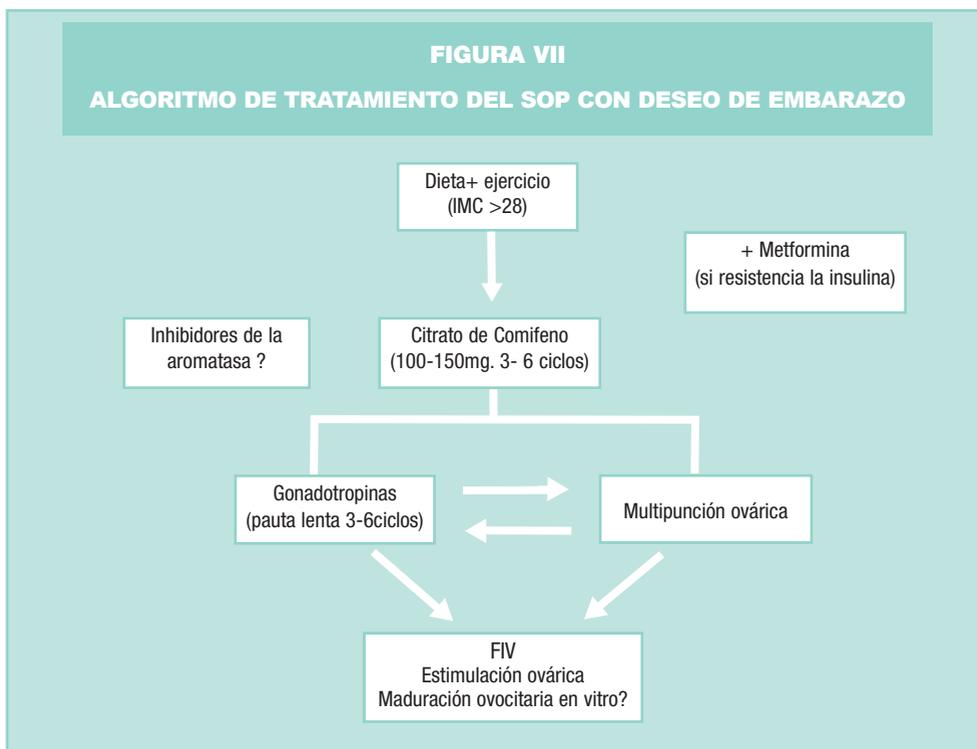
Con el fin de reducir la producción de andrógenos y restablecer la función ovárica de estas pacientes, varios estudios proponen la utilización de insulina-sensibilizantes orales como la metformina, la rosiglitazona, la troglitazona y la pioglitazona.

La metformina es un agente hipoglucemiante del grupo de las biguanidas cuyo principal uso clínico es en las diabetes no insulino-dependiente. La metformina activa el transporte de glucosa y facilita el paso de glucosa al hígado y en el músculo esquelético, disminuye la resistencia periférica a la insulina disminuyendo a su vez los niveles de glucosa. La metformina no estimula la secreción de insulina y administrada aisladamente no causa hipoglucemia.

Los efectos secundarios gastrointestinales de la metformina (nauseas, vómitos y diarrea) son dosis dependiente y tienden a disminuir después de varias semanas de tratamiento, una dosis gradual ayuda a una mejor tolerancia. La acidosis láctea es rara pero puede ser una complicación severa, por lo que no debe ser administrada en pacientes con patología renal, hepática o enfermedad cardiovascular y se aconseja suspender antes de una intervención quirúrgica. En los últimos años, se ha discutido ampliamente el uso de la metformina simultáneamente junto a los tratamientos de esterilidad, los resultados siguen siendo contradictorios y no hay común acuerdo en las indicaciones así como en los beneficios que puede aportar en las mujeres con SOP (52, 153-156). La ASRM recomienda (157): el tratamiento de primera línea del SOP es el CC, y se puede considerar el uso simultáneo a los insulino-sensibilizantes cuando fracasa el CC, la mejor estrategia son las modificaciones en el estilo de vida (dieta-ejercicio) y los insulino-sensibilizantes solamente estarían indicados siempre que exista una intolerancia a la glucosa.

Inducción de la ovulación

La inducción de la ovulación es el primer paso en mujeres con SOP delgadas no resistentes a la insulina y en mujeres con SOP obesas en las que no se ha conseguido la ovulación y/o el embarazo tras un programa de dieta y ejercicio. A continuación se revisan las diferentes fases del tratamiento y en la FIGURA 7 se expone el algoritmo de tratamiento.



1. Citrato de Clomifeno (CC) (TABLA 6)

TABLA VI
TRATAMIENTO CON CITRATO DE CLOMIFENO

En la actualidad, sigue siendo el tratamiento de primera línea.
Evaluar factores pronósticos de embarazo antes de indicar el tratamiento.
Inicio entre el 3º-5º la menstruación (espontánea o tras deprivación).
Dosis entre 50-150mg / día. Máximo seis meses.
No recomendable administrar HCG de descarga ovulatoria.
Nombre comercial: Clomifeno casen (25mg /compr.), Omifin (50mg /compr.).
Recomendable monitorización ecográfica en el primer ciclo (número de folículos y grosor endometrial).

OVARIO POLIQUÍSTICO

El CC sigue siendo el tratamiento de primera línea en mujeres anovuladoras con SOP. Es de bajo coste, de administración fácil para la paciente (vía oral), prácticamente no requiere monitorización y tiene pocos efectos secundarios.

La ovulación se restablece aproximadamente entre el 75-80% de los casos, con unas tasas de embarazo del 30-40% (158). La discrepancia entre tasas de ovulación y de embarazo parece estar justificada por el mismo mecanismo de acción antiestrogénica.

La dosis habitual utilizada es entre 50-150 mg., no se ha observado ninguna ventaja con dosis superiores. Se inicia entre el 2º-5º día de la menstruación espontánea o tras deprivación con progesterona. Si hay respuesta al tratamiento, se realizará como mínimo durante seis meses, la tasa acumulativa de embarazo a los seis meses es del 41% (159).

Son factores de mal pronóstico para el tratamiento con CC: mujeres con mayor IMC, con niveles androgénicos elevados (elevado índice de testosterona libre) y las que presentan un mayor trastorno menstrual (amenorrea) (160). La asociación de hCG para la descarga ovulatoria no aumenta las tasas de embarazo (161).

El tratamiento con CC no precisa una monitorización exhaustiva, sin embargo no hay que subestimar el riesgo de embarazo múltiple, por lo que sería aconsejable monitorizar con ecografía el primer ciclo de tratamiento para verificar la respuesta ovulatoria (desarrollo folicular y grosor endometrial) y para ajuste de dosis y orientación de relaciones sexuales para ciclos posteriores.

Como efectos secundarios más frecuentes: alteraciones vasomotoras (11%) y alteraciones visuales (1-2%). La incidencia de embarazo múltiple es del 7 -10%, la mayoría gemelares. La incidencia de hiperestimulación ovárica leve-moderada es del 5%, y es excepcional la hiperestimulación severa (162).

2. Inhibidores de la aromatasas (IA)

El mecanismo de acción es similar al CC, sin embargo en los IA no existe un bloqueo de los receptores estrogénicos por lo que no presentan el efecto deletéreo antiestrogénico observado con el uso del CC. Diversos ensayos clínicos preliminares con Letrozole a dosis de 2.5mg/día del 3º al 7º día del ciclo, demostraron mayores tasas de ovulación y embarazo en comparación al CC en mujeres con SOP (163). Sin embargo, en una revisión reciente, no observan claras ventajas de lo uso de IA frente al CC en el SOP (164).

3. Gonadotropinas

Es la alternativa de tratamiento cuando falla el CC. Después de más de tres décadas de uso, las gonadotropinas han demostrado ser útiles en mujeres con SOP, sin embargo por su extrema sensibilidad a las gonadotropinas, en ocasiones es particularmente difícil evitar la respuesta multifolicular y el riesgo de embarazo múltiple que conlleva.



Pauta de tratamiento

La pauta creciente de administración lenta (low step up protocol) (TABLA 7) es la pauta hoy en día ampliamente utilizada. Una variación de este protocolo es la llamada pauta decreciente (step-down) (165), pauta de más difícil manejo y además los resultados demostraron un mayor porcentaje de ciclos monofoliculares en la pauta lenta (step up) en comparación a la pauta decreciente (step-down) (68.2% vs 32%) (166).

Otros autores (167) proponen una pauta combinada ascendente-descendente (Sequential step-up step-down), para ellos esta pauta podría ser una alternativa para evitar el desarrollo multifolicular.

TABLA VII ESQUEMA DE PROTOCOLO DE ESTIMULACIÓN DE LA PAUTA LENTA

Día de Inicio: 3º día de ciclo menstrual (espontánea o tras deprivación)

Dosis Inicial: 75 UI de FSH. Valorar una dosis inicial inferior (37.5UI o 50UI) o superior (100 UI, 112 UI) según características específicas.

Dosis Inicial en los siguientes ciclos: dependerá de la dosis efectiva del ciclo previo:

- Si la dosis efectiva fue la dosis inicial : se iniciará con la misma dosis.
- Si la dosis efectiva fue superior a la dosis inicial: se iniciará con la inmediata inferior a la dosis efectiva.

Ajuste de dosis: según la respuesta folicular obtenida (diámetro folicular y E₂)

- Controles cada 7 días sino hay respuesta.
- En caso de no respuesta después de 14 días de estimulación, se incrementa la dosis cada 7 días, en 50UI (75, 125, 175, 225) o en 37.5 UI (75, 112, 150, 187, 225).
- Se mantiene la misma dosis cuando foliculo > 11mm y /o E₂ > 80pg/ml. y se repite control cada 1-3 días.
- Se reduce la dosis si se observa crecimiento folicular excesivo y / o E₂ no acorde con el crecimiento folicular.
- La dosis diaria máxima recomendada es de 225 UI.

Descarga ovulatoria:

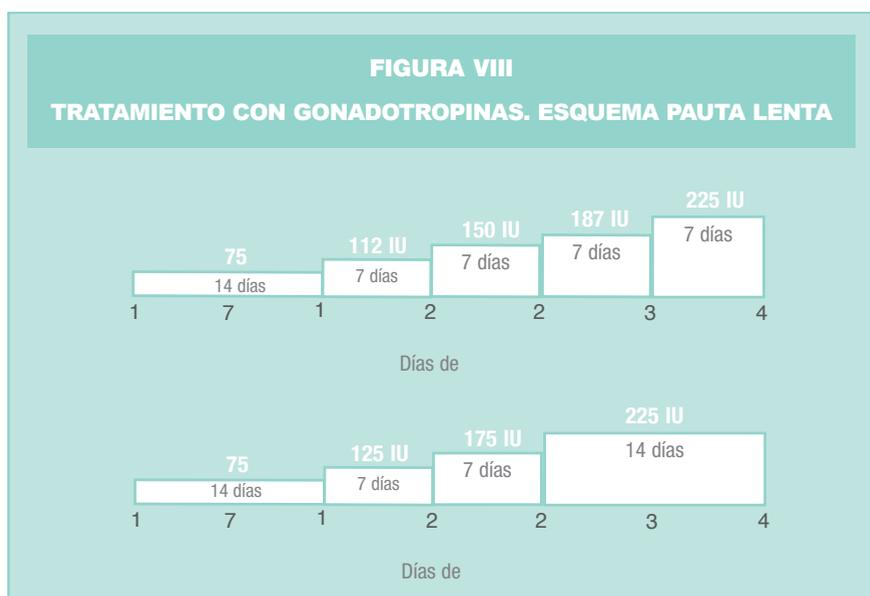
- 1-2 folículos ≥ 18mm. de diámetro.
- hCG (250µg hCG-r ó 5000 UI hCG-u) 24 horas después de la última dosis de FSH.

Cancelación del ciclo:

- Hiperrespuesta:
 - Valorar la cancelación en función de la edad, del número de folículos y nivel de E₂ el día de hCG.
 - Recomendable cancelar en mujeres < 38 años cuando presentan más de dos folículos ≥ 16mm o cuando hay un foliculo ≥ 16mm y dos folículos adicionales de ≥ 14mm (152).
- Mala respuesta: ausencia de respuesta después de 42 días de estimulación.

OVARIO POLIQUÍSTICO

El "low step up protocol" (FIGURA 8) es la más empleada por su sencillez y sus demostrados resultados, sin embargo, en la práctica clínica, en función de la respuesta obtenida (número de folículos y niveles de estradiol), es frecuente que se deba convertir en una pauta descendente. En definitiva, no existe una pauta universal, la mejor pauta es la que cada centro está acostumbrada a manejar, deberá ser una pauta individualizada y deberá adaptarse a cada mujer y a cada ciclo realizado en función de la respuesta obtenida.



Monitorización

La monitorización ecográfica es imprescindible para el control de la respuesta folicular. Los niveles de estradiol también van a ser útiles, no solo para control de la respuesta sino también en la prevención del embarazo múltiple. No hay criterios universales para la cancelación de ciclos para evitar el embarazo múltiple (168). Recientemente, se ha publicado el consenso de la ESHRE/ASRM (22) para el tratamiento del SOP en el que proponen cancelar el ciclo, en mujeres de menos de 38 años, siempre que en el día de la administración de hCG tengan: más de dos folículos $\geq 16\text{mm}$ y dos folículos adicionales de $\geq 14\text{mm}$.

Resultados y factores pronóstico

Con la pauta creciente de administración lenta (low step up protocol), se consiguen un una tasa de embarazo por ciclo entre 20-25% y con unas tasas acumuladas entre el 40-50% por paciente. El 70% de los ciclos son monofoliculares, con una tasa de gemelares que no superan el 6% (169, 170).



En un estudio de seguimiento (Clomifeno + Gonadotropinas), la tasa acumulativa de niño nacido a los doce meses de tratamiento fué del 71% (159).

Sin embargo, persisten problemas sin resolver: una tasa de abortos elevada y unos peores resultados en las mujeres obesas. Los factores pronósticos de embarazo en la inducción con gonadotropinas en mujeres con SOP, fueron analizados en un meta-análisis (150) y concluyen que los peores resultados se observan en mujeres obesas e insulino-resistentes. Estos resultados sugieren la existencia de una disfunción ovárica más severa en este grupo de mujeres y de aquí la importancia de la reducción del peso previamente al tratamiento. Queda por demostrar si en estos casos la adición con insulino-sensibilizantes (171) puede mejorar los resultados.

¿Es posible mejorar los resultados?

- Dosis inicial óptima: algunos autores (172) consiguen una ecuación basada en el IMC, los niveles IGF-1, los niveles de FSH basal y los antecedentes de resistencia al CC para predecir la dosis inicial óptima. Poco práctico.
- Incremento de dosis a los 7 o a los 14 días de tratamiento: Mejor incrementos a los 14 días, con incrementos a los 7 días se observa un tasa de embarazo múltiple superior (173).
- Tipo de gonadotropina: En una revisión Cochrane publicada en el año 2001 (173), analizaron los resultados entre FSH recombinante vs FSH urinaria y no demostraron diferencias entre ambas preparaciones. Más recientemente Platteau et al (174) en un estudio comparativo FSH-r vs HMG-HP, no encuentran diferencias significativas en cuanto a tasa de embarazos, sin embargo encuentran menos folículos intermedios con preparados que contengan LH.
- Agonistas de la GnRH: No se recomienda su utilización por una mayor respuesta multifolicular (175).
- Antagonistas de la GnRH: Su incorporación no parece tampoco ofrecer claras ventajas sobre los agonistas, los estudios publicados hasta el momento son preliminares (176).
- Adición de LH: Con la adición de 30µg LH-r en fase folicular tardía parece ser que se consigue una mayor proporción de ciclos monofoliculares. Los estudios publicados son preliminares (177).
- Insulino-sensibilizantes: Si bien algunos autores han demostrado la utilidad de la asociación de metformia a la inducción con gonadotropinas (171), no hay suficientes estudios randomizados ni doble ciego que lo demuestren. Lo que si está bien demostrado es que la disminución de peso es básica para una mayor efectividad.

OVARIO POLIQUÍSTICO

Fecundación in Vitro

La FIV es la alternativa cuando fracasan los tratamientos inductores de la ovulación y/o cuando coexisten otros factores de esterilidad. En el meta-análisis de Heijnen et al. (178), analizan los resultados de la FIV en el SOP en comparación a otras indicaciones, concluyen que en mujeres con SOP presentan una mayor tasa de cancelación, mayor número de ovocitos recuperado con una menor tasa de fecundación, pero, finalmente la tasa de embarazo y nacido vivo son similares en ambos grupos. Una de las mayores dificultades en la estimulación ovárica en este tipo de pacientes son su peor manejo (mayor tasa de cancelación) y mayores riesgos de hiperestimulación ovárica (HSO) (179).

Se han publicado diversas alternativas para disminuir la tasa de HSO entre ellas, la utilización de protocolos suaves de estimulación con antagonistas de la GnRH. El meta-análisis publicado por Griesinger en el año 2006 (180) comparan resultados entre la utilización del protocolo largo con agonistas de la GnRH vs antagonistas, los resultados en términos de eficacia son similares, pero con una menor incidencia de HSO en el grupo de antagonistas. El número limitado de casos analizados y la falta de homogeneización de los criterios de definición tanto del SOP como de la HSO hacen que se deban tomar con cautela los resultados. Recientemente diversos autores (181) proponen la utilización del antagonista desde el inicio de estimulación y observa claras ventajas respecto al uso del protocolo largo con agonistas. Otros autores (182) evalúan el efecto de diferentes dosis de hCG (10,000 IU, 5000 IU, and 2500 IU), y concluyen que 5000 IU son suficientes para la maduración final del ovocito, probablemente esta menor dosis determine un menor riesgo de HSO. También se ha propuesto la descarga ovulatoria mediante agonistas de la GnRH (183). Finalmente, en una publicación reciente (184) proponen la suplementación de estrógenos y de progesterona en la fase lútea en los casos que se realiza la descarga con agonistas de la GnRH.

Se ha planteado la maduración in vitro (MIV) en mujeres con SOP (185), esta técnica no comporta ningún riesgo de HSO, sin embargo las tasas de embarazo son inferiores y las tasa de aborto son superiores a la FIV convencional.

Finalmente mediante la administración simultánea con metformina, algunos autores (186) observan tasas de embarazo superiores. Sin embargo, en una revisión reciente (155) se concluye que su utilización no aumenta las tasas de embarazo pero si observan una menor incidencia de HSO en los casos tratados con metformina.

Drilling ovárico

La multipunción ovárica laparoscópica por diatermia o láser se plantea como alternativa en la ya en desuso resección cuneiforme ovárica. En una publicación reciente (187), se compara como primera opción de tratamiento el drilling ovárico vs Citrato de clomifeno, en los resultados no se encuentran mejores resultados con el drilling ovárico. Sin embargo, la mayoría de grupos plantean el drilling ovárico como alternativa a la inducción con gonadotropinas. En un análisis de la



Cochrane (188), sobre 6 ensayos randomizados observan una tasa acumulativa de embarazo similar a los 6-12 meses después del drilling ovárico vs 3-6 ciclos de tratamiento de inducción con gonadotropinas. El estudio señala las ventajas del drilling ovárico frente a la inducción: monoovulación, menor riesgo de embarazo múltiple sin riesgo de SHO y con menos coste. Sin embargo, el drilling ovárico no deja de ser una técnica quirúrgica con sus posibles riesgos, por lo que se deberá individualizar cada caso de acuerdo a los medios técnicos del centro, a la valoración de los efectos secundarios (embarazos múltiples vs posible inducción de un cuadro adherencial), y finalmente el coste y aceptabilidad de la paciente. El consenso de ESHRE/ASRM (152), proponen el drilling ovárico como alternativa a la inducción con gonadotropinas, en aquellas mujeres que no les es posible realizar la monitorización necesaria en la inducción de la ovulación con gonadotropinas.

Para el tratamiento con deseo de embarazo, la estrategia será la inducción de la ovulación, primero con Citrato de Clomifeno y segundo con gonadotropinas. La Fecundación in Vitro se plantea como alternativa cuando fracasan los tratamientos inductores de la ovulación. Para el drilling ovárico, se deberá individualizar cada caso de acuerdo a los medios técnicos del centro y a la valoración de los efectos secundarios (embarazos múltiples vs posible inducción de un cuadro adherencial y otras complicaciones quirúrgicas). La evidencia científica actual demuestra que el tratamiento simultáneo con insulino-sensibilizantes en inducción de la ovulación y/o FIV, es útil en combinación con citrato de clomifeno en los casos con resistencia a la insulina, en las demás circunstancias sigue siendo motivo de investigación.

Bibliografía

1. Chéreau A. Memoires pour servir à l'étude des maladies des ovaires. Fortin: Masson; 1844.
2. Stein IF, Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol. 1935; 29: 181-91.
3. Zawadzki JK, Dunaif A. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rational approach. In: Dunaif A, Givens JR, Haseltine F, Merriam GR, editors. Polycystic ovary syndrome. Boston: Blackwell; 1992. p. 377-84.
4. Balen AH. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels. Lancet. 1999; 354:966-7.
5. The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004; 19: 41-7.

OVARIO POLIQUÍSTICO

6. Polson DW, Adams J, Waldsworth J, Franks S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. *Lancet*. 1988; 1: 870-2.
7. Weiss DJ, Richards C, Dunaif A. Increased prevalence of polycystic ovary disease in Hispanic women (Abstract). *Clin Res*. 1987; 35:796 A.
8. Franks S, McCarthy MI, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *Int J Androl* 2006; 29:278-85.
9. Franks S, Gharani N, McCarthy M. Candidate genes in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2001;7:405-10.
10. Carey AH, Chan KL, Short F, White DM, Williamson R, Franks S. Evidence for a single gene defect causing polycystic ovaries and male pattern baldness. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38:653-8.
11. Lunde O, Magnus P, Sandvik L, Hoglo S. Familial clustering in the polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Pbstet Invest* 1989; 28:23-30.
12. Hague WM, Adams J, Reeders ST, Peto TE, Jacobs HS. Familial polycystic ovaries: a genetic disease? *Clin Endocrinol* 1988; 29:593-605.
13. Escobar-Morreale HF, Luque-Ramírez M, San Millán JL. The molecular-genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 2005; 26:251-82.
14. Diamanti-Kandarakis E, Piperi C. Genetics of polycystic ovary syndrome: searching for the way out of the labyrinth. *Hum Reprod Update* 2005; 11:631-43.
15. Vanková M, Vrbíková J, Hill M, Cinek O, Bendlová B. Association of insulin gene VNTR polymorphism with polycystic ovary syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2002; 967:558-65.
16. Gilling-Smith C, Willis DS, Beard RW, Franks S. Hypersecretion of androstenedione by isolated theca cells from polycystic ovaries. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1158-65.
17. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. Polycystic ovary syndrome as a form of ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *End Rev* 1995; 16:322-53.
18. Ehrmann DA, Rosenfield RL, Barnes RB, Brigell DF, Sheikh Z. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess. *N Engl Med* 1992; 327:157-62.
19. Ibañez L, Potau N, Virdis R y cols. Postpubertal outcome in girls diagnosed of premature-pubarche during childhood: increased frequency of functional ovarian hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76:1599-603.



20. Homburg R, Amsterdam A. Polysystic ovary syndrome-loss of the apoptotic mechanism in the ovarian follicles? *J Endocrinol Invest* 1998; 21:552-7.
21. Espinós JJ, Rodríguez-Espinosa J, Webb S, Calaf J. Concentraciones de insulina y andrógenos en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Clin Invest Gin Obst* 1998; 25:166-72.
22. Espinós JJ, Rodríguez-Espinosa J, Casamitjana R, Corcoy R, Webb S, Calaf J. Respuesta androgénica al hiperinsulinismo agudo inducido por glucosa en pacientes con síndrome de ovario poliquístico. *Clin Invest Gin Obst* 1998; 25:305-12.
23. Diamanti-Kandarakis E. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome. *Int J Obes* 2007; 31:S8-13.
24. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008; 22:261-74.
25. Espinós JJ, Calaf J. Hiperandrogenismo, hiperinsulinismo e insulinoresistencia en el síndrome de ovarios poliquísticos. En: Pellicer A, Simón C (eds). Cuadernos de medicina reproductiva. Madrid: Editorial Médica Panamericana 1995; pags29-48.
26. Espinós JJ. Aspectos metabólicos del síndrome de ovarios poliquísticos. *Endocrinología* 1995; 42:226-30.
27. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Luorno MJ. Role of inositolphosphoglycan mediators of insulin action in the polycystic ovary syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13 Suppl 5:1295-8.
28. Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou AG. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *Trends Mol Med*. 2006; 12:324-32.
29. Bremer AA, Miller WL. The serine phosphorylation hypothesis of polycystic ovary syndrome: a unifying mechanism for hyperandrogenemia and insulin resistance. *Fertil Steril* 2008; 89:1039-48.
30. Escobar-Morreale HF, San Millán JL. Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome. *Trends Endocrinol Metab* 2007; 18:266-72.
31. Diamanti-Kandarakis E. Role of obesity and adiposity in polycystic ovary syndrome. *Int J Obes (Lond)* 2007;31 Suppl 2:S8-13.
32. Xita N, Tsatsoulis A. Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91:1660-6.
33. Yen SS, Vela P, Rankin J. Inappropriate secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone in polycystic ovarian disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 1970; 30: 435-42.

OVARIO POLIQUÍSTICO

34. Homburg R, Armar NA, Eshel A, Adams J, Jacobs HS. Influence of serum luteinising hormone concentrations on ovulations, conception and early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *Br Med J.* 1988; 297: 1024-6.
35. Regan L, Owen EJ, Jacobs HS. Hypersecretion of luteinising hormone, infertility and miscarriage. *Lancet* 1990; 336: 1141-4.
36. Rosenfield R. Ovarian secretory abnormalities in PCOS. In: Azziz R, Nestler J, Dewailly D, editors. *Androgen excess disorders in women.* 1.^a ed., vol. 1. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p. 303-13.
37. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: Purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv.* 2004; 59: 141-53.
38. Balen AH, Michelmore K. What is polycystic ovary syndrome? Are national views important? *Hum Reprod.* 2002;17:2219-27
39. Balen AH, Conway GS, Kaltsas G, Techatrasak K, Manning PJ, West C, et al. Polycystic ovary syndrome: the spectrum of the disorder in 1741 patients. *Hum Reprod.* 1995; 10:2107-11.
40. Hardiman P, Pillay OS, Atiomo W. Polycystic ovary syndrome and endometrial carcinoma. *Lancet* 2003; 361:1810-2.
41. Dagogo-Jack S, Al-Ali N, Qurttom M. Augmentation of bone mineral density in hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82:2821-5.
42. Ferriman D, Gallwey J. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 21:1440-7.
43. Morán C, Tapia MC, Hernández E, Vázquez G, García Hernández E. Etiological review of hirsutism in 250 patients. *Arch Med Res.* 1994; 25:311-4.
44. Carmina E, Koyama T, Chang L, Stanczyk FZ, Lobo RA. Does ethnicity influence the prevalence of adrenal hyperandrogenism and insulin resistance in polycystic ovary syndrome? *Am. J Obstet Gynecol.* 1992; 167:1807-12.
45. Azziz R, Carmina E, Sawaya M. Idiopathic hirsutism. *Endocr Rev.* 2000; 21: 347-62.
46. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1989; 31:87-120.
47. Falsetti L, Gambera A, Andrico S, Sartori E. Acne and hirsutism in polycystic ovary syndrome: clinical, endocrine-metabolic and ultrasonographic differences. *Gynecol Endocrinol.* 2002; 16:275-84.



48. Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, Lapidus L, Oden A. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction. Evaluated from a risk factor model based on a prospective population study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1992; 71: 599-604.
49. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev.* 1997; 18: 774-800.
50. Mitchell GW, Rogers J. The influence of weight reduction on amenorrhea in obese women. *N Eng J Med.* 1953;249: 835-7
51. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willet WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *Am J Obstet Gynecol.* 1994; 171: 171-7.
52. Norman RJ, Noakes M, Wu R, Davies MJ, Moran L, Wang JX. Improving reproductive performance in overweight/ obese women with effective weight management. *Hum Reprod Up.* 2004; 10: 267-80.
53. Legro RS. Polycystic ovary syndrome and cardiovascular disease: a premature association? *Endocrine Rev* 24:302-312.2003
54. Christian RC, Dumesic DA, Behrenbeck T, Oberg AL, Sheedy II PF, Fitzpatrick LA. Prevalence and predictors of coronary artery calcification in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2562
55. Cibula D, Cífková R, Fanta M, Poledne R, Zivny J, Skibová J. Increased risk of non-insulin dependent diabetes mellitus arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of the polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2000; 15: 785-9.
56. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1223-36.
57. Laven JS, Imani B, Eijkemans MJ, Fauser BC, New approaches to PCOS and other forms of anovulation. *Obstet Gynecol Surv* 2002; 57:755–767
58. Hart R, Hickey M & Franks S. Definitions, prevalence and symptoms of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2004; 185: 671-83.
59. Balen A, Michelmore K. What is polycystic ovary syndrome? *Human Reproduction* 2002; 17:2219–2227.
60. Legro RS. Diagnostic criteria in polycystic ovary syndrome. *Semin Reprod Med.* 2003; 21:267-75
61. Van Santbrink EJ, Hop WC, Fauser BC. Classification of normogonadotropin infertility: polycystic ovaries diagnosed by ultrasound versus endocrine characteristics of PCOS. *Fertil Steril* 1997; 67:452–458.

OVARIO POLIQUÍSTICO

62. Souter I, Sanchez LA, Perez M, Bartolucci A, Azziz R. The prevalence of androgen excess among patients with minimal unwanted hair growth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191:1914-20.
63. Derksen J, Moolenaar AJ, Van Seters AP, Kock DF. Semiquantitative assessment of hirsutism in Dutch women. *Br J Dermatol.* 1993; 128: 259-63.
64. Knochenhauer ES, Hines G, Conway-Myers BA, Azziz R. Examination of the chin or lower abdomen only for the prediction of hirsutism. *Fertil Steril* 2000; 74:980-983.
65. World Health Organization Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation of obesity. Geneva: World Health Organization 1997
66. Conway GS. Polycystic ovary syndrome: clinical aspects. *Baill Clin Endocrinol Metab* 1996; 10: 263-280.
67. Fernandez-Real JM, Vayreda M, Casamitjana R, Saez M, Ricart W. Body mass index (BMI) and percent fat mass. A BMI > 27.5 kg/m² could be indicative of obesity in the Spanish population. *Med Clin* 2001; 117:681-4.
68. Balen AH. Expresión clínica en el síndrome de ovarios poliquísticos. *Cuad Med Reprod* 1998; 4:33-44.
69. Flier JS, Eastman RC, Minaker KL y cols. Acanthosis nigricans in obese women with hyperandrogenism. Characterization of an insulin resistant state distinct from type A and B syndromes. *Diabetes* 1985; 34:101.
70. Barbieri RL, Hornstein MD. Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988; 17:685.
71. Boots LR, Potter S, Potter HD; Azziz R. Measurement of total serum testosterone levels using commercially available kits: high degree of between-kit variability. *Fertil Steril* 1998; 69:286-292.
72. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR. Androgen excess in women: experience with over 1000 consecutive patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:453-62.
73. Rosner W. Errors in the measurement of plasma free testosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2014-2015.
74. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:3666-3672.
75. Ibáñez L, Potau N. Hiperandrogenismos ováricos peripuberales. *Cuad Med Reprod* 1996;2:11-22



76. Taylor AE, McCourt B, Martin K, Anderson EJ, Adams J, Schoebfeld D et al. Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2248–2256
77. Fauser BC, Pache TD, Lamberts SW, Hop WCJ, De Jong FH, Dahl KD. Serum bioactive and immunoreactive LH and FSH levels in women with cycle abnormalities, with or without PCOD. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73:811–817.
78. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 2003; 26:933–939.
79. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting Insulin Resistance in Polycystic Ovary Syndrome: Purposes and Pitfalls. *Obstetr Gynecol Surv* 2004; 59:141-154.
80. American Diabetic Association. Consensus Development Conference on Insulin Resistance. *Diabetes Care* 1998; 21:310–314.
81. Legro RS, Finegood D, Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2694-8.
82. Katz, SS, Nambi K, Mather AD, Baron DA, Follmann, Sullivan G et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans, *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:2402–2410.
83. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412–419.
84. Balen AH, Laven JS, Tan SL, Dewailly D. Ultrasound assessment of the polycystic ovary: international consensus definitions *Hum Reprod Update* 2003; 9:505-14.
85. Pache TD, Hop WC, Wladimiroff JW, Schipper J, Fauser BC. How to discriminate between normal and polycystic ovaries. *Radiol* 1992; 17:589–593.
86. Jonard S, Robert Y, Cortet C, Decanter C; Dewailly D. Ultrasound examination of polycystic ovaries: is it worth counting the follicles? *Hum Reprod* 2003; 18:598–603.
87. Adams J, Polson DW, Franks S. Prevalence of polycystic ovaries in women with anovulation and idiopathic hirsutism. *BMJ* 1986; 293:355-59.
88. Calaf J, Webb S. Regulación central de la función gonadal. En: *Fertilidad y Esterilidad Humanas*. Vanrell J, Calaf J, Balasch J, Viscasillas P (eds). Barcelona: Masson-Salvat Medicina, 1992; pag 11-23.
89. Bjoro T, Holmen J, Kruger O, Midthjell K, Hunstad K, Schreiner T, Sandnes L, Brochmann H. Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trøndelag (HUNT). *Eur J Endocrinol* 2000; 143:639–647

OVARIO POLIQUÍSTICO

90. Escobar-Morreale HF. Macroprolactinemia in women presenting with hyperandrogenic symptoms: Implications for the management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2004; 82:1697-9.
91. Corenblum B, Taylor PJ. The hyperprolactinemic polycystic ovary syndrome may not be a distinct entity. *Fertil Steril* 1982; 38:549-552.
92. Ashby CD. The laboratory evaluation of hirsutism. *AACC Endo* 1994; 12:235-8.
93. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasms: a populational study. *Gynecol Endocrinol* 1999; 13: 394-400.
94. New MI, Lorenze F, Lerner AJ y cols. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: hormonal reference data. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:320-6.
95. Azziz R, Hincapie LA, Knochenhauer ES, Dewailly D, Fox L, Boots LR. Screening for 21-hydroxylase deficient non-classic adrenal hyperplasia among hyperandrogenic women: a prospective study. *Fertil Steril* 1999; 72: 915-925.
96. Rodríguez-Espinosa J, Calaf J. Estrategia para el escrutinio de formas no clásicas de hiperplasia suprarrenal congénita por deficiencia de P450c21 en mujeres hiperandrogénicas. *Med Clin* 1994; 103:645-51.
97. Ibañez L, Potau N, Zampolli M, Prat N, Gussinyé M y cols. Source localization of androgen excess in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79:1778-84.
98. Rodríguez-Espinosa J. Hiperandrogenismo. Diagnóstico bioquímico. *Cuad Med Reprod* 1996;2:99-116.
99. Cussons AJ, Stuckey BG, Walsh JP, Burke V, Norman RJ. Polycystic ovarian syndrome: marked differences between endocrinologists and gynaecologists in diagnosis and management. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62:289-95.
100. Fraser IS, Kovacs G. Current recommendations for the diagnostic evaluation and follow-up of patients presenting with symptomatic polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2004; 18: 813-23.
101. Dueñas JL, Cano A, Castelo-Branco C, Espinós JJ, Marín JM y cols. Síndromes hiperandrogénicos. *Documentos de Consenso SEGO* 1998, Pág. 107-143.
102. Chang RJ. A practical approach to the diagnosis of polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191:713-7.
103. Homburg R. What is polycystic ovarian syndrome? A proposal for a consensus on the definition and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Hum Reprod*. 2002; 17:2495-9.



104. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD, Abdulwahid N, Tucker M et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone, *Lancet* 1985; 2:1375–1379.
105. Azziz R. Androgen excess is the key element in polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* 2003; 80:252-4.
106. Paulson RJ. The insulin resistant subphenotype of polycystic ovary syndrome: clinical parameters and pathogenesis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1654-60.
107. Balkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 1999; 16: 442-3.
108. Executive summary of the third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
109. Grundy SM, Brewer B Jr, Cleeman JI y cols. Definition of metabolic syndrome. *Circulation* 2004; 109:433-8. (2004 guidelines at www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/atglance.pdf). Accessed March 2007.
110. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. 2006. (http://www.idf.org/webdata/docs/MetS_def_update2006.pdf) Accessed March 2007.
111. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH y cols. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9:237-52.
112. *Diabetes Atlas*, third edition. International Diabetes Federation 2006, Brussels.
113. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR y cols. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute scientific statement. *Circulation* 2005; 112:2735-52. (<http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/112/17/2735>) Accessed March 2007.
114. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38:1165-1174.
115. Tolino A, Gambardella V, Caccavale C, D'Ettore A, Giannotti F, D'Anto V, et al. Evaluation of ovarian functionality after dietary treatment in obese women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 119:87-93.
116. Guzick DS, Wing R, Smith D, Berga SL, Winters SJ. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women. *Fertil Steril.* 1994; 61:598-604.
117. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2008;23(3):462-77.

OVARIO POLIQUÍSTICO

118. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, et al. Dietary composition in restoring reproductive and Metab. 2003; 88: 812-9.
119. Sahin Y, Kelestimur F. Medical treatment regimens of hirsutism. *Reprod Biomed Online*. 2004;8(5):538-46.
120. Wiebe RH, Morris CV. Effect of an oral contraceptive on adrenal and ovarian androgenic steroids. *Obstet Gynecol*. 1984; 63(1):12-4.
121. I, Banez L, Potau N, Ferrer A, Rodriguez-Hierro F, Marcos MV, De Zegher F. Anovulation in eumenorrheic, non-obese adolescent girls born small for gestational age: insulin sensitization induces ovulation, increases lean body mass, and reduces abdominal fat excess, dyslipidemia and subclinical hyperandrogenism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 5702-5.
122. Guido M, Romualdi D, Giuliani M, Suriano R, Selvaggi L, Apa R, et al. Drospirenone for the treatment of hirsute women with polycystic ovary syndrome: a clinical, endocrinological, metabolic pilot study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:2817-23.
123. Kelestimur F, Everest H, Unluhizarci K, Bayram F, Sahin Y. A comparison between spironolactone and spironolactone plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150:351-4.
124. Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson R. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(4)
125. Brown J, Farquhar C, Lee O, Toomath R, Jepson RG. Spironolactone versus placebo or in combination with steroids for hirsutism and/or acne. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD000194
126. Girard J, Baumann JB, Buhler U, Zuppinger K, Haas HG, Staub JJ, et al. Cyproterone acetate and ACTH adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978; 47:581-6.
127. Van der Spuy ZM, Le Roux PA. Cyproterone acetate for hirsutism. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003. p. 4.
128. Fruzzetti F, Bersi C, Parrini D, Ricci C, Genazzani AR. Treatment of hirsutism: comparisons between different antiandrogens with central and peripheral effects. *Fertil Steril*. 1999; 71:445-51.
129. Bayram F, Muderris I, Guven M, Ozcelik B, Kelestimur F. Low-dose (2.5 mg/day) finasteride treatment in hirsutism. *Gynecol Endocrinol*. 2003;17:419-22
130. Wong IL, Morris RS, Chang L, Spahn MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A prospective randomized-trial comparing finasteride to spironolactone in the treatment of hirsute women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80:233-8.



131. Marugo M, Bernasconi D, Meozzi M, Del Monte P, Zino V, Primarolo P, et al. The use of flutamide in the management of hirsutism. *J Endocrinol Invest.* 1994; 17: 195-9.
132. Falsetti L, Gambera A. Comparison of finasteride and flutamide in the treatment of idiopathic hirsutism. *Fertil Steril.* 1999;72:41-6.
133. Venturoli S, Paradisi R, Bagnoli A, Colombo FM, Ravaioli B, Vianello F, et al. Low-dose flutamide (125 mg/day) as maintenance therapy in the treatment of hirsutism. *Horm Res.* 2001; 56:25-31.
134. Kelestimur F. Diane 35 and spironolactone combination in the treatment of hirsutism. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2001 May;54:699-700.
135. Sahin Y, Dilber S, Kelestimur F. Comparison of Diane 35 and Diane 35 plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 2001;75:496-500.
136. Taner C, Inal M, Basogul A. Comparison of the clinical efficacy and safety of flutamide versus flutamide plus an oral contraceptive in the treatment of hirsutism. *Gynecologic and Obstetrics Investigation.* 2002; 54:105-8.
137. Unluhizarci KK, Everest H, Bayram F, Kelestimur F. Comparison of spironolactone and spironolactone plus finasteride in the treatment of hirsutism. *Fertil Steril.* 2002; 78:1331-3.
138. Checa MA, Requena A, Salvador C, Tur R, Callejo J, Espinos JJ, et al. Insulinsensitizing agents: use in pregnancy and as therapy in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update.* 2005.
139. Carr BR, Breslau NA, Givens C, Byrd W, Barnett-Hamm C, Marshburn PB. Oral contraceptive pills, gonadotropin-releasing hormone agonists, or use in combination for treatment of hirsutism: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:1169-78.
140. Heiner JS, Greendale GA, Kawakami AK, Lapolt PS, Fisher M, Young D, et al. Comparison of a gonadotropin-releasing hormone agonist and a low dose oral contraceptive given alone or together in the treatment of hirsutism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3412-8.
141. Siew SH. Unwanted body hair and its removal: a review. *Dermatol Surg.* 1999; 25:431-9.
142. Wagner RF. Physical methods for the management of hirsutism. *Cutis.* 1990; 45:199-202.
143. Blume-Peytavi U, Hahn S. Medical treatment of hirsutism. *Dermatol Ther.* 2008 Sep-Oct; 21(5):329-39.
144. Barman Balfour JA, McCellan K. Topical eflornithine. *Am J Clin Dermatol.* 2001; 2:197-201.
145. Richards RN, Meharg GA. Electrolysis: observations from 13 years and 140,000 hours of experience. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33: 662-6.

OVARIO POLIQUÍSTICO

146. Goldberg DJ. Laser cooling. *J Cutan Laser Ther.* 2001; 3:28-9.
147. Lask G, Elman M, Slatkine M, Waldman A, Rozenberg Z. Laser-assisted hair removal by selective photothermolysis. *Dermatol Surg.* 1997;23: 737-9.
148. Swiglo BA, Cosma M, Flynn DN, Kurtz DM, Labella ML, Mullan RJ, Erwin PJ, Montori VM. Clinical review: Antiandrogens for the treatment of hirsutism: a systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr; 93(4):1153-60.
149. Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, Ibanez L, Lobo RA, Rosenfield RL, Shapiro J, Montori VM, Swiglo BA. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr; 93(4):1105-20.
150. Mulders AG, Eijkemans MJ, Imani B, Fauser BC. Prediction of chances for success or complications in gonadotrophin ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility. *Reprod.Biomed.Online* 2003 Sep; 7(2):170-178.
151. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anyaoku V, Reed MJ, et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin.Endocrinol.(Oxf)* 1992 Jan;36(1):105-111.
152. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum.Reprod.* 2008 Mar; 23(3):462-477.
153. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003 Oct 25; 327(7421):951-953.
154. Kashyap S, Wells GA, Rosenwaks Z. Insulin-sensitizing agents as primary therapy for patients with polycystic ovarian syndrome. *Hum.Reprod.* 2004 Nov;19(11):2474-2483.
155. Moll E, van der Veen F, van Wely M. The role of metformin in polycystic ovary syndrome: a systematic review. *Hum.Reprod.Update* 2007 Nov-Dec; 13(6):527-537.
156. Creanga AA, Bradley HM, McCormick C, Witkop CT. Use of metformin in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis. *Obstet.Gynecol.* 2008 Apr; 111(4):959-968.
157. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Use of insulin-sensitizing agents in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertil.Steril.* 2008 Nov;90(5 Suppl):S69-73.
158. Homburg R. The management of infertility associated with polycystic ovary syndrome. *Reprod.Biol.Endocrinol.* 2003 Nov 14;1:109.
159. Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, Habbema JD, Fauser BC. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum.Reprod.* 2003 Nov; 18(11):2357-2362.



160. Imani B, Eijkemans MJ, te Velde ER, Habbema JD, Fauser BC. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligoamenorrhoeic infertility. *J.Clin.Endocrinol.Metab.* 1998 Jul;83(7):2361-2365.
161. Agarwal SK, Buyalos RP. Corpus luteum function and pregnancy rates with clomiphene citrate therapy: comparison of human chorionic gonadotrophin-induced versus spontaneous ovulation. *Hum.Reprod.* 1995 Feb; 10(2):328-331.
162. Nasser S, Ledger WL. Clomiphene citrate in the twenty-first century. *Hum.Fertil. (Camb)* 2001; 4(3):145-151.
163. Mitwally MF, Casper RF. Use of an aromatase inhibitor for induction of ovulation in patients with an inadequate response to clomiphene citrate. *Fertil.Steril.* 2001 Feb; 75(2):305-309.
164. Requena A, Herrero J, Landeras J, Navarro E, Neyro JL, Salvador C, et al. Use of letrozole in assisted reproduction: a systematic review and meta-analysis. *Hum.Reprod.Update* 2008 Nov-Dec; 14(6):571-582.
165. Van Santbrink EJ, Fauser BC. Urinary follicle-stimulating hormone for normogonadotropic clomiphene-resistant anovulatory infertility: prospective, randomized comparison between low dose step-up and step-down dose regimens. *J.Clin. Endocrinol.Metab.* 1997 Nov;82(11):3597-3602.
166. Christin-Maitre S, Hugues JN, Recombinant FSH Study Group. A comparative randomized multicentric study comparing the step-up versus step-down protocol in polycystic ovary syndrome. *Hum.Reprod.* 2003 Aug;18(8):1626-1631.
167. Hugues JN, Cedrin-Durnerin I, Avril C, Bulwa S, Herve F, Uzan M. Sequential step-up and step-down dose regimen: an alternative method for ovulation induction with follicle-stimulating hormone in polycystic ovarian syndrome. *Hum.Reprod.* 1996 Dec; 11(12):2581-2584.
168. Tur R, Barri PN, Coroleu B, Buxaderas R, Martinez F, Balasch J. Risk factors for high-order multiple implantation after ovarian stimulation with gonadotrophins: evidence from a large series of 1878 consecutive pregnancies in a single centre. *Hum.Reprod.* 2001 Oct; 16(10):2124-2129.
169. Homburg R, Howles CM. Low-dose FSH therapy for anovulatory infertility associated with polycystic ovary syndrome: rationale, results, reflections and refinements. *Hum.Reprod.Update* 1999 Sep-Oct;5 (5):493-499.
170. Gorry A, White DM, Franks S. Infertility in polycystic ovary syndrome: focus on low-dose gonadotropin treatment. *Endocrine* 2006 Aug; 30(1):27-33.
171. Van Santbrink EJ, Hohmann FP, Eijkemans MJ, Laven JS, Fauser BC. Does metformin modify ovarian responsiveness during exogenous FSH ovulation induction in normogonadotropic anovulation? A placebo-controlled double-blind assessment. *Eur.J.Endocrinol.* 2005 Apr;152(4):611-617.

OVARIO POLIQUÍSTICO

172. Imani B, Eijkemans MJ, Faessen GH, Bouchard P, Giudice LC, Fauser BC. Prediction of the individual follicle-stimulating hormone threshold for gonadotropin induction of ovulation in normogonadotropic anovulatory infertility: an approach to increase safety and efficiency. *Fertil.Steril.* 2002 Jan; 77(1):83-90.
173. Bayram N, van Wely M, van Der Veen F. Recombinant FSH versus urinary gonadotrophins or recombinant FSH for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2001;(2)(2):CD002121.
174. Platteau P, Andersen AN, Balen A, Devroey P, Sorensen P, Helmggaard L, et al. Similar ovulation rates, but different follicular development with highly purified menotrophin compared with recombinant FSH in WHO Group II anovulatory infertility: a randomized controlled study. *Hum.Reprod.* 2006 Jul;21(7):1798-1804.
175. Homburg R, Eshel A, Kilborn J, Adams J, Jacobs HS. Combined luteinizing hormone releasing hormone analogue and exogenous gonadotrophins for the treatment of infertility associated with polycystic ovaries. *Hum.Reprod.* 1990 Jan;5(1):32-35.
176. Elkind-Hirsch KE, Webster BW, Brown CP, Vernon MW. Concurrent ganirelix and follitropin beta therapy is an effective and safe regimen for ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil.Steril.* 2003 Mar;79(3):603-607.
177. Hugues JN, Soussis J, Calderon I, Balasch J, Anderson RA, Romeu A, et al. Does the addition of recombinant LH in WHO group II anovulatory women over-responding to FSH treatment reduce the number of developing follicles? A dose-finding study. *Hum.Reprod.* 2005 Mar;20(3):629-635.
178. Heijnen EM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Laven JS, Macklon NS, Fauser BC. A meta-analysis of outcomes of conventional IVF in women with polycystic ovary syndrome. *Hum.Reprod.Update* 2006 Jan-Feb;12(1):13-21.
179. Tummon I, Gavrilova-Jordan L, Allemand MC, Session D. Polycystic ovaries and ovarian hyperstimulation syndrome: a systematic review*. *Acta Obstet.Gynecol.Scand.* 2005 Jul;84(7):611-616.
180. Griesinger G, Diedrich K, Tarlatzis BC, Kolibianakis EM. GnRH-antagonists in ovarian stimulation for IVF in patients with poor response to gonadotrophins, polycystic ovary syndrome, and risk of ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Reprod.Biomed.Online* 2006 Nov;13(5):628-638.
181. Lainas TG, Petsas GK, Zorzovilis IZ, Iliadis GS, Lainas GT, Cazlaris HE, et al. Initiation of GnRH antagonist on Day 1 of stimulation as compared to the long agonist protocol in PCOS patients. A randomized controlled trial: effect on hormonal levels and follicular development. *Hum.Reprod.* 2007 Jun; 22(6):1540-1546.



182. Kolibianakis EM, Papanikolaou EG, Tournaye H, Camus M, Van Steirteghem AC, Devroey P. Triggering final oocyte maturation using different doses of human chorionic gonadotropin: a randomized pilot study in patients with polycystic ovary syndrome treated with gonadotropin-releasing hormone antagonists and recombinant follicle-stimulating hormone. *Fertil.Steril.* 2007 Nov;88(5):1382-1388.
183. Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B. Use of a single bolus of GnRH agonist triptorelin to trigger ovulation after GnRH antagonist ganirelix treatment in women undergoing ovarian stimulation for assisted reproduction, with special reference to the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome: preliminary report: short communication. *Hum.Reprod.* 2000 Sep;15(9):1965-1968.
184. Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Benadiva C, Maier D, Nulsen J. The effect of luteal phase vaginal estradiol supplementation on the success of in vitro fertilization treatment: a prospective randomized study. *Fertil.Steril.* 2008 Mar; 89(3):554-561.
185. Tur R, Martinez F, Arroyo G, Carreras O, Belil I, Coroleu B, et al. Estado actual de la maduración in vitro (MIV). *Rev. Iberoamer. Fertil.* 2007;24: 113-122.
186. Tang T, Glanville J, Orsi N, Barth JH, Balen AH. The use of metformin for women with PCOS undergoing IVF treatment. *Hum.Reprod.* 2006 Jun; 21(6):1416-1425.
187. Amer SA, Li TC, Metwally M, Emarh M, Ledger WL. Randomized controlled trial comparing laparoscopic ovarian diathermy with clomiphene citrate as a first-line method of ovulation induction in women with polycystic ovary syndrome. *Hum.Reprod.* 2009 Jan;24 (1):219-225.
188. Farquhar C, Vandekerckhove P, Lilford R. Laparoscopic "drilling" by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst.Rev.* 2001; (4) (4):CD001122.





DIAGNÓSTICO PRENATAL

Coordinador:

Joaquín Díaz Recaséns

*Presidente de la Sección de Ecografía (SESEGO)
Prof. de la Universidad Autónoma de Madrid y
Jefe de Sección de la Fundación Jiménez Díaz, Madrid.*

Miembros:

Joaquín Montalvo Montes
*Jefe de Sección de la Unidad de
Diagnóstico Prenatal del Hospital Clínico
San Carlos U.C., Madrid.*

Juan Trecet Martínez-Illarduya
*Jefe de la Unidad de Ecografía y
Diagnóstico Prenatal del Hospital de
Donostia, San Sebastián - Guipuzcoa*

Alberto Galindo Izquierdo
*Profesor Asociado de la UCM.
Jefe de Sección de Medicina Fetal.
Servicio de Ginecología y Obstetricia del
Hospital Universitario 12 de Octubre,
Madrid.*

Ignacio Herraiz García
*Médico Adjunto de la Sección de Medicina
Fetal. Servicio de Ginecología y Obstetricia
del Hospital Universitario 12 de Octubre,
Madrid.*

Juan Carlos Santiago Blázquez
*Médico del Servicio de Ginecología y
Obstetricia del Hospital USP de Marbella,
Málaga.*

Domingo Ramos - Corpas
*Médico Especialista en Ginecología
Centro Ginecopren.*

DIAGNÓSTICO PRENATAL

ÍNDICE

Resumen Consensuado	137
Introducción	138
Propuesta de Cribado de Cromosomopatías de la SESEGO	156
Cribado del Segundo Trimestre	173
Procedimientos Diagnósticos Invasivos	191
Terapia Fetal	220



RESUMEN CONSENSUADO

- A) **Diagnostico Prenatal:** El conjunto de técnicas encaminadas a la detección de defectos congénitos, es decir todas las enfermedades presentes en el nacimiento.
- B) **Etología:**
- Aneuploidías.
 - Enfermedades Monogénicas o Mendelianas.
 - Malformaciones morfológicas o Poligénicas.
 - Anomalías adquiridas prenatalmente.
- C) **Cribado de Aneuploidías:**
- 1er Trimestre: Trata de establecer el riesgo de aneuploidía, para estimar la conveniencia de realizar cariotipo fetal. Cribado combinado entre las 10^a a 14^a sem.:
 - Edad Materna.
 - Translucencia nucal.
 - β HcG libre.
 - PAPP-A
 - Otros Marcadores Complementarios: Hueso Nasal, Flujo del Ductus, Angulo facial, Regurgitación Tricuspidéa
 - 2º Trimestre: Aconsejable cuando no se haya podido realizar el anterior:
 - β HcG y α FP
 - Otros: Estriol, Inhibina.
 - Ecográficos: Hiperrefringencia intracardiaca, ectasia piélica, etc.
- D) **Cribado de Malformaciones:** Debe realizarse sistemáticamente entre las semanas 14^a-22^a de amenorrea, mediante ecografía.
- E) **Cariotipo Fetal:** Es el método diagnóstico de Aneuploidías en células de origen fetal (Amniocitos, sangre o vellosidades coriales). Exige una prueba invasiva:
- La Biopsia corial es preferible hasta la 14^a semana de amenorrea.
 - La amniocentesis presenta ventajas en el segundo trimestre.
 - El riesgo de pérdida fetal añadido por la práctica de estas técnicas parece ser inferior al 1% en manos experimentadas.
- Por ello estimamos que una prueba invasiva fetal está médicamente indicada, cuando el riesgo de aneuploidía fetal sea superior al 1:100 y debe ser evitada cuando el riesgo de enfermedad fetal sea inferior a 1:1000. El riesgo de aneuploidía en la población general es alrededor de 1:270.
- Sin embargo, se debe tener en cuenta que comparamos el riesgo de muerte fetal con el riesgo de padecer un defecto congénito. Por ello al indicar estas pruebas se deben valorar otros factores de índole humana y personal del paciente, que el médico debe tener en cuenta, tras exponer y explicar estos riesgos.
- F) **Terapéutica Fetal Prenatal:** Se ha comunicado cierta eficacia en derrames, gemelos monocigóticos, transfusiones fetales, hernias diafragmáticas y uropatías obstructivas. Debido a la alta especialización, riesgos y pobres resultados se recomienda realizarlas en centros acreditados por la mayor experiencia.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

INTRODUCCIÓN

Joaquín Díaz Recaséns

El médico es consultado a menudo, sobre la posibilidad de dar a luz un hijo afecto de una enfermedad congénita y las posibilidades que la medicina puede ofrecer para evitarlo. Los avances de los últimos 40 años en genética y la ecografía han permitido adentrarnos en el conocimiento de la fisiología, patología y comportamiento fetal.

Aproximadamente el 6% de los recién nacidos presentan al nacer algún tipo de enfermedad congénita. De ellas el 2,5 % pueden considerarse anomalías “mayores” y hay que tener en cuenta que estas cifras se doblan al año de vida, cuando sus efectos se ponen de manifiesto. Estos defectos congénitos condicionan el 20% de las muertes perinatales, el 15% de las neonatales y el 10% de las infantiles y su importancia social se pone de manifiesto cuando calculamos que en España nacen al año unos 400.000 niños(2005, 465.616 nacidos) de los cuales 25.000 sufren taras congénitas y la mitad aproximadamente van a vivir arrastrando algún grado de subnormalidad (I,II).

DEFINICIONES:

Diagnóstico Prenatal: Acciones diagnósticas encaminadas a descubrir un defecto congénito antes del parto.

Defecto Congénito: Anomalía del desarrollo, funcional, estructural, o molecular presente al nacer.

Malformación: Anomalía morfológica o estructural de un órgano o sistema, resultante de un desarrollo intrínsecamente anormal. Pueden ser producidas por factores genéticos, ambientales o por una combinación de ambos. En las dos primeras semanas posconcepción, los agentes teratógenos suelen producir abortos, mientras que las agresiones embrionarias que ocurren entre la 3ª y 8ª semanas posconcepción, pueden ocasionar lesiones compatibles con la vida. Las malformaciones producidas en la organogénesis precoz suelen ser más complejas y múltiples. Las tardías son más frecuentemente aisladas. Entre las más frecuentes constan las cardiopatías (7 %), los defectos del tubo neural (3,6 %) y el paladar hendido (1,2 %).

Disrupción: Efecto de fuerzas destructivas sobre una estructura en desarrollo. Ej.: Hipoplasia de extremidades distales por embolismo. Suelen afectar a un área del organismo. Para una determinada anomalía la causa suele ser única y tener una amplia variabilidad clínica. Ocurren en el 1-2 % de los R.N. y su recurrencia es prácticamente nula.

Deformación: Alteraciones de la forma, posición o estructura de una parte del organismo, secuela de fuerzas mecánicas anormales sobre una parte previamente desarrollada. Ej. : Asimetría facial, pie equino-varo (6,2 %), luxación congénita de cadera (3,2 %), facies de Potter. Suelen afectar a un área del organismo. Para una determinada anomalía la causa suele ser única y tener escasa variabilidad clínica. Ocurren en el 1-2 % de los R.N. y su recurrencia es menor que la de las malformaciones.



Displasia: Alteraciones de la función u organización de las células de un mismo tejido.

Ej.: Osteogénesis imperfecta, colagenosis...

Secuencia Polimalformativa: Cuando una anomalía primaria determina defectos adicionales.

Ej.: Síndrome de Potter en el que la agenesia renal determina oligoamnios, facies de Potter e hipoplasia pulmonar.

Síndrome Polimalformativo: (Sind.) Patrón reconocible de múltiples defectos, anatómica y embriológicamente independientes. Sus causas pueden ser cromosómicas (S. Down), teratógenos (S. Alcohólico fetal) o enfermedades monogénicas.

Asociación: Patrón reconocible de múltiples defectos que aparecen juntos con mayor frecuencia que la determinada por el azar, en las que se desconocen la causa inicial y las anomalías no son efectos de una secuencia. Ej.: Asociaciones de CHARGE, MURCS ó VATER (Vertebral, Anal, Traqueo-esofágica, Radial y Renal).

Aneuploidía: Anomalía numérica o estructural de los cromosomas diagnosticable mediante técnicas citogenéticas. (Numéricas, translocaciones en desequilibrio, mosaicismos).

Enf. Monogénica o Mendeliana: Las ocasionadas por la mutación de un único gen. Se heredan siguiendo las leyes de Mendel y pueden ser Autosómicas dominantes (AD) y recesivas (AR) y ligadas al cromosoma X (RligX). No se objetivan en el cariotipo convencional, sino que requieren técnicas de estudio génico del ADN.

Homocigosis: Cuando la información genética está alterada en ambas copias (alelo materno y paterno).

Heterocigosis: Cuando la información genética está alterada en una sola copia (Alelo).

ETIOLOGÍA Y FRECUENCIA DE LAS ENFERMEDADES CONGÉNITAS

Clasificación etiológica de los defectos congénitos:

1) Anomalías cromosómicas: En las que es posible demostrar una anomalía cromosómica mediante técnicas citogenéticas. El número de cromosomas de nuestra especie es 46, 22 pares autosómicos y un par sexual (XX/XY). Afecta a uno de cada 150 nacidos. Constituyen el 10% de todas las anomalías congénitas. En el nacimiento, aproximadamente la mitad de los casos se deben al síndrome de Down. La fórmula cromosómica se expresa por el número total de cromosomas (46, 45, 47) seguidos de una coma y la fórmula sexual (XX,XY,X,XXY) las letras "p" y "q" corresponden a los brazos cortos (petit) y largos de los cromosomas implicados. (Ej: 47,XX+21 Hembra con sínd. de Down; 46,XY,t (3;11) (p14;p13) Varón con translocación entre los brazos cortos de los cromosomas 3 y 11.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

1. Numéricas: (90% de las aneuploidias). Cuando se altera el número total de cromosomas celulares. (Monosomías, trisomías, poliploidías, etc.). Las más frecuentes son las Trisomía 21 (S.Down), Trisomía 18 (S.Edwards), Trisomía 13 (S.Patau), Monosomía X (45,X; S. Turner), Triploidías sexuales (47XXY; S.Klinefelter) y Triploidías (69,XXY).
2. Estructurales: Cuando se mantiene un número euploide de cromosomas que pueden dar lugar a un exceso o defecto de material genético.
 - Translocaciones: Cuando ha existido transferencia de ADN entre cromosomas. Pueden ser equilibradas cuando se han organizado sin pérdida ni adición de material genético. Los portadores de translocaciones pueden producir gametos en desequilibrio (aploides) y descendencia anormal. Se denominan recíprocas cuando el material intercambiado es distal al punto de ruptura y Robertsonianas o céntricas cuando el fragmento se une al extremo de otro cromosoma.
 - Deleciones, duplicaciones e inversiones: Son alteraciones caracterizadas por tener exceso, defecto o reordenando el material genético de los cromosomas. Los descendientes de padres portadores de anomalías equilibradas, pueden heredar el cromosoma sano o el homólogo afecto con un 50% de probabilidad.
 - Microdeleciones: Son pérdidas de pequeño material genético no detectable con el microscopio óptico. Se pueden demostrar mediante FISH. Se refieren a las mutaciones que afectan a varios genes contiguos, cuyas manifestaciones clínicas son muy variables dependiendo de la cantidad de DNA involucrado. El síndrome de Miller-Dieker (Lisencefalia con del(17)(p13)), Síndrome de Williams (7q11.23), S. De Prader Willi (15q 11.2q11.3), S. Angelman (15q11.2), S. Di George(22q11,2) o el de Shprintzen (Cardiopatía por del (22q11)).

II) Anomalías monogénicas: Producidas por alteraciones en la estructura de un gen. Se heredan según las leyes de Mendel.

1. Autosómicas Dominantes(AD): Se manifiestan fenotípicamente aunque se hereden en heterocigosis. Por ejemplo, la Enfermedad de Huntington.
2. Autosómicas Recesivas (AR): Para su expresión fenotípica, requieren la homocigosis. Ambos progenitores deben ser portadores y su descendencia tiene una probabilidad del 25% de ser afectados, otro 25% de ser sanos y un 50% de ser portadores sanos. Se incluyen aquí la mayoría de los trastornos metabólicos debidos a deficiencias enzimáticas, como la galactosemia, mucoviscidosis, síndrome adrenogenital, fibrosis quística, etc.



3. Recesivas ligadas al cromosoma X (RligX): Por ejemplo, la Hemofilia, Enf. de Duchenne, D. M. de Becker, Retinitis pigmentaria, Agammaglobulinemia congénita, Enf. Christmas, Enf. Lowe, Granulomatosis Crónica, etc.

III) Anomalías poligénicas y multifactoriales: Atribuidas a alteraciones de varios genes e incluso a su interacción con algunos factores ambientales. La mayor parte de las anomalías congénitas estructurales o malformaciones, tienen un origen multifactorial. Ej. : mielomeningocele, las cardiopatías congénitas, o fisura labio palatina.

IV) Anomalías Adquiridas prenatalmente:

1. Anomalías congénitas de origen infeccioso: Rubéola, Herpes virus, Toxoplasmosis, Listeriosis, Sífilis, HIV, Hepatitis.
2. Anomalías congénitas por agentes químicos: tóxico-medicamentosos.
3. Anomalías congénitas por agentes físicos: Radiaciones Ionizantes.
4. Anomalías congénitas por agentes biológicos: Inmunización Rh, Diabetes.

ETIOLOGÍA Y FRECUENCIA DE LA ENFERMEDADES CONGÉNITAS EN R. N. VIVOS

Cromosómica (Aneuploidías):	1: 200	(0.6 %)
Génica (Monogénica o Mendeliana):	1: 100	(1 %)
Poligénica (Multifactorial):	2-3: 100	(2-3 %)
Desconocida (Adquiridas prenatalmente):	1-4: 100	(1-4 %)

DIAGNÓSTICO PRENATAL

ENFERMEDADES MONOGENÉTICAS MAS COMUNES DIAGNOSTICABLES POR DNA

Herencia Autosómica Dominante:

Displasias Oseas: Acondroplasia	Micropoliqutosis Renal del Adulto
Cáncer de Mama Familiar	Poliposis Familiar de Colon
Hipercolesterolemia Familiar	Neuropatía Hereditaria Familiar
Enf. de Von Hippel-Lindau	Corea de Huntington
Sindrome de Marfan	Neoplasia Multiple Endocrina
Distrofia Miotonica	Neurofibromatosis
Marfan	Esclerosis Tuberosa

Herencia Autosómica Recesiva:

Deficit de Alfa-Antitripsina	Tay-Sachs
Hiperplasia Adrenal Congenita	Fibrosis Quistica
Ataxia de Friedrich	Talasemia
Atrofia Muscular Espinal	Anemia de Células Falciformes
Galactosemia	Enfermedad de Gaucher
Fiebre Mediterranea	

Ligadas al cromosoma X:

Hemofilia A y B	Distrofia Muscular de Becker
Fragilidad del X	Retinosis Pigmentaria
Agammaglobulinemia	Enf. Christmas
Enf. Lowe	Granulomatosis Crónica
Lesch-Nyhan	Fenilcetonuria
Distrofia Muscular de Duchenne	Enfermedad de Norrie



Enfermedades susceptibles de Diagnóstico Preimplantacional

Atrofia Muscular Espinal	Distrofia miotónica
Fibrosis Quística	Esclerosis Tuberosa
Talasemia beta	Neurofibromatosis
Sordera no sindrómica	Neuropatía de Charcot-Marie-Tooth
Deficiencia de LCHAD	Poliposis adenomatosa familiar
Linfocitosis hemofagocítica	Osteogénesis Imperfecta
Poliquistosis renal autosómica	Porfiria aguda Intermitente
Ataxia de Friedrich	Síndrome X - Frágil
Anemia falciforme	Distrofia Muscular de Duchenne y Becker
Deficit de 21-hidroxilasa	Hemofilia A
Incompatibilidad Rh	¿BCR I?
Enf. Gaucher	Enf. Huntington
Síndrome de Marfán	

Defectos monogénicos comunes

Locus genético

Dominantes

Acondroplasia 4p 16.3

Recesivas

Alfa-1- Antitripsina

Ligadas al X

Distrofia Muscular de Becker

Distrofia Muscular de Duchenne

Fragilidad del X Xq 23.3

Hemofilias A y B

DIAGNÓSTICO PRENATAL

ASESORAMIENTO GENÉTICO

Conducta ante el hallazgo de una malformación estructural: A menudo se nos consulta ante el hallazgo ecográfico o neonatal de una malformación y debemos seguir una metodología diagnóstica que nos permita establecer su diagnóstico, para deducir el pronóstico actual y la posibilidad de que el defecto se repita en una gestación ulterior (Riesgo de recurrencia).

- **Definir el defecto:** Se trata de determinar si la anomalía corresponde a un patrón reconocido de dismorfogénesis.
- Tratar de **determinar la causa** : Ambiental o Genética. Para ello es útil detectar:
 - Momento ontogenético en que se produjo.
 - Lesión única o Múltiple.
 - Patrón hereditario.
 - Antecedentes Teratógenos .
 - Métodos diagnóstico auxiliares, genético, de imagen, clínicos y funcionales.
- **Diagnóstico** de certeza.
- Estimar el **pronóstico y riesgo de recurrencia**.

Momento del desarrollo en que se produjo la malformación:El conocimiento detallado del desarrollo embrionario puede informar sobre el momento de la gestación en que se produjo el defecto congénito, de tal forma que las lesiones muy precoces suelen ser letales y extensas, y las más tardías puede ser compatibles con la supervivencia del embrión y localizadas.

Es importante discernir entre **Malformacion, Deformación, Displasia y Disrupción:**

	Malformación	Deformación	Disrupción	Displasia
Momento	Según órgano	Tardía	Variable	Precoz
Afectación regional	Órgano	Región	Área	Tejido
Afectación Perinatal	+	-	+	+
Variabilidad Clínica	Moderada	Poca	Extrema	Media
Multicausal	Muy frecuente	Poca	Poca	No
Corrección espontánea	No	Frecuente	No	No



Malformación única o múltiple: Las anomalías únicas obedecen a causas ambientales más a menudo que las múltiples.

El hallazgo de distintas lesiones en el mismo individuo, debe inducirnos a decidir si se trata de una secuencia, un síndrome o una asociación.

Anomalías únicas frecuentes	Prevalencia en UK
Deformaciones	
Luxación congénita de cadera	3,2
Pie zambo	6,2
Malformaciones	
Labio leporino	1,2
Cardiopatías	6,9
Estenosis pilórica	3-4
Defectos del tubo neural	3,6

Historia familiar

Ante una lesión congénita debemos analizar al probando, pero también a sus antecesores y sucesores, ya que a menudo el árbol genológico nos proporciona una información esencial sobre la naturaleza de los defectos congénitos. Actualmente se recogen 1812 enfermedades monogénicas (III), que se transmiten según las leyes de Mendel.

- Patrón hereditario autosómico Dominante: Se transmite de una generación a la siguiente, afectando por igual a varones y hembras (50%).
- Patrón hereditario autosómico Recesivo: Afecta a varios individuos de la misma generación y camada (25%), de ambos sexos.
- Herencia recesiva ligada al X: Suele afectar casi exclusivamente a varones, transmitido a través de las hembras. Los varones afectados no pueden transmitir el defecto a sus hijos varones.
- Herencia dominante ligada al X : Se afectan varones y hembras, pero estas lo hacen con mayor frecuencia y de forma menos grave. Las mujeres afectas pueden transmitir la enfermedad a sus hijos de ambos sexos, pero los varones afectados solo se la pueden transmitir a todas sus hijas.

Hay que tener en cuenta que una historia de abortos de repetición, muertes perinatales mal explicadas y muertes infantiles, sugieren la posibilidad de una translocación equilibrada en los padres, mientras que los signos de la enfermedad en alguno de los padres hace sospechar un patrón dominante. La consanguinidad sugiere siempre un trastorno autosómico recesivo. Además la ilegitimidad puede enmascarar estos patrones.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

Teratogenia

Es importante tener en cuenta la historia de la madre durante la gestación para tratar de descubrir, infecciones, drogas que pudieran afectar al momento de desarrollo en que se originó la lesión o anomalías uterinas que puedan explicar una deformación fetal.

Aproximadamente el 5 % de los defectos congénitos refieren la exposición a agentes teratógenos:

- Físicos: Rx, Calor...
- Químicos: Antiepilepticos, Retinoico, Mercurio, Inhibidores del Fólico, Talidomida, Inhibidores de la angiotensina, Citostáticos, Litio, azul de metileno...
- Biológicos: Infecciones (TORCH, Parvovirus B19, etc), Enfermedades (Diabetes, Fenilcetonuria, andrógenos, anticuerpos maternos.)

EFFECTOS CONOCIDOS DE TERATÓGENOS

Teratógeno	Agente	Fenotipo Clínico (V)
Químico	Retinoico	Hidrocefalia, microtia, defectos migración neuronal
	Talidomida	Reducción extremidades
	Valproico ácido	Defectos del tubo neural
	Fenitoina	Rasgos dismórficos, hypoplasia ungueal, Cardiopatías
	Lithio	Anomalía de Ebstein
	Inhibidores ACE	Defectos renales y craneales
	Misoprostol	Muerte Fetal, disrupción vascular
	DES	Cáncer Cervical en niñas
Físico	Radiación Ion.	Muerte fetal, CIR, Leucemias ?
	Hipertermia	Microcefalia, Retraso mental, Convulsiones
	Citomegalovirus	Microcefalia, Retraso mental
Biológico	Toxoplasmosis	Microcefalia, Retraso mental
	Rubeola	Microcefalia, Retraso mental
Materno	Diabetes	Cardiopatías, Defectos Tubo Neural, Anomalías sacras
	Fenilcetonuria	Microcefalia, Retraso mental, Cardiopatías



EXPOSICIÓN FETAL MEDIA EN RADIOLOGÍA (V)

Procedimiento	Dosis fetal (mrad)	Procedimiento	Dosis fetal
Tórax PA y Lateral	< 1	Fémur y cadera	100 to 400
Abdomen simple	200 to 300	Dental	0.01
Urografía IV	400 to 900	Mamografía	Despreciable
Enema de Bario	700 to 1600	Angiografía Cerebral	< 10
Columna Cervical	< 1	TAC Tórax	30
Columna Dorsal	< 1	TAC Abdomen	250
Columna Lumbar	400 to 600	TAC de perfusión pulmonar con 99TC	6 - 12
Lumbosacra	200 to 600	Angiografía pulmonar Femoral	221 - 374
Gastroduodenal	50 to 400	Angiografía pulmonar Braquial	< 50

Métodos diagnósticos auxiliares

Las anomalías únicas deben estudiarse en el individuo afecto, clínicamente y ecográficamente tanto en recién nacidos como mortinatos. A veces son útiles otros medios **bioquímicos** o de imagen, como las **radiografías** en las alteraciones esqueléticas o la **resonancia magnética** en las malformaciones cerebrales. En los mortinatos es esencial contar con radiología postmortem y estudio necrópsico, realizado por un **patólogo especializado en pediatría**, así como realizar estudios **cromosómicos y moleculares**.

Cuando se asocian múltiples defectos de varios órganos o sistemas, originados en distintos momentos del desarrollo, es muy sugestivo de defectos cromosómicos.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

METODOLOGÍA DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL

Cuando tratamos a la población gestante o preconcepcional, debemos seguir los siguientes pasos:

FASES DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL

I - Selección de los casos de riesgo:

Historia Clínica.

Árbol genealógico.

Cuantificación del riesgo.

Screening de población normal: PAPP-A, α FP, β HCG, ecografía.

Indicaciones.

II - Estrategia de toma de muestras: Elección de las técnicas a aplicar.

Clínicas: Ecografía, Amniocentesis, Biopsia Corial, Cordocentesis, etc.

De laboratorio: α FP, Citogenética, DNA. Bioquímicas, Microbiológicas...

III - Técnicas Invasivas de Diagnóstico Prenatal.

IV - Pronóstico fetal.

V - Posibilidades Terapéuticas.

Selección de los casos de riesgo:

En toda la población gestante deben practicarse dentro de las consultas prenatales, aquellas exploraciones que nos informen sobre el estado fetal y no entrañen ningún riesgo,

Historia genética detallada incluyendo árbol genealógico.

- Ecografía: Se aconseja realizar al menos tres exploraciones (10^a-13^a , 20^a y 32^a semanas).
- Marcadores clínicos, bioquímicos y ecográficos.
- Serología de enfermedades infecciosas.
- Determinación de grupo sanguíneo y anticuerpos irregulares.

Estrategia de toma de muestras (IV) :

Las técnicas invasivas aplicables, deben decidirse, teniendo en cuenta los siguientes factores:

Idoneidad de la muestra según el diagnóstico que se desea practicar.

- Vellosidades Coriales: Idónea para estudio metabólico, molecular y citogenética.
- Líquido amniótico: Útil para cariotipo y estudios enzimáticos y del líquido amniótico.



- Sangre fetal: Cariotipo en sangre fetal, infecciones, anemias fetales, transfusiones y tto. fetal.
- Biopsia tisulares fetales (Ej: Epidermolisis bullosa, etc...).

Experiencia del equipo y laboratorio en las diferentes muestras.

La edad gestacional.

Anatomía del útero grávido, posición fetal y situación placentaria. Gest. múltiples.

Riesgo Obstétrico. (Relación daño / beneficio).

Preferencia de la paciente informada.

EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS EN DIAGNÓSTICO PRENATAL

Exploración ecográfica: En caso de sospecha de anomalías morfológicas.

- Selección en la población normal (12^a - 20^a semana): Marcadores ecográficos de anomalía fetal: Translucencia nucal, polidactilia, quistes coroideos, ectasia piélica, hiperrefringencia abdominal, fémur corto, Art. umbilical única, CIR, Micrognatia, exomphalos, Hidrops, hidramnios, flujo del ductus y tricuspídeo, hueso nasal, ángulo facial, etc.
- Exposición a teratógenos, Diabetes materna, Cardiopatía congénita previa, DTN, etc.

Cariotipo fetal:

- Edad parental elevada (> 35 años).
- Padres portadores de una anomalía cromosómica.
- Hijo previo afecto, abortos o mortinatos previos.
- Sospecha ecográfica o clínica, de anomalía fetal.
- Marcadores bioquímicos alterados: aFP (< 0,5 MoM), bHCG > (2,5 MoM), Inhibina, PAPP-A.
- Diagnóstico del sexo fetal cromosómico.

Genética molecular: Enfermedades familiares hereditarias metabólicas diagnosticables mediante genética molecular.

Estudios enzimáticos tisulares: Algunas metabolopatías.

Enfermedades adquiridas prenatalmente: Infecciones (Toxoplasmosis, Rubéola, CMV, Parvovirus B19), Aloinmunización Rh, Diabetes materna, Cardiopatías, etc.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

MALFORMACIONES MAYORES FRECUENTES (V)

Cabeza y Cráneo

Anencefalia
 Encefalocele (occipital, frontal)
 Holoprosencefalia
 Hidrocefalia

Cara

Microftalmia
 Anoftalmia
 Colobomas (iris, retina)
 Microtia grave
 Labio leporino
 Paladar hendido
 Micrognatia grave (secuencia Robin)
 Macro or microglosia

Cuello

Higroma Quístico

Tórax

Pectus excavatum
 Hipoplasia claviclar

Espalda

Meningomielocele

Espina bifida

Abdomen

Onfalocele
 Gastroquisis

Genitales

Ambiguos
 Poliquisticos renal

Extremidades

Hipoplasia

Manos y pies

Polidactilia, sindactilia, polisindactilia

Ausencia de dígitos

Ectrodactilia

Cardiovascular

Tetralogía de Fallot

Truncus arteriosus

Hipoplasia Ventrículo izquierdo

Defectos septales (CIV y CIA)

Transposición de grandes vasos

Interrupción Arco aórtico B

Anomalia del retorno pulmonar

Hipoplasia or coarctacion de aorta



MALFORMACIONES MENORES FRECUENTES (V)

Craneofacial

Anomalia capilar
 Frente prominente
 Plagiocefalia
 Occipucio plano
 Fontanela Metopica

Ojos

Epicanto
 Hipotelorismo
 Hipertelorismo
 Fisuras palpebrales
 Synophrys
 Ptosis

Oido

Orejas pequeñas
 Orejas Gachas

Muestras auriculares
 Orejas prominets
 Lobulo auriculares
 Apendice auricular
 Seno preauricular

Nariz

Puente nasal plano
 Ventanas nasales ant.
 Anomalias del filtrum

Boca

Microstomia
 Macrosotomia
 Úvula bifida
 Múltiple frenula

Micrognatia

Cuello

Cuello corto

Senos branquiales
 Cuello alado
 Piel redundante

Tórax

Extratelia

Espalda

Fosa sacra
 Anomalias escrotales
 Colgajos vaginales
 Hipospadias leve

Brazos

Cubitus valgus
 Retracciones articul.

Manos

Clinodactilia
 Pliegue palmar transverso

Bridge crease
 Hipoplasia Ungueal
 Persistent finger pads

Pies

Sindactilia parcial
 Hipoplasia Ungueal
 Prominencia de talones
 Dedos acabalgados

Piel

Nevus
 Máculas Hipopigmentadas
 Máculas Hiperpigmentadas
 Hemangioma

DIAGNÓSTICO PRENATAL

CRONOLOGÍA DEL DIAGNÓSTICO PRENATAL

1ª Visita: Semanas 4ª-10ª de amenorrea

- Anamnesis actual: Edad, Teratógenos, etc.
- Antecedentes Familiares y genésicos
- Ecografía para datar la gestación, diagnosticar gemelaridad e Implantación

2ª Visita: Semanas 11ª-13ª+6 de amenorrea

- Ecografía morfológica
- Medida del CRL y TN (Opcional: ductus, hueso nasal, etc)
- Localización placentaria
- Gemelaridad
- Marcadores Bioquímicos: PAPP-A y β HCG libre
- Grupo, Rh y anticuerpos irregulares
- Serología: Toxoplasma, Rubéola, VDRL, HIV y Hepatitis
- Sangre elemental y Bioquímica
- Biopsia Corial: Se debe aconsejar si el riesgo estimado de aneuploidía es superior a 1:100 o si se objetiva una malformación estructural fetal. En caso de estimarse un riesgo menor, debe explicarse a la paciente que el riesgo de aborto de la biopsia puede ser superior al riesgo de padecer una aneuploidía

3ª Visita: Semanas 16ª de amenorrea

- Ecografía morfológica
- α FP y β HCG en caso de no haberse practicado cribado del primer trimestre
- Amniocentesis: Se debe aconsejar si el riesgo estimado de aneuploidía es superior a 1:100 o si se objetiva una malformación estructural fetal. En caso de estimarse un riesgo menor, debe explicarse a la paciente que el riesgo de aborto de la amniocentesis puede ser superior al riesgo de padecer una aneuploidía

4ª Visita: Semanas 22ª de amenorrea

- Ecografía morfológica. Somatometría
- Estimación de la longitud cervical y opcionalmente el Doppler de la uterina
- Analítica del 2º Trimestre
- Funiculocentesis / Cirugía fetal: En casos individualizados con indicación precisa de transfusión intrauterina, Uropatía obstructiva, hernia diafragmática, gemelos, etc...

5ª Visita: Semanas 26ª de amenorrea

- Ecografía Somatometría (CIR), estática fetal, morfológica (anomalías de detección tardía) y estimación de la longitud cervical
- Analítica del 3er trimestre: O'Sullivan, Serologías, Coagulación, Sangre y Bioquímica y Anticuerpos irregulares en casos de incompatibilidad Rh



DATOS ESTADÍSTICOS (I.N.E)

Natalidad x 1000 Hab	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2002
EU15 Unión Europea (2)	13,6	13,0	11,9	12,0	10,8	10,8	10,6
EU15_ACC (3)	14,4	13,8	12,7	12,3	10,8	10,6	10,3
ES España	18,8	15,3	11,9	10,3	9,3	10,0	10,1

Edad Maternidad	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2002
Total Nacional	28,80	28,20	28,45	28,86	29,96	30,72	30,79

Edad 1º Hijo	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2002
Total Nacional	25,24	25,05	25,78	26,81	28,39	29,08	29,18

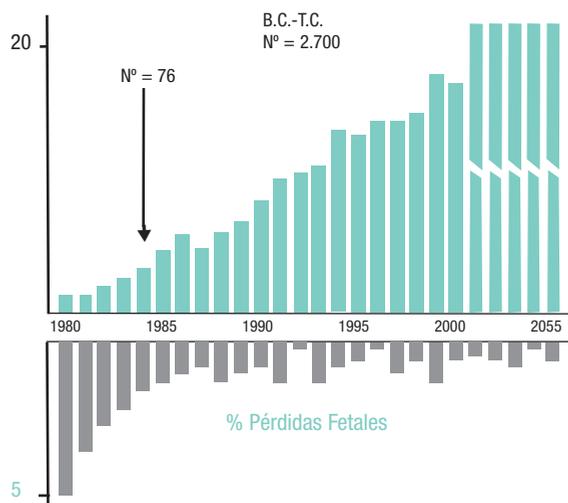
ESPAÑA. Edad media la maternidad

	1975	1980	1985	1990	1995	2000	2002
Total Nacional	28,80	28,20	28,45	28,86	29,96	30,72	30,79
Andalucía	29,19	28,40	28,47	28,64	29,49	30,14	
Aragón	29,11	28,57	28,96	29,41	30,64	31,47	
Asturias	27,64	27,29	27,48	28,08	29,53	30,74	
Baleares (Islas)	27,98	27,62	28,11	28,47	29,73	30,26	
Canarias	28,53	27,85	28,15	28,21	29,09	29,50	
Cantabria	28,40	27,89	28,23	28,72	30,00	31,09	
Castilla y León	29,57	28,72	28,78	29,16	30,30	31,15	
Castilla - La Mancha	29,74	28,86	28,90	29,07	29,82	30,59	
Cataluña	28,17	27,84	28,41	29,07	30,28	30,94	
Ceuta	28,22	27,80	28,35	28,64	29,53	29,25	
Comunidad Valenciana	28,76	28,21	28,48	28,89	29,98	30,65	
Extremadura	29,84	28,68	28,72	28,68	29,34	30,19	
Galicia	28,08	27,30	27,38	27,84	29,20	30,50	
Madrid (Comunidad de)	28,88	28,46	28,90	29,53	30,78	31,49	
Melilla	28,14	27,55	28,14	28,31	28,69	29,49	
Murcia (Región de)	28,69	28,18	28,48	28,71	29,60	30,12	
Navarra (Comunidad Foral)	29,73	29,28	29,62	29,94	31,03	31,70	
País Vasco	28,82	28,55	29,02	29,73	31,13	32,14	
Rioja (La)	29,02	28,48	28,48	29,20	30,52	31,26	

DIAGNÓSTICO PRENATAL

Total Anual 2005 - INE	Muertes fetales tardías	Nacidos vivos e viven menos de 24 horas	Total nacimientos	%
Total	972	264	465.616	0,27
Andalucía	224	61	92.288	0,31
Aragón	32	14	11.679	0,39
Asturias	18	3	7.560	0,28
Baleares	24	11	10.886	0,32
Canarias	39	9	19.718	0,24
Castilla y León	69	10	5.190	1,52
Castilla - La Mancha	41	12	19.391	0,27
Cataluña	133	29	18.296	0,89
Comunidad Valenciana	104	19	79.742	0,15
Extremadura	18	10	50.665	0,06
Galicia	13	3	10.011	0,16
Madrid (Comunidad de)	157	56	21.164	1,01
País Vasco	34	7	19.926	0,21

“CURVA DE APRENDIZAJE DE BIOPSIA CORIAL” Dr. J. Díaz Recaséns





Bibliografía

1. Ayuso C. (1985) - Consejo Genético. An. Esp. Ped. 22:151-154
2. Queisser- Luft et. al. - Arch. Gynecol. Obstet. (2002) 266:163
3. London Dismorpology Database (1997).
4. Santolaya- Forgas J., Lemery D. International Ultrasound in Obstetrics, Gynaecology and the breast (1998) Blackwell Science Ld.
5. Carlos A Bacino, MD - uptodate.com (2009).

DIAGNÓSTICO PRENATAL

INTRODUCCIÓN

PROPUESTA DE CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS DE LA SESEGO

Joaquín Montalvo

Joaquín Díaz Recaséns

INTRODUCCIÓN

La trisomía 21 es la aneuploidía más frecuente en recién nacidos, así como la causa más frecuente de retraso mental con supervivencia postnatal más prolongada, actualmente sin método de prevención primaria.

Desde la década de los 70 se introdujo la práctica de pruebas invasivas para el diagnóstico citogenético de aneuploidías, pero al no estar exentas de riesgo, exigen discernir en que pacientes compensa correr este riesgo entre toda la población gestante.

La determinación de alfafetoproteína en suero materno, también se estableció en esta década, para detección de defectos abiertos del tubo neural, en el segundo trimestre de la gestación, relacionando los valores bajos de dicha proteína con fetos portadores de síndrome de Down, siendo este el camino para la introducción del cribado bioquímico del segundo trimestre de gestación.

El cribado poblacional, consiste en la aplicación sistemática de cualquier método que nos permita seleccionar entre los individuos aparentemente sanos aquellos con un riesgo mayor padecer una enfermedad. no es un método diagnóstico.

Un test de cribado requiere:

- La enfermedad sospechada debe ser causa morbi- mortalidad significativa.
- Debe tener una prevalencia relativamente alta.
- Posibilidad diagnóstico - terapéutica posterior.
- Sensibilidad y especificidad adecuadas.
- Ajustarse a la población estudiada y a los medios disponibles.



NECESIDAD DE CRIBADO DE CROMOSOMOPATÍAS

Hasta la década de los 70 del siglo pasado el cribado de cromosomopatías dependía exclusivamente de datos epidemiológicos:

Historia familiar, edad materna avanzada, mayor de 35 años y antecedentes clínicos, con una eficacia muy baja, como test de cribado tiene una sensibilidad muy baja de 30%, con una alta tasa de falsos positivos de un 10%.

Un cribado de cromosomopatías debe identificar la gestante con un aumento de riesgo de aneuploidias teniendo en cuenta los conceptos de:

- Eficacia: Que es el comportamiento del test en condiciones teóricamente idóneas.
- Efectividad: Comportamiento en la práctica.
- Eficiencia: Se refiere a la efectividad con mínimo coste.

La eficacia y efectividad se valoran como una relación entre los índices de detección y valor predictivo que depende de la sensibilidad y la prevalencia de la cromosomopatía.

Para reevaluar el cribado también hay que tener en cuenta las pérdidas fetales innecesarias consecuencia de los falsos positivos, que van a ser directamente proporcionales al límite de riesgo establecido para ofrecer pruebas diagnósticas.

El punto de corte establecido para técnicas invasivas es arbitrario, se consigue valorando el número de cribado positivos frente al índice de detección, junto al riesgo de pérdidas fetales atribuidas al procedimiento diagnóstico (entre el 1 y 2%).

La disminución de procedimientos diagnósticos invasivos, condicionada por cribados eficaces, reduce las pérdidas fetales innecesarias, por lo que es imprescindible optimizar los cribados.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Se estima que en un 5% de las gestaciones se produce una anomalía cromosómica, en la mayoría de los casos dicha anomalía es tan severa que el índice de letalidad en las primeras semanas de gestación es muy elevado. Por dicha causa la prevalencia en el primer trimestre sería mayor, condicionando abortos espontáneos y fetos muertos, por lo que la prevalencia en recién nacido se sitúa solamente en el 0,6%.

La gran mayoría de las aneuploidias se produce por errores en la meiosis motivadas por no disyunción. Las alteraciones postcigóticas son menos frecuentes y conducen a mosaicismos. Algunas pueden ser hereditarias, a partir de un progenitor con una translocación equilibrada.

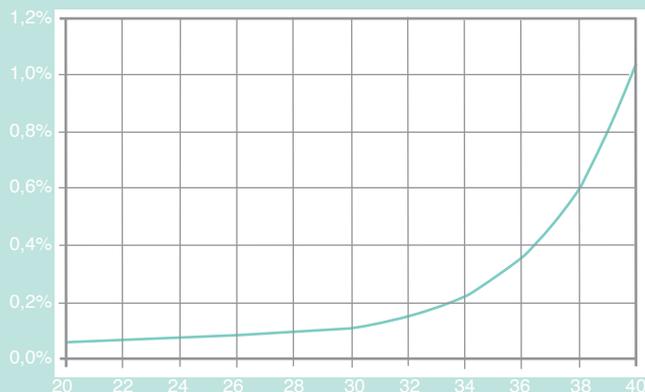
DIAGNÓSTICO PRENATAL

Los factores de riesgo epidemiológico en la gran mayoría de las gestaciones con aneuploidía fetal no están presentes:

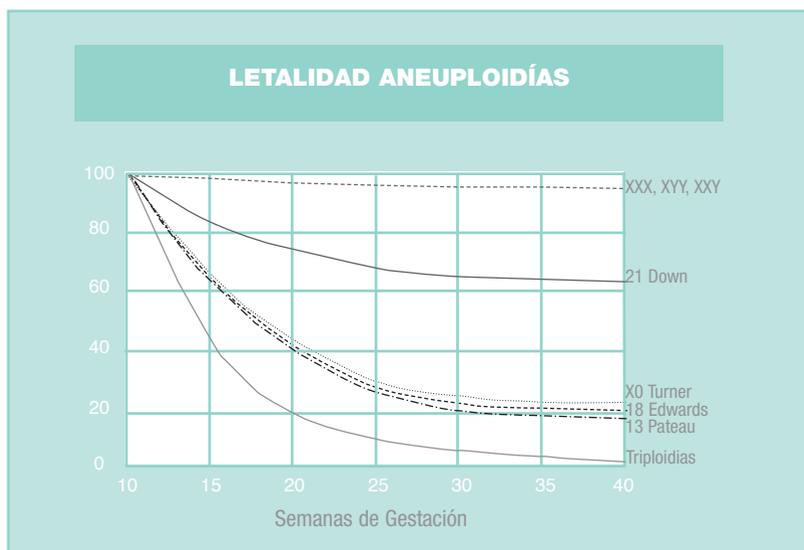
- Antecedentes de cromosopatía en gestaciones previas, existe un mayor riesgo de recurrencia.
- Progenitor portador de una cromosopatía.
- Muerte fetal sin causa aparente o abortos de repetición.

Sin embargo estos criterios epidemiológicos muestran una eficacia muy escasa con índice muy alto de falsos positivos. La disminución de la natalidad en España, junto con el aumento de la edad materna, nos permite sospechar una aumento en la prevalencia de la trisomía 21 y de las demás cromosopatías edad dependientes

RIESGO POR EDAD MATERNA ANEUPLOIDÍAS A TÉRMINO



La edad parental: La edad materna aumenta el riesgo de triploidías en la descendencia según la tabla de Snijders y Nicolaidis (1996), aunque no es así en las anomalías de los cromosomas sexuales ni en las triploidías.



La edad de gestación: A medida que aumenta la edad de gestación, disminuye el riesgo de defectos congénitos, ya que muchas de estas enfermedades tienen una alta letalidad intragravídica, (1) por la cual fetos engendrados con aneuploidías no llegarían a nacer vivos (2). Normalmente la edad gestacional en semanas y días se corrige según la longitud céfalo caudal según la ecuación $(E.G. = (8.052 \times LCC0.5) + 23.73)$ (3).

Bibliografía

1. Snijders y Nicolaides (1996)
2. Morris JK, Mutton DE, Alberman E. Revised estimates of the maternal age specific live birth-prevalence of Down's syndrome. J Med Screen. 2002;9(1):2-6
3. Smith GCS. Smith MFS. McNay MB. Flemming JEE. First-trimester growth and the risk of low birth weight New England Journal of Medicine 1998;339:1817-1822.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

Asociando la edad materna en la concepción, a la edad gestacional se puede estimar el riesgo basal de cualquier gestante de tener un feto afecto aneuploidía según la tabla de Snijders se puede expresar (1/ por el nº expresado en la tabla) (1)

RIESGO DE ANEUPLOIDÍAS SEGÚN LA EDAD MATERNA Y SEMANA DE GESTACIÓN

SEMANA EDAD	TRISOMÍA 21				TRISOMÍA 18				TRISOMÍA 13			
	12 ^a	16 ^a	20 ^a	40 ^a	12 ^a	16 ^a	20 ^a	40 ^a	12 ^a	16 ^a	20 ^a	40 ^a
20	1068	1200	1295	1527	2484	3590	4897	18013	7826	11042	14656	42423
25	946	1062	1147	1352	2200	3179	4336	15851	6930	9778	12978	37567
30	626	703	759	895	1456	2103	2869	10554	4585	6470	8587	24856
31	543	610	658	776	1263	1825	2490	9160	3980	5615	7453	21573
32	461	518	559	659	1072	1549	2114	7775	3378	4766	6326	18311
33	383	430	464	547	891	1287	1755	6458	2806	3959	5254	15209
34	312	350	378	446	725	1047	1429	5256	2284	3222	4277	12380
35	249	280	302	356	580	837	1142	4202	1826	2576	3419	9876
36	196	220	238	280	456	659	899	3307	1437	2027	2691	7788
37	152	171	185	218	354	512	698	2569	1116	1575	2090	6050
38	117	131	142	167	272	393	537	1974	858	1210	1606	4650
39	89	100	108	128	208	300	409	1505	654	922	1224	3544
40	68	76	82	97	157	227	310	1139	495	698	927	2683
41	51	57	62	73	118	171	233	858	373	526	698	2020
42	38	43	46	55	89	128	175	644	280	395	524	1516

MARCADORES DE ANEUPLOIDÍAS: CONCEPTO DE MARCADOR

Es un indicador relativamente específico de una determinada anomalía que nos va a permitir individualizar el riesgo de dicha anomalía.

CÁLCULO DEL RIESGO

Partimos de riesgo a priori para la edad de la paciente de que el feto sea portador de una trisomía 21, dicho riesgo lo obtenemos a partir del metaanálisis de Cuckle (1987), (1) que incluye cerca de 5000 casos de trisomía 21 y 50 millones de gestaciones no afectadas referido al momento del parto. Para referirnos al momento del cribado, se corrigió al alza, con la finalidad de compensar la letalidad tardía (fetos que se pierden desde el cribado hasta el parto) el 23% de las trisomía 21 se pierden entre el cribado del segundo trimestre y el parto y de 43% entre el cribado del primer



trimestre y parto. La combinación del riesgo a priori y la información aportada por los marcadores puede efectuarse matemáticamente por el método de la probabilidad (Likelihood method). El método de probabilidad consiste en obtener un cociente (razón) entre la probabilidad de que el resultado de la prueba (analítica - ecográfica), sea debido a que el feto esté afectado por la trisomía y la posibilidad de que no lo esté (Likelihood ratio).

Tipos de marcadores:

- Epidemiológicos.
- Bioquímicos.
- Ecográficos.

MARCADORES BIOQUÍMICOS

Se trata de valorar los niveles de determinadas sustancias de origen feto placentario en suero materno, que se modifica en presencia de anomalías fetales. Su inicio fue la comprobación en 1972 de que los niveles elevados de alfafetoproteína (AFP) sea relacionaban con los defectos abiertos del tubo neural (Brock 1972) (2).

Las desviaciones individuales de los marcadores se expresa en múltiplos de la mediana (MoM) de dos valores séricos obtenidos para cada marcador y semanas de amenorrea corregidas, en gestaciones no afectas de la anomalía cromosómica.

Requieren datación lo mas exacta posible de la edad gestacional mediante ecografía, así con ajustes de una serie de parámetros como peso, talla, si es gestación única o múltiple, diabetes, hábito tabáquico y raza, así como curvas de normalidad para cada laboratorio.

β -HCG (Gonadotropina Coriónica Humana b): Esta fracción β -libre de la HCG se duplica en las gestaciones de Trisomías 21 (MoM=2) y esta diferencia se incrementa durante la primera mitad del embarazo. La β HCG, sin embargo, disminuye en las gestaciones afectas de trisomías 18 (MoM= 0,5), T. 13, triploidías paternas, y es normal en las anomalías cromosómicas sexuales y disminuye dramáticamente en las triploidías de origen materno. No existe asociación entre este marcador y la Translucencia nucal por lo que resultan complementarios en la detección de aneuploidías. En el ejemplo anterior, una determinación de β HCG de 2 MoM, elevaría el riesgo del 2% al 5% (1:20)(factor de 2,5).

PAPP-A (Proteína Placentaria Asociada a la Preñez tipo A): Esta proteína placentaria disminuye en la sangre circulante de las gestantes con un feto afecto de Trisomía 21 (aprox. 0.5 MoM), 13 y 18 y anomalías de los cromosomas sexuales y débilmente en las triploidías de origen paterno y materno. Esta disminución se manifiesta sobre todo al comienzo de la gestación ya que la diferencia, se pierde a medida que aquella avanza. Por ello se recomienda realizar la determinación en la 10ª semana de amenorrea (CRL=34 mm). No existe asociación entre este marcador y la Translucencia nucal por lo que resultan complementarios en la detección de aneuploidías. Por ejemplo, en una paciente de 37 años, con un riesgo basal de S. Down al comienzo de la gestación del 0,8 % (1:125), una determinación de PAPP-A disminuida a 0,5 MoM, elevaría dicho riesgo al 2% (1:50) (factor de 0,8x2,5=2).

DIAGNÓSTICO PRENATAL

α FP (α FetoProteína): Proteína que en sangre fetal equivale a la albúmina de los adultos y se encuentra en una concentración 10.000 superior a la del líquido amniótico. Por ello en todas las anomalías fetales en las que existe trasudación proteica desde la sangre fetal, se produce una elevación de la misma en el líquido amniótico y secundariamente en la sangre materna. Inicialmente se describió este aumento en los defectos del tubo neural y acráneos y posteriormente se ha comprobado su elevación en otros procesos como la gastrosquisis, el onfalocele, la hemorragia intraamniótica o la nefrosis escandinávica fetal. En los fetos afectados de síndrome de Down se ha comunicado una disminución de la misma del 75%, por lo que constituye un marcador débil de la trisomía 21. (Merkatz 1984): (3)

Inhibina: Glicoproteína dimérica con dos subunidades (α , β), producida por el cuerpo lúteo y la placenta, que se encuentra elevada en las madres de fetos afectados de trisomía 21, en el 2º trimestre (Wallace 1996): (7)

uE3 (Estriol libre no conjugado): Esteroide de origen fetal que disminuye en las trisomías 18 y 21 a la mitad (MoM=0,5). (Canick 1988): (6)

MARCADORES ECOGRÁFICOS

La ecografía es muy exacta midiendo distancias por lo que es útil en la somatometría fetal, pero además permite la descripción morfológica del feto. De esta forma se convierte en una herramienta fundamental en el diagnóstico de muchos defectos congénitos, pero en ocasiones detecta rasgos que en si mismos no son patológicos, pero que pueden constituir manifestaciones fenotípicas de alteraciones cromosómicas o síndromes polimalformativos que denominamos “marcadores ecográficos” de defectos congénitos.

Los más frecuentemente utilizados son los reseñados en la tabla:

Marcadores Ultrasonicos	Malformaciones Precoces
Translucencia nucal	Siameses
Intestino Hiperecogénico	Acráneo
Flujo reverso del Duetvs	DTN
Art. Umbilical Única. cordón fino	Osteogénesis II
Quistes Coroideos	Arrinia, Anoftalmia
Onfalocele	S. Regresión Caudal
Fémur Corto	Holoprosencefalia
Ectasia piélica	Ciclopedia
Hueso Nasal	Cardiopatías
CRL y Volumen Placentario	Derrames
Regurgitación Tricuspídea	Labio Leporino



TRANSLUCENCIA NUCAL:

En el año 1985, Benacerraf 9 describe el pliegue nucal (medida del tejido subcutáneo a nivel de la nuca) en el segundo trimestre de gestación como marcador de cromosomopatía. Szabo (1990) 10 denomina translucencia nucal a la presencia de líquido subcutáneo a nivel de la nuca y lo relaciona con fetos portadores de cromosomopatía. El valor absoluto de la TN en milímetros se convierte en múltiplos de la mediana (MoM) en función del valor para una longitud céfalo-nalgas determinada.

En la ecografía del primer trimestre, a partir de la 9ª semana de amenorrea se objetiva en la parte posterior del cuello fetal un doble contorno ecorrefringente con una zona translúcida intermedia que denominamos translucencia nucal y debe representar el acúmulo de líquido subcutáneo que separa la piel de la nuca fetal de los tejidos subyacentes. Esta distancia aumenta en los fetos afectados de síndrome de Down, Turner, Edwards, así como en otras anomalías cromosómicas, malformaciones y defectos genéticos. En el primer trimestre se considera translucencia nucal esta distancia sin tener en cuenta que esté o no septado, confinado al cuello o envuelva todo el cuerpo fetal. Posteriormente esta translucencia suele desaparecer, y hablamos de pliegue nucal cuando medimos la distancia entre la piel fetal y las apófisis espinosas de las vértebras cervicales, aunque en algunos casos evoluciona a edema nucal o higroma quístico con o sin anasarca fetal.

La media de la translucencia nucal aumenta durante el primer trimestre de forma que suele ser de 1 mm para un CRL de 35 mm (10ª semana) y 2 mm para un CRL de 85 mm (17ª semana), con un valor máximo de 3 mm (>95 percentil) en la 12ª semana (CRL=55 mm). Una medida de 3 mm en la translucencia nucal multiplica el riesgo basal de Trisomía 21 por 9 y si la translucencia alcanza 6 mm lo multiplicaría por 18. (4)

Metodología de medida de la T.N.

Medirla en la 12ª semana. CRL= 45-84 mm

Indiferente Ecografía abdominal y vaginal

Obtener una buena sección sagital

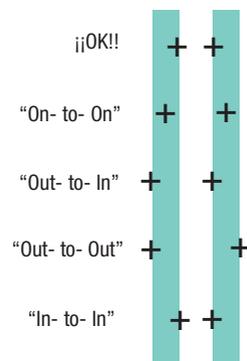
El zoom que el feto ocupe 3/4 de la imagen

Distingue la piel fetal del amnios

Flexión fetal moderada (Posición "neutra")

Medir " On-to On" (Señalado ¡¡OK!!)

Descartar la circular de cordón



DIAGNÓSTICO PRENATAL

ANOMALIAS CON TRANSLUCENCIA NUCAL AUMENTADA Y CARIOTIPO NORMAL

Cardiopatías	Síndrome de Meckel
Hernia Diafragmática	Osteogénesis II
Exomphalos	S. Polidactilia-Costillas cortas
Acondroplasia	Displasia Tanatofórica
acondrogénesis II	Distrofia torácica asfixiante
Síndrome EEC	S. Beckwith Wiedemann
Síndrome de Joubert	Displasia Campomélica

QUISTES COROIDEOS

La visualización de imágenes quísticas en los plexos coroideos es frecuente en la primera mitad de la gestación y desaparecen invariablemente en la segunda. Su prevalencia en el tercer mes es del 2,2 % y aunque se han asociado a algunas cromosomopatías, su aparición no parece aconsejar por sí sola la realización de una técnica invasiva. (5)

Prevalencia : 1 % en la 20ª sem. (Nº = 69087)

Indicación de cariotipo ovular discutida

Asociada a otros marcadores 46 %

Aislada 1 % (Factor de riesgo 1,5)

Prevalencia en Cromosomopatías: 20 %.

Prevalencia en la Trisomía 18: 53 %

HIPERREFRINGENCIA INTESTINAL

Prevalencia del 1:200 partos. (Bromley 94)

Casos comunicados : 476

Asociado a Insuficiencia Placentaria, CIR, Fibrosis Quística y Hemorragia amniótica.

Prevalencia en Cromosomopatías: 20 %.

Aislada 7 %

Asociada 42 %

Factor de Riesgo 3



PAPILA CARDÍACA HIPERECOGÉNICA

Se encuentra en el 0,6 % de las gestaciones precoces (<14 semanas).

Se produce en hemorragias intraamnióticas, cardiopatías y aneuploidías.

Factor de riesgo 4

ARTERIA UMBILICAL ÚNICA:

Se aprecia precozmente mediante doppler color, visualizando ambas arterias umbilicales en su recorrido paravesical (13ª semana). Se encuentra en el 1% de los partos, el 3% de los fetos en el 1er Trimestre y en el 80% de los fetos afectados de síndrome de Edwards (T. 18). No parecen ser habituales en el síndrome de Down, pero pueden acusar malformaciones del tracto urogenital. Ya que la Trisomía 18 suele producir un gran cortejo sindrómico en la ecografía, no parece que este simple hallazgo justifique un cariotipo fetal invasivo.

ONFALOCELE:

Suele observarse en el 1:1000 de los fetos durante el primer trimestre, 4 veces superior a su prevalencia en el parto. La prevalencia de cromosomopatías en estos casos es del 60% en el primer trimestre (Trisomía 18 principalmente), y mucho más baja (15%) en recién nacidos, por lo que apunta a los casos con gran letalidad intrauterina.

ECTASIA PIÉLICA:

Prevalencia en el 3er mes del 0,9%

HIPOPLASIA DEL HUESO NASAL Y MAXILAR SUPERIOR:

Ya Langdon Down en 1866 comunicó la nariz pequeña como característica de las trisomías 21, y este rasgo se comprueba en el 50% de las necropsias de estos fetos (6). Ecográficamente se aprecia una aplasia o hipoplasia de los huesos propios de la nariz en el 65% de los fetos afectados de síndrome de Down, 50 % de las trisomías 18 y 30% de las trisomías 13. Su visualización es posible a partir de la semana 11ª-14ª (CRL = 45-84) y se detecta una disminución en el 1,4% de los fetos euploides y en 69% de los fetos con síndrome de Down (7). Es importante en el examen distinguir bien entre el hueso y la piel suprayacente, así como tener en cuenta su mayor prevalencia en poblaciones afro-caribeñas.

La hipoplasia del maxilar superior produce la "cara plana" demostrable en el 50% de los fetos afectados de síndrome de Down y se objetiva ecográficamente ya que el maxilar crece linealmente un 10% del CRL. Sin embargo existe una asociación con la translucencia nucal y la hipoplasia nasal, por lo que no deben considerarse sucesos independientes, a la hora de establecer el riesgo.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

CRECIMIENTO INTRAUTERINO (CRL) Y VOLUMEN PLACENTARIO:

En las trisomías 21 el crecimiento intrauterino suele ser normal aunque a veces se detecta un retraso del mismo en el último trimestre de la gestación. (CIR tardío).

En el síndrome de Edwards (T. 18), sin embargo, es casi constante un retraso progresivo y simétrico del crecimiento intrauterino (Relación céfalo /abdominal normal) que llega a ser muy marcado. Se ha comunicado también una disminución del volumen placentario.

La trisomía 13 y el síndrome de Turner se asocian a un leve retraso a veces detectable en el CRL.

Las triploidías casi invariablemente se asocian a un CIR asimétrico muy marcado (perímetro abdominal particularmente bajo), que en el 55% de los casos es apreciable precozmente por disminución del CRL.

FLUJO DOPPLER REVERSO DEL DUCTUS VENOSO:

El ductus venoso de Arancio, que comunica directamente la vena umbilical con la cava inferior presenta al doppler una imagen pulsátil con velocidades altas durante la sístole (Onda S) y la diástole (Onda D) y presenta flujo anterógrado durante la contracción auricular (Onda a). Se considera anormal cuando se detecta flujo reverso durante la contracción auricular (Onda a). En el tercer mes de gestación se encuentra anormal en el 5% de los fetos normales y en el 80% de los fetos afectados de trisomía 21 . Presenta una leve asociación con la translucencia nucal por lo que puede aumentar la eficacia de ésta, pero además puede señalar las cardiopatías congénitas. La trisomía 13 y el s. Turner suelen asociarse a taquicardia (> 155) y las triploidías y trisomía 18 a bradicardia en las gestaciones precoces.

En la contracción auricular el flujo es reverso en: (9)

3 % (13/423) de los fetos normales (7 cardiopatías).

90,5 % (57/63) de los aneuploides.

REGURGITACIÓN TRICUSPÍDEA:

En una sección apical de las cuatro cámaras del corazón entre las semanas 11 y 13+6, se coloca la sonda de Doppler con una amplitud de 2.3 mm en la válvula tricúspide y se considera regurgitación cuando dura al menos durante la mitad de la sístole y alcanza una velocidad superior a 60 cm/sg, ya que la aorta y pulmonar no suelen pasar de 50.



ESTRATEGIAS DE CRIBADO (Tabla 1)

- Prueba diagnóstica a demanda.
- Epidemiológico.
- **Cribado bioquímico del segundo trimestre.** Consiste en modificar el riesgo dependiente de la edad materna mediante la razón de probabilidad obtenida por los marcadores bioquímicos del 2º trimestre: α FP, β HCG, con o sin, uE3 e Inhibina-A. Habitualmente se utiliza el doble Test sin estriol y el uso de la inhibina-A es controvertido ya que tiene baja reproductividad.
- **Cribado bioquímico del primer trimestre.** Consiste en modificar el riesgo usando 2 marcadores bioquímicos : PAPP-A y fracción β libre de la HCG realizado entre las 10ª y 12ª semanas de amenorrea.
- **Translucencia nual.** Es el marcador ecográfico de primer orden. Con los inconvenientes de ser operador dependiente y poco reproducible, por esto requiere un control permanente de calidad. Su valoración correcta necesita de un corte sagital perfecto en posición neutra, ampliación adecuada de la imagen, con los caliper encima de las líneas que delimitan el área mas ancha de la zona eonegativa.
- **Test combinado del primer trimestre.** Se ha postulado que asociando la edad materna a la medida de la translucencia nual y el cribado bioquímico mediante PAPP-A y β HCG, se puede obtener una buena selección precoz (1er trimestre) de las gestaciones con riesgo elevado de padecer una anomalía cromosómica. Con dos posibilidades, determinar todos los marcadores de forma simultánea (sem 11-13,6) o bien determinar los marcadores bioquímicos en la sem 10 y la translucencia entre las sem 11-13,6. Se le atribuido una capacidad de detección del 86% de casos con una tasa de positividad del 5% (10) Existen programas que basados en estos riesgos y lo aplican a casos concretos la (fetaltest.com y fetalmedicine.com)

Marcador	Semana	Trisomía 21 Sind. Down	Trisomía 18 S. Edwards	Trisomía 13 S.Patau	Anomalías Sexuales	Triploidias Maternas	Triploidias Paternas
PAPP-A		0,42 MoM	0,32 MoM	↓	↓	↓	↓
β HCG	11ª	1,92 MoM	↓	↓	=	↓	↑↑
α FP		0,75 MoM	↓	↓			
Translucencia Nual	12ª	< 3mm	< 3mm	↑	↑	↑	↑

DIAGNÓSTICO PRENATAL

- **Cribado secuencial independiente:** Consiste en realizar los cribados del primero y segundo trimestre de manera consecutiva y no coordinada, sin tener en cuenta los resultados del primer cribado para interpretar el segundo.
- **Cribado secuencial:** Se valora el riesgo en el 1º trimestre, poniendo un umbral de riesgo muy elevado, para el que se proponen técnicas invasivas y al resto de las pacientes se les realiza el cuádruple test del 2º trimestre.
- **Test Integrado** (11) Wald y otros, han propugnado que realizando el triple screening en el primer trimestre y posteriormente de forma secuencial el screening de la 16ª semana se aumenta la capacidad de detección de defectos congénitos y comunican una Tasa Diagnóstica del 92 %, con un umbral de Falsos positivos del 3.3 %. Entraña el inconveniente de retrasar el diagnóstico.

1º Trimestre (10ª - 12ª s.)	2º Trimestre (16ª s.)
"Triple Screening"	
Edad Materna	α FP
Edad Gestacional (CRL)	μ E3
Translucencia nucal	HCG Total
PAPP-A y β HCG libre	Inhibina

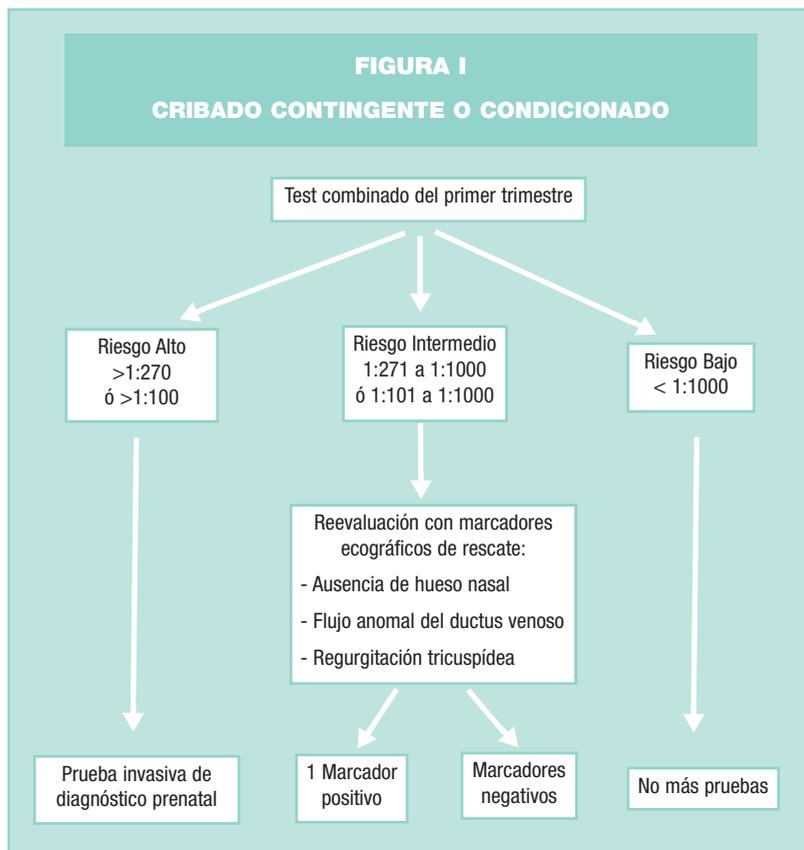
Estrategias de cribado	Determinaciones	Semanas
Prueba diagnóstica a demanda		
Epidemiológico		
Medida TN		12
Doble test	AFP, HCG	14 - 20
Triple test	AFP, HCG, E3,	14 - 20
Cuádruple test	AFP, E3, HCG, inhibina A	14 - 20
Test combinado	TN, HCG, PAPP-A	10 - 13+6
Test integrado en suero	PAPP-A	10 - 13+6
Test integrado	AFP, E3, HCG, inhibina A	14 - 20
Cribado contingente o condicionado		

TN: Translucencia nucal. AFP: Alfa-fetoproteína. HCG: Fracción de la gonadotropina coriónica humana. PAPP-A: Proteína A asociada a la gestación. E3: Estriol.



Cribado contingente o condicionado (Figura 1). Es un cribado secuencial, cuya segunda fase se aplica en función de los resultados de la primera fase. Usa tres niveles de riesgo: alto riesgo, riesgo intermedio y bajo riesgo:

- Alto riesgo: propuesta de prueba invasiva.
- Riesgo intermedio: Propuesta de reevaluación con marcadores bioquímicos de 2º trimestre o marcadores ecográficos de rescate.
- Sonograma genético. El estudio sistemático de marcadores en el 2º trimestre se usa sobre todo para reevaluar situaciones de riesgo intermedio de forma tardía.



DIAGNÓSTICO PRENATAL

Caso especial son las gestaciones múltiples por dificultades específicas:

- Variedad en la posición fetal.
- La bioquímica en suero materno es menos específica.
- Los valores de un gemelo pueden enmascarar los resultados del otro.
- Un resultado anormal no discrimina entre gemelos.

Por el contrario, la TN tiene el mismo valor que en sencillos, y además discrimina entre los fetos, aunque la tasa de falsos positivos es mas alta, ya que la TN aumentada, puede ser también manifestación temprana de un STFF (Transfusión Feto-fetal). El ductus puede estar alterado en monocoriónicos por desbalance hemodinámico. El hueso nasal puede mejorar el cribado (Sepúlveda 2009).

PROPUESTA DE CRIBADO DE LA SESEGO

Siguiendo la recomendación de la SEGO (15,16) (Recomendaciones para la Organización de un Servicio de Obstetricia y Ginecología. Documento SEGO 2005).

En dicho documento se refiere: "El cribado combinado del 1º trimestre creemos es el que ofrece en estos momentos mayores ventajas y el que debería ser recomendado para implantar en todo el territorio nacional".

Este programa puede llevarse a cabo de dos formas diferentes:

En **un solo paso**, con la realización simultánea de la ecografía y pruebas de laboratorio (11ª - 14ª sem) que es mas sencillo de organizar, o bien secuencial, con determinaciones bioquímicas en la sem 9ª-11ª y ecografía entre las sem 11ª-14ª alcanzando con ello la mayor sensibilidad de las pruebas.

CONTROL DE CALIDAD

La validación empírica (Wald N 1996) (17) es un método ideado para validar empíricamente y de forma general las estrategias de cribado de cromosomopatías. Se agrupan de acuerdo al riesgo predicho en diferentes categorías comparando la prevalencia observada con la media del riesgo predicho (Proyecto Fetal-test. Estado actual J. C. Santiago). (18)

La estimación de la media, mediana y desviación estándar de los MoMs nos sirve para saber si la cuantificación de los resultados es la adecuada.

La mediana de los MoM de los marcadores debe ser lo más próxima a 1.

INFORMACIÓN A LA PACIENTE

Debe hacer referencia a que no es una prueba diagnóstica sino un método de selección o cuantificación de riesgo. En el caso de rechazo del cribado se debe renunciar por escrito.

Puede ser útil una hoja informativa además de una información oral por alguien cualificado.



MODELO DE INFORME

- Datos generales de identificación de paciente y centro.
- Edad, semanas y Longitud Céfalo Caudal (CRL).
- Niveles séricos de marcadores y TN (Translucencia nucal) expresados en MoM.
- Factores de corrección. (Raciales, tóxicos, gemelares...)
- Estimación del riesgo bien en el momento del parto o en el del cribado. (Letalidad)

NIVEL DE CORTE PARA PROPONER PRUEBAS INVASIVAS

El índice de riesgo por encima del cual se proponen técnicas diagnósticas es una decisión arbitraria de la política sanitaria. Se consigue enfrentando por un lado el número de cribados positivos con el índice de detección y riesgo de pérdidas fetales (1-2/200) atribuidas al procedimiento. Actualmente usamos un riesgo de 1/270 expresado en el momento del cribado y no del parto. Parece lógico que un riesgo inferior a 1:1000 debe desaconsejar la intervención y un riesgo superior a 1:100 debe ofertarla.

La disminución de los procedimientos diagnósticos invasivos, condicionada por cribados eficaces reduce las pérdidas fetales innecesarias por lo que es imprescindible optimizar el cribado.

Bibliografía

1. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy with Down's syndrome using her age and serum alfafetoprotein level. *Brit J Obst Gynecol* 1987;94:387.
2. Brock DJ, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 1972;2:197-9.
3. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:886-94.
4. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987;7:623-30.
5. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free b-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999;13:231-7.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

6. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE, Cuckle HS, Wald NJ. Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:330-3.
7. Wallace EM, Swanston IA, McNeilly AS, Ashby JP, et al. Second trimester screening for Down's syndrome using dimeric inhibin A. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996;44:17-21.
8. Brambati B, Macintosh MCM, Teisner B. Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A in the first trimester in association with abnormal karyotype. *Br Obstet Gynaecol*. 1993;100:324-6.
9. Benacerraf BR, Frigoletto FD, Lane A, Laboda RDMS: Sonographic diagnosis of Down syndrome in the second trimester. *Am J Obstet Gynecol* 1985;153:49-52.
10. Szabo J, Gellen J. Nuchal fluid accumulation in trisomy-21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet* 1990;336:1133.
11. Cicero S, Curcio P, Papageorghiou A, Sonek J, Nicolaides K. Absence of nasal bone in fetus with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet* 2001;358:1665-7.
12. Martínez JM, Echevarría M, Borrell A, Puerto B, Ojuel J, Fortuny A. Fetal heart rate and nuchal translucency in detecting chromosomal abnormalities other than Down syndrome. *Obstet Gynecol* 1998;92(1):68-71.
13. Matias A, Gomes C, Flack N, Montenegro N, Nicolaides KH. Screening for chromosomal abnormalities at 10-14 weeks: the role of ductus venosus blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998;12(6):380-4.
14. Faiola S, Tsoi E, Huggon IC, Allan LD, Nicolaides KH. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with tricuspid regurgitation at the 11 to 13+6-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;26:22-7.
15. Screening de Cromosopatías Fetales. Documentos de consenso. SEGO. 2000.
16. Fortuny A, Gómez ML, Ortega MD, Montalvo J, Valero J, Troyano J, Mercé L, Martínez O, Lozano C. Propuesta de screening combinado de cromosopatías en el primer trimestre de la gestación para todo el territorio nacional. Recomendaciones para la organización de un Servicio de Obstetricia y Ginecología. Documento SEGO 2005.
17. Wald NJ, Hackshaw AK, Huttly W, Kennard A. Empirical validation of risk screening for Down syndrome. *J Med Screen*. 1996;3:185-7.
18. Santiago Blázquez JC. Proyecto Fetal-test: estado actual. *Prog Obstet Ginecol* 2007;50(supl. 1):336-41.



CRIBADO ECOGRÁFICO 2º TRIMESTRE

Juan Trece

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha observado que muchas anomalías cromosómicas se asocian con anomalías estructurales fetales o marcadores de aneuploidías que pueden detectarse en el 2º trimestre.

Los fetos con Trisomía 13 y 18 tienen generalmente muchas anomalías estructurales graves presentando la ecografía una elevada sensibilidad (83-100%) para la trisomía 18 (2-3) y del 91% para la trisomía 13 (4). El problema es que esto no es aplicable a la trisomía 21 debido a que solo el 25% de los fetos afectados en el 2º trimestre tienen anomalías congénitas graves detectables por ecografía por lo que se han buscado otros marcadores ecográficos para aumentar su capacidad de detección estableciendo las bases de la ecografía genética del 2º trimestre.

La ecografía genética es una exploración dirigida a la detección de Aneuploidías y de forma específica al Síndrome de Down, basada en la presencia de anomalías estructurales, los marcadores de aneuploidías o menores y la biometría fetal anómala¹.

Las anomalías estructurales (marcadores mayores) son marcadores con una fuerte asociación a aneuploidía fetal.

Con la progresión del embarazo cada aneuploidía tiene su propio patrón sindrómico de anomalías por lo que cuando se detecta un defecto o marcador en un examen ecográfico de control se recomienda realizar una búsqueda minuciosa de las demás características de la aneuploidía que se asocia con ese marcador porque la presencia de otros defectos aumenta el riesgo de forma significativa.

ANOMALIAS ESTRUCTURALES MÁS COMUNES EN LAS ANEUPLOIDÍAS MÁS COMUNES

Trisomía 21. - Braquicefalia, Ventriculomegalia, Hipoplasia nasal, Edema nual, Cardiopatía (fundamentalmente comunicación aurículo-ventricular) Atresia duodenal, Intestino hiperecogénico, Pielectasia, Acortamiento fémur / húmero, Pie en sandalia, Clinodactilia.

Trisomía 18. - Cabeza en forma de fresa, Quiste de plexo coroideo, Agenesia de cuerpo caloso, Mega cisterna magna, Hendidura facial, Micrognatia, Edema nual, Cardiopatía, Hernia diafragmática, Atresia esofágica, Onfalocele, Arteria umbilical única, Malformaciones renales, Intestino hiperecogénico, Mielomeningocele, Retraso de crecimiento, Acortamiento miembros, Aplasia radial, Superposición digital, Pie en mecedora.

Trisomía 13. - Holoprosencefalia, Malformaciones faciales, Microcefalia, Cardiopatía, malformaciones renales, Onfalocele, polidactilia pos axial.

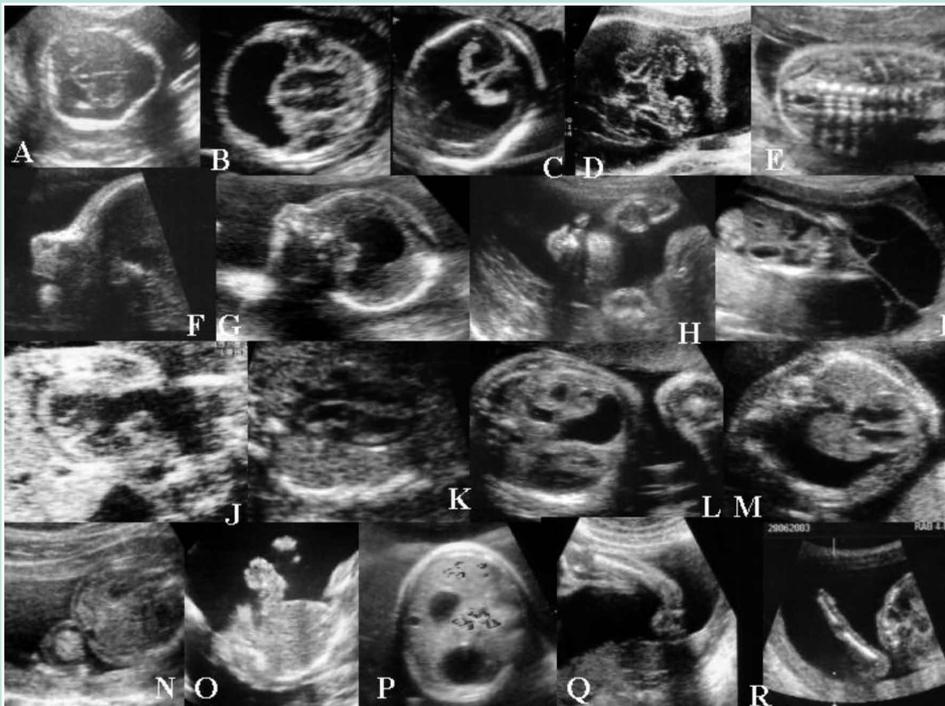
Triploidía.- Ventriculomegalia, Micrognatia, Cardiopatía, Mielomeningocele, Sindactilia.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

Síndrome de Turner.- Higroma quístico, edema generalizado, Derrame pleural, Ascitis, Cardiopatía, Riñón en herradura.

Por su baja prevalencia y escasa repercusión económica ante el hallazgo de una anomalía estructural, aunque sea aislada y sin asociación a aneuploidía se aconseja realizar un estudio genético prenatal. Si es letal puede ayudar a establecer la causa y valorar el riesgo de recidiva y si es un defecto corregible intra o postnatal es importante descartar una cromosomopatía de base (muchas corresponderán a trisomías 13 y 18)

FIGURA 1



A.-Cráneo en fresa. B.- Holoprosencefalia alobar, talamos fusionados. C.- Holoprosencefalia semilobar. D.- Dandy-Walker. E.- Espina bífida. F.- Micrognatia. G.- Micrognatia-Hidrocefalia. H.- labio leporino. I.- Higroma cervical. J.- Canal aurículo-ventricular. K Fallot. L.- Hernia diafragmática. M.-Hidrotórax. N.- Onfalocelo. O.- Gastosquisis. P.-Estenosis duodenal. Q.- Pie zambo. R.- Agenesia de radio.



ANOMALIAS ESTRUCTURALES- ASOCIACION ANEUPLOIDÍAS

MARCADORES ECOGRAFICOS MAYORES

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.

Cráneo en fresa (Fig.1-A).- Occipucio aplanado y frontal estrecho. Presente en el 80% de las Trisomías 18.

Braquicefalia.- Disminución del diámetro occipito-frontal evidente posnatal en la trisomía 21. Rara vez se detecta prenatalmente.

Ventriculomegalia.- Incidencia 1/10.000 recién nacidos. Riesgo de aneuploidía del 10% (Trisomía 21, 18, 13 y Triploidía) 2% si aislada y del 17% si anomalías asociadas. Índice de probabilidad o factor de corrección de 4,4. Si leve o moderada (1-1,5 cms) sin anomalías asociadas dudas de beneficio de cariotipo prenatal⁵.

Hidrocefalia-espina bífida (Fig.1-E-G).- Mayor riesgo trisomía 18,13 y triploidía. El riesgo es variable según asociación: Hidrocefalia aislada 3%. Hidrocefalia más espina bífida 8%. Espina bífida aislada 33%.

Holoprosencefalia (Fig.1-B-C).- Riesgo global de aneuploidía del 30% (trisomía 13 y 18. Variedades alobar y semilobar 50-60%. Mayor riesgo si anomalías extra faciales. Presente en el 39% de las Trisomías 13. Son frecuentes las anomalías faciales por la asociación en la división embriológica del prosencéfalo y desarrollo de la línea media facial.

Microcefalia.- Incidencia 1/10.000 recién nacidos. Riesgo general de aneuploidía del 15% (fundamentalmente trisomía 13) .Sospecha si perímetro cefálico por debajo de 3 desviaciones estándar de la media se debe realizar una exploración meticolosa encefálica en busca de anomalías asociadas.

Agnesia de cuerpo calloso.- Incidencia 1/1.000 recién nacidos. Riesgo de aneuploidía 20% (trisomía 13,18 y 11, 14,15 y traslocaciones). Si diagnóstico prenatal riesgo del 8%, postnatal 40%. Asociado a más de 100 síndromes genéticos y anomalías cromosómicas.

Síndrome de Dandy-Walker (Fig.1-D). - Incidencia 1/30.000 recién nacidos. Riesgo de aneuploidía del 40% (trisomía 18,13 y triploidía). El riesgo de aneuploidía varía según tipo. Forma clásica 32%. Variante de Dandy-Walker o agnesia incompleta de cerebelo 53%. La cisterna magna dilatada frecuente en fetos normales puede aumentar el riesgo de trisomía 18. Si aislada buen pronóstico.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

CARA Y CUELLO

Hendidura facial (Fig.1-H).- Incidencia 1/800 recién nacidos. Riesgo prenatal de aneuploidía del 10% (trisomía 13,18). Riesgo posnatal menor del 1%. Labio leporino aislado, no aumento del riesgo. El riesgo varía según su asociación a paladar hendido. Si paladar hendido unilateral 20%. Si bilateral 59% y del 82% si medial. Aunque el riesgo sea variable se debe de ofrecer cariotipo en todos los casos porque es difícil diferenciar labio hendido de paladar hendido.

Micrognatia (Fig.1-F-G).- Incidencia 1/1000 recién nacidos. Riesgo de aneuploidía del 60% si anomalías asociadas (trisomía 18 y triploidía). Casi siempre anomalías asociadas.

Macroglosia.- Característica postnatal de la trisomía 21 que solo se detecta en el 10% de la ecografía dirigida. Riesgo de cromosopatía del 10%.

Higroma quístico (Fig.1-I).- En el 2º trimestre riesgo de aneuploidía del 75% y de estas el 80% corresponden al síndrome de Turner asociándose también a trisomía 21 (33%) 18 y 13. El riesgo aumenta en los higromas tabicados, del 72% frente al 6% de aneuploidías y del 52% frente al 15% de otras anomalías. Si cariotipo normal mayor riesgo de cardiopatía. Su localización atípica no aumenta el riesgo.

Orejas pequeñas.- Los estudios son contradictorios con una sensibilidad del 26-78%. Para algunos autores riesgo de aneuploidía del 60% para trisomía 21, del 80-90% de trisomía 18 y 13, similar a la translucencia nucal y de forma global el marcador más sensible de trisomía 18 (96%) aunque siempre asociada no aislada (7,8). Su detección es difícil y quizás sea un marcador útil en pacientes de riesgo. La ecografía tridimensional puede ser de ayuda en su valoración.

TORAX

Hernia diafragmática (Fig.1-L).- Incidencia 1/3,000 recién nacidos. Riesgo de aneuploidía del 10-20% que aumenta al 30% si anomalías asociadas (trisomía 18 y también trisomía 21, Turner y poliploidía). En el 50% de los casos existen anomalías asociadas

Malformaciones cardiacas (Fig.1-J-K).- Incidencia de 5- 8 /1.000 recién nacidos vivos. Riesgo de aneuploidía del 32 % si detección prenatal frente al 22% si postnatal con un riesgo del 16-25% si aisladas y del 60% si existen anomalías asociadas. Están presentes en el 90% de las Trisomías 18 y 13, en el 50% de las trisomías 21 y en el 40% de los síndromes de Turner. El riesgo varía según el tipo del defecto: Comunicaciones auriculoventriculares 55%. Defecto tabique interventricular 43%. Coartación de aorta 43%. Tetralogía de Fallot 36%. Doble salida ventrículo derecho 36%. En caso de hipoplasia cardiaca, tetralogía de Fallot, conducto arterioso, arco aórtico interrumpido y comunicación ventricular con cariotipo normal se debe investigar el síndrome de George que se produce por una microdelección del brazo corto del cromosoma 22 presente en el 3% de los casos (9).



Hidrotórax y Ascitis (Fig.1-M).- Aislados riesgo de aneuploidía del 4,9% y del 5,6% fundamentalmente síndrome de Turner y también mayor riesgo de trisomía 21 y 13.

ABDOMEN

Onfalocele (Fig1-N).- Incidencia de 1/3.000 recién nacidos. Riesgo global de aneuploidía del 30-40%.60% a las 12 semanas. 35% a las 20 semanas y del 15% al nacimiento (trisomías 13 y 18 y también trisomía 21, Turner y triploidía).Esta presente en el 22, 5% de las trisomías 18, el 9,1% de las trisomías 13y en el 12,5% de triploidías. El riesgo varía según el saco herniario incluya el hígado (16%) o solo asas intestinales (40-60%).En el 50% de los casos existen cardiopatías asociadas.

Gastrosquisis (Fig.1-O).- Incidencia de 1/5.000 recién nacidos. No aumento del riesgo de aneuploidía. En un 10-30% malformaciones intestinales tipo atresia.

Atresia de esófago.- Incidencia de 1/3.000 recién nacidos. Riesgo de aneuploidía del 20% prenatal y del 3-4% pos nacimiento, fundamentalmente trisomía18.En el 90% de los casos existe una fístula gastroesofágica que permite visualizar estomago.

Atresia duodenal (Fig.1-P).- Incidencia de 1/5.000 recién nacidos. Riesgo de trisomía 21del 40%, del 25% de otras aneuploidías y del 60% si anomalías asociadas. El diagnostico se realiza a partir de las semanas 20-24 por la dilatación del estomago y la porción proximal del duodeno que producen el signo de la doble burbuja característico.

Calcificaciones intrahepáticas.- se ha referenciado un riesgo de aneuploidía del 18%.

APARATO URO-GENITAL.

Incidencia de 20-30/1.000 de recién nacidos. La asociación a aneuploidía varía según el tipo de malformación con un riesgo del 23% (trisomías 18 y 13) en la obstrucción uretrovesical y un bajo riesgo en las obstrucciones proximales ureterovesicales, defectos unilaterales y riñón multiquístico. El riñón en herradura es una de las características del síndrome de Turner. La asociación a aneuploidía es el doble en el sexo femenino.

ESQUELÉTICO

El acortamiento de los huesos largos está presente en el 33-41% de las aneuploidías. Riesgo de aneuploidía del 24,4% (trisomías 21, 18 y Turner).Valor controvertido. Existen alteraciones de extremidades específicas de algunas aneuploidías. La trisomía 18 en un 46% presenta el signo del puño cerrado con una sensibilidad del 95% 12, en el 29% presenta pie en mecedora y en un 32% pie equino (Fig.1-Q) (10), con un 63% de anomalías de las extremidades inferiores y global del 93% (3). En la trisomía 13 es frecuente la polidactilia pos axial (Fig.2-1) y la sindactilia del 3º y

DIAGNÓSTICO PRENATAL

4º dedo en la triploidía. La clinodactilia o agenesia de la falange media del 5º dedo y el pie en sandalia (Fig.2-H) se han propuesto como marcadores menores de la trisomía 21. Para algunos autores la proporción falange media 5º dedo/4º dedo con un punto de corte de 0,7 tendría una sensibilidad del 75% (11). Son signos con una gran variabilidad subjetiva difíciles de valorar y con una elevada tasa de falsos positivos que quizás podrían ser válidos en poblaciones de alto riesgo. En algunos estudios el ensanchamiento del ángulo del ala iliaca igual o mayor de 90º tendría una sensibilidad del 40% con un valor predictivo del 33% y una tasa de falsos positivos del 2% para la trisomía 21 pero existe gran variabilidad intra y extra observador y es muy difícil obtener una medición estándar (14).

ANEJOS OVULARES

Arteria umbilical única.- Incidencia del 1% en únicos y 4,6% en gemelares. Aislada no aumento de riesgo de aneuploidía. Si anomalías asociadas razón de probabilidad o factor de corrección de 10,4 (trisomía 18, 13 y Turner, no trisomía 21). En un 3% existen anomalías estructurales. Si CIUR o anomalías asociadas está indicado cariotipo prenatal.

Quiste de cordón umbilical.- no existen estudios con suficiente nº de casos. Si persistencia o presencia en 2º-3º trimestre riesgo de aneuploidía del 78%.

Hidramnios.- Riesgo de aneuploidía del 10% y del 38% si asociado a CIUR. En un 75% de los casos existen graves anomalías congénitas.

ANOMALÍAS ESTRUCTURALES NO ASOCIADAS A ANEUPLOIDÍAS

Disrupción tisular o vascular. Gastrosquisis. Tumores. Complejo extremidades-pared corporal. Hidranencefalia. Síndrome de bandas amnióticas.

MARCADORES ECOGRÁFICOS MENORES

Los hallazgos ecográficos de aneuploidía se limitaron en un principio solo a las malformaciones o anomalías estructurales, posteriormente algunos hallazgos menos específicos se han asociado también con aneuploidías especialmente a la trisomía 21(15). Son los denominados marcadores ecográficos menores.

Los marcadores menores a diferencia de las anomalías estructurales suelen ser hallazgos transitorios inespecíficos que pueden estar presentes con frecuencia en fetos euploides, no asociándose a discapacidades salvo por su asociación a aneuploidías¹⁶. Cada marcador tiene una sensibilidad baja o moderada aislado y una predicción no significativa para la trisomía 21. La mayoría son variantes de la normalidad y salvo su relación con la trisomía 21 sin significado clínico.

El riesgo se incrementa con el nº de marcadores presentes. Un solo marcador está presente en el 11% de los fetos normales y en un 22,65 de las trisomías 21. 2 o más marcadores están presentes



en 1/3 de las trisomías 21 y en el 2% de los fetos normales. El uso o la presencia de uno o más marcadores logran una sensibilidad del 87%, una especificidad del 91% con un valor predictivo positivo del 11% y un valor predictivo negativo del 99,8%¹⁹⁻²⁰.

Cada marcador tiene un riesgo específico y su propia Razón de Probabilidad con un factor de corrección que se obtiene de dividir la incidencia de cada marcador en embarazos con trisomía 21 por la incidencia en embarazos normales (TABLA-1).

El riesgo estimado se calcula en base al riesgo basal multiplicado por la Razón de Probabilidad del marcador. La Razón de probabilidad puede ser positiva cuando se identifica el marcador y el riesgo basal aumenta o puede ser negativa si el marcador está ausente y disminuir el riesgo genético (16,17,18).

Cada caso debe considerarse individualmente y ofrecer asesoramiento específico, revisar y volver a calcular el riesgo basal en función de los resultados de la ecografía.

Los marcadores ecográficos menores más usados incluyen: Edema nuchal, Intestino hiperecogénico, Acortamiento de los huesos largos, Pilectasia renal, Foco ecogénico cardíaco, quistes de plexos coroideos, Hipoplasia o ausencia del hueso nasal.

TABLA 1
NICOLAIDES METHOD: OVERALL LIKELIHOOD RATIOS AND 95% CI

	Positive LR	Negative LR
Nuchal fold >5 mm	53.1 (39 - 71)	0.7 (0.6 - 0.7)
Short humerus	22.8 (18 - 29)	0.7 (0.6 - 0.7)
Echogenic bowel	21.2 (14 - 31)	0.9 (0.8 - 0.9)
Short femur	7.9 (7 - 9)	0.6 (0.6 - 0.7)
Pylectasis	6.8 (5 - 9)	0.9 (0.7 - 0.9)
Echogenic intracardiac focus	6.4 (5 - 8)	0.8 (0.7 - 0.8)
Nicolaidis (2003)		

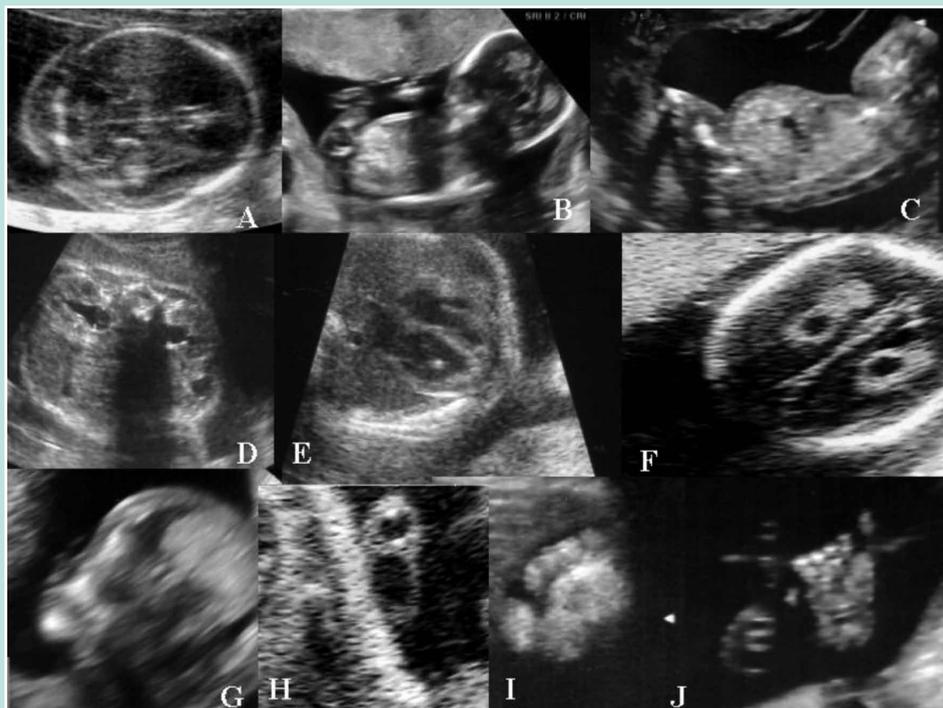
EDEMA NUCAL (Fig.2-A).

Descrito en 1985 por Benacerraf se define como la medición de la tabla externa del cráneo a nivel occipital hasta el margen externo de la piel englobando en el mismo plano la cavidad del septo pelúcido, los pedúnculos cerebrales, los hemisferios cerebelosos y la cisterna magna.

Inicialmente se estableció un punto de corte de 6 mm o mayor, presente prenatalmente en el 35% de las trisomías 21 y solo en el 0,6 % de los fetos normales. La mayoría de los autores consideran

DIAGNÓSTICO PRENATAL

FIGURA 2



A.-Edema nual. B.-intestino hiperecogénico. C.-Acortamiento hueso largos. D.- Pielectasia. E.-Foco ecogénico cardíaco. F.-Quistes plexos coroideos. G.-Ausencia hueso nasal. H.-Arteria umbilical única. I.-Pie en sandalia. J.- Polidactilia

más apropiado el corte de 5 mm. O mayor que aumenta la sensibilidad con un ligero incremento de la tasa de falsos positivos. El corte de 6 mm. Logra una tasa de detección del 33% con una tasa de falsos positivos del 0,1%, el corte en 5m.m. obtiene una sensibilidad del 77,8% con una tasa de falsos positivos del 2%.

INTESTINO HIPERECOGENICO (Fig.2-B).

Se considera intestino hiperecogénico cuando este adquiere una ecogenicidad similar al hueso en comparación con la columna vertebral.



Presenta una incidencia del 1/200 fetos en el 2º trimestre y está presente en el 15% de las trisomías 21, 18, 13 y triploidía, con una Razón de Probabilidad de 6,7.

Es también un marcador de mayor riesgo de resultado perinatal adverso con un riesgo de aneuploidía del 3%, de otras anomalías del 3%, un 1-2% de complicaciones intestinales, de fibrosis quística y de insuficiencia placentaria. El pronóstico es favorable si se descarta aneuploidía, anomalía estructural, infección, fibrosis quística y CIUR.

ACORTAMIENTO HUESOS LARGOS (Fig.2-C).

El acortamiento de los huesos largos fémur / húmero está presente en el 33-41% de las aneuploidías. El fémur corto se observa en el 41,4% de los fetos con trisomía 21 frente al 5,2% de los fetos normales y el humero en el 33,45 frente al 1,5%.

El método más usado en determinar el acortamiento de los huesos largos se basa en comparar la longitud esperada en función del D.B.P. en vez de la edad gestacional entre las 15 y 23 semanas. Es un marcador muy controvertido y se han encontrado un amplio rango de sensibilidades. Algunos estudios no observan una asociación significativa. El riesgo de trisomía 21 es 11 veces mayor en comparación con el riesgo basado en la edad.

PIELECTASIA RENAL (Fig.2-D).

La medición de la pelvis renal se debe realizar en sentido antero-posterior y el punto de corte más admitido es de 4 mm o mayor en el 2º trimestre presente en el 17-25% de las trisomías 21 y en el 2-2,8 de los fetos normales con una Razón de Probabilidad de 1,6 (22). Aislado ligero aumento del riesgo que no justifica cariotipo prenatal.

FOCO ECOGENICO CARDIACO (Fig.2-E).

Se considera foco ecogénico cardiaco cuando su ecogenicidad es similar al hueso. Presente en el 25% de las trisomías 21 y en el 4% de los fetos normales con una Razón de Probabilidad de 1,8-4,2 (13). Es 3 veces más frecuente en asiáticas.

Su localización más frecuente es el ventrículo izquierdo (96%) frente al 4,3% en ambos ventrículos y del 0,7% en el ventrículo derecho, localizaciones con el doble del riesgo genético en comparación con ventrículo izquierdo.

QUISTE DE PLEXOS COROIDEOS (Fig.2-F).

Incidencia del 0,3-3,6% entre las 24-26 semanas en fetos normales con una Razón de Probabilidad de 13,8 para la trisomía 18 y de 1,87 para la trisomía 21 (24) si anomalías asociadas. El 95% remiten antes de la semana 28. El riesgo aumenta si se produce un retraso en la resolución.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

Se debe realizar una exploración detallada en busca de manifestaciones de trisomía 18 (muy poco probable si se observa extensión de la mano fetal) (23). Aislado es un marcador controvertido y se considera variante de la normalidad. Si existen anomalías asociadas está indicado el estudio del cariotipo fetal.

HUESO NASAL (Fig.2-G).

Se debe valorar en un plano sagital medio con un ángulo de insonización cercano a los 45°-135° (26). Presente en el 60% de las trisomía 21 y solo en 1-2% de los fetos normales con una sensibilidad del 41% y una especificidad del 100% (25). Existe una ausencia de osificación en 1/4 parte de las trisomías 21 sin tener en cuenta la edad gestacional.

Los puntos de corte más aceptados son menor de 2,5 MM. A las 16 semanas y de 3,5 MM. a las 20 semanas con una Razón de Probabilidad de 132,21 en la raza blanca y de 8,5 en afro-caribeñas. No aumenta la tasa de falsos positivos. En la raza china son más cortos que en las razas negra y blanca.

Se debe incorporar a la ecografía genética del 2º trimestre que al añadirlo pasa de una sensibilidad del 83% al 90%²⁷.

TABLA 2
PERFORMANCE OF GENETIC SONOGRAM FOR DETECTION OF TRISOMY 21

Study	Sensitivity	FPR	Positive RL	Negative RL
Benacerraf et al. (1994)	73%	4.0%	18	0.3
DeVore and Alfi (1995)	87%	7.4%	12	0.1
Nadel et al. (1995)	80%	4.0%	20	0.2
Bahado-Singh et al (1996)	71%	14%	5	0.3
Bahado-Singh et al (1998)	60%	4.5%	13	0.4
Deren et al. (1998)	63%	13%	5	0.4
Verdin and Economides (1998)	82%	10%	8	0.2
Vintzileos (1999)	82%	13%	6	0.2
Sohl et al. (1999)	67%	19%	4	0.4
Vergani et al. (1999)	59%	5.3%	11	0.4
Smith - Bindman (2001 b)	69%	8.0%	9	0.3
Nyberg (2001 a)	69%	14%	5	0.4
Bromley et al. (2002)	81%	12%	7	0.2

All studies refer to presence of major structural abnormality or soft marker or both



CONCLUSIONES

El uso de marcadores mayores y menores identifican el 50-70% de las trisomías 21, el 80% de las trisomías 18 y el 90% de las trisomías 13 aceptándose una tasa de detección global del 60-82 % (TABLA-2).

La tasa de detección de la ecografía genética depende de varios factores: Marcadores buscados, Edad gestacional, Riesgo de la población estudiada, calidad de la ecografía, Definición de ecografía positiva, Tipo de anomalía cromosómica y Experiencia del ecografista.

La ecografía genética posiblemente solo se debía de aplicar en pacientes de alto riesgo debido a que se necesita una gran experiencia, puede ser peligrosa en pacientes de bajo riesgo por sus tasas de falsos positivos (12-13%) su valor predictivo positivo y sensibilidad que es menor ya que todos los estudios se han realizado en pacientes de alto riesgo por lo que quizás su aplicación más apropiada corresponda a mujeres de alto riesgo que buscan tranquilidad y por tanto una reducción del riesgo mediante una ecografía prenatal normal.

La Razón de Probabilidad de una ecografía normal es de 0,3-0,4 que corresponde a una reducción del riesgo del 70-80% (30)

El uso de marcadores múltiples mejora la sensibilidad en la detección de trisomía 21 pero también se produce un aumento de la tasa de falsos positivos y si la presencia de un solo marcador se considera un valor predictivo positivo la tasa de falsos positivos puede llevar a una preocupación excesiva y una pauta equivocada en mujeres de bajo riesgo.

**TABLA 3
SCORE ECOGRAFÍA GENÉTICA**

HALLAZGO ECOGRAFICO		PUNTOS ADICIONALES POR EDAD MATERNA	
Defecto Mayor	2	< 35 años	0
Edema Nucal	2	> = 35 años	1
Huero / Femur corto	1	= > 40 años	2
Intestino Hiperecogenico	1		
Pielectasia	1		
Foco Ecogenico Cardiaco	1		

SI SCORE > = 2 TECNICA INVASIVA	
Benacerraf et al	

DIAGNÓSTICO PRENATAL

Para evitar ese riesgo se ha ideado scores como el descrito por Benacerraf que asigna 2 puntos a las anomalías estructurales y pliegue nucal y 1 punto a los marcadores menores, indicando una técnica invasiva si se obtiene una puntuación de 2 o mayor con lo que se evitaba los falsos positivos de un solo marcador pero podría disminuir la sensibilidad por lo que se modificó posteriormente asignando 1 punto a la edad materna entre 35-39 años y 2 puntos a la edad de 40 o más años (TABLA-3). Su ventaja es que es fácil de entender y aplicar 33-34. Se debería de incluir la valoración del hueso nasal.

La ecografía genética reduce la tasa de técnicas invasivas y puede mejorar la selección de candidatas para dichas técnicas con el fin de reducir los abortos de fetos sanos relacionados con dichas pruebas sin reducir de forma significativa la tasa de detección. Se ha cuestionado si las pacientes consideradas de riesgo realmente necesitan someterse a técnicas invasivas (29).

La detección selectiva del primer trimestre (sérica y ecográfica) aportan información que podría incorporarse a la ecografía genética para ofrecer valores individualizados de riesgo de trisomía 21 (31), es la denominada Evaluación Sistemática o Cribado Secuencial que valora el cálculo de riesgo individual en base al riesgo basal según la edad materna y gestacional, que se multiplica por factores derivados de pruebas y análisis que puedan aumentar o disminuir el riesgo individual que se convierte en el nuevo riesgo basal para la siguiente prueba.

No existe razón fisiológica de relación de los marcadores ecográficos del 2º trimestre, la translucencia nucal y bioquímica del 1º y 2º trimestre por lo que es lógico suponer que son independientes y al estimar el riesgo de un embarazo con un marcador del 2º trimestre se debería tomar en cuenta los resultados de pruebas de cribado anteriores.

Existen unas excepciones a la presunción de independencia entre los datos de los diferentes cribados en el cribado secuencial, como son: Traslucencia nucal, cardiopatía y edema nucal. Intestino hiperecogénico (puede deberse a sangrado intramniótico), acortamiento del fémur (puede deberse a una insuficiencia placentaria) y podría relacionarse con la bioquímica sérica (beta-hCG, inhibina A, estriol) que pueden ser marcadores de daño placentario y por tanto no deben calibrarse como independientes. La coincidencia de factores bioquímicos y ecográficos de la insuficiencia placentaria reduce la posibilidad de trisomía 21 y se debe extremar la vigilancia de eclampsia y CIUR.

Otro método propuesto es la valoración de riesgo de la ecografía genética ajustado a la edad materna para la trisomía 21 (TABLA-4), que integra el riesgo de los marcadores con el riesgo con el riesgo a priori en la edad materna y el riesgo a posteriori mediante los índices de probabilidad (35-36). La edad materna aumenta la sensibilidad y la tasa de falsos positivos, que es válido para las mujeres de más edad que en general desean una alta sensibilidad y a su vez minimiza la tasa de falsos positivos (4%) para las mujeres jóvenes con una sensibilidad aceptable (62%).



TABLA 4
ODDS ESPECÍFICO DEL SÍNDROME DE DOWN FETAL SEGÚN LA EDAD MATERNA DURANTE EL SEGUNDO TRIMESTRE BASADO EN LOS INDICADORES ECOGRÁFICOS DE ANEUPLOIDÍA FETAL ¹

Edad Materna (Años)	Odds* (1:-) ²	Odds* (1:-) ²						
		Antes de la Ecografía	Ecografía Normal (RP 0,36)	Engrosamiento Nucal (RP 11)	Intestino Hiperecogénico (RP 6,7)	Longitud del fémur corta (RP 1,5)	Longitud del húmero corta (RP 5,1)	Foco hiperecogénico cardíaco (RP 1,8)
20	1.176	3.265	108	176	784	231	654	784
21	1.160	3.220	106	174	774	228	645	774
22	1.136	3.154	104	170	758	224	632	758
23	1.114	3.093	102	167	743	219	619	743
24	1.087	3.018	100	163	725	214	604	725
25	1.040	2.887	95	156	694	205	578	694
26	990	2.748	91	149	660	195	550	660
27	928	2.576	85	139	619	183	516	619
28	855	2.373	79	128	570	168	475	570
29	760	2.109	70	114	507	150	423	507
30	690	1.915	64	104	460	136	384	460
31	597	1.657	55	90	398	118	332	398
32	508	1.409	47	77	339	100	283	339
33	421	1.168	39	64	281	83	234	281
34	342	948	32	52	228	68	190	228
35	274	759	26	42	183	55	153	183
36	216	598	21	33	144	43	120	144
37	168	465	16	26	112	34	94	112
38	129	357	13	20	86	26	72	86
39	98	270	10	15	66	20	55	66
40	74	204	8	12	50	15	42	50
41	56	154	6	9	38	12	32	38
42	42	115	5	7	28	9	24	28
43	31	84	4	5	21	7	18	21
44	23	62	3	4	16	5	13	16

1) Usando las relaciones de probabilidad de Nyberg y cols, en la Tabla 21-8.

2) Odds ratios basados en la fórmula: odds para el síndrome de Down =(odds para la edad materna) / RP + 1 - 1 / RP, donde RP es la relación de probabilidad.

Datos de Nyberg DA, Souter VI, El-Bastawissi A, Young S, Luthhardt F, Luthy DA, Isolated sonographic markeers for detection of fetal Down syndrome in the second trimester or pregnancy J. Ultrasound Med 2001; 20(10): 1053- 1063

DIAGNÓSTICO PRENATAL

FENOTIPO DE LAS ANEUPLOIDÍAS¹

“SONOGRAMA GENÉTICO”

Trisomía 21 Síndrome de Down Prevalencia de 1:183

BHCG > 2 MoM (10 - 14ª Sem)

PAPP-A < 0,4 MoM (10 -14ª Sem)

Braquicefalia

Microcefalia

Ventriculomegalia

Pliegue Nucal > 3 mm

Canal Atrioventricular Común

Atresia duodenal y /o esofágica

Clinodactilia

Acortamiento de la 2ª Falange del 5º dedo

Hidronefrosis leve

Intestino ecogénico

C.I.R. Asimétrico Tardío

“Sandal Gap”

Fémur y DOF cortos

Trisomía 18 Síndrome de Edwards Prevalencia de 1:859

BHCG > 2,4 MoM (10 - 14ª Sem)

PAPP-A < 0,5 MoM

Translucencia Nucal > 3 (S = 70%, FP = 5%)

CRL bajo y CIR Simétrico Precoz (45%)

Cráneo en “Fresa” (63%)

Dextrocardia, Bradicardia, CIV (45%)

Micrognatia: S. Edwards (39%)

“Pies en Hamaca” (21%)

Nefropatías (20%)

Hernia diafragmática (8%)

Flujo Umbilical Diastólico Reverso

Dilatación Cisterna Magna (3%)

Ventriculomegalia, Quistes Coroideos

DTN (2%)

Agen. C. Calloso (2%)

Hendidura Facial

Hidramnios

Acabalgamiento de dedos

Aplasia radio, Polidactil

Exomphalos (55%)

Art. Umbilical Única

Atresia esófago

Triploidías: prevalencia de 1:2000

Paternas: Degeneración Molar

Maternas:

CIR asimétrico precoz. CRL bajo

Pliegue Nucal > 3 mm

Ventriculomegalia, DTN, Dandy Walker

Micrognatia. Sindactilia

Cardiopatías: Hipoplasia Dcha. CIV

A. Umbilical Única

Dedo del “autostopista”

¹ Nicolaides K H, Sebire NJ, Snijders RJM The 11-14 week scan (1999). Modificado J. Díaz Recaséns



FENOTIPO DE LAS ANEUPLOIDÍAS¹

“SONOGRAMA GENÉTICO”

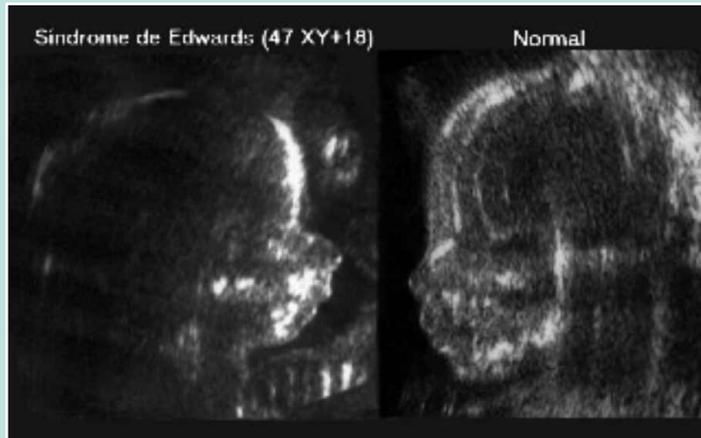
Monosomía X Síndrome de Turner Prevalencia de 1:270

Higroma
 Hidrops No Inmune
 Cardiopatías: Hipoplasia Izqda. y A. Aórtico
 Hidronefrosis leve
 “Riñón de Herradura”
 Flujo Umbilical Diastólico Reverso

Trisomía 13 Síndrome de Patau Prevalencia de 1:1000

Translucencia Nucal > 3 (50%)
 Holoprosencefalia
 Anomalías faciales
 Microcefalia
 Cardiopatías
 Nefropatías
 Polidactilia
 Riñones hiperecogénicos
 Flujo Umb. Diast. Reverso
 Megacystis
 Taquicardia

MARCADORES DE ANEUPLOIDÍAS



A.- Ausencia del Hueso Nasal y perfil característico del Sind. Edwards

DIAGNÓSTICO PRENATAL

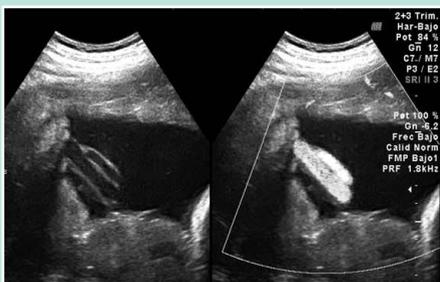
MARCADORES DE ANEUPLOIDÍAS



B.- Intestino hiperecogénico



C.- Ascitis fetal



D.- Arteria Umbilical única



E.- CIR Asimétricos precoz en Triploidia



F.- Riñón Multiquístico



G.- Translucencia nucal aumentada



A.- Ectasia piélica



B.- Polidactilia



C.- Higroma quístico (Síndrome de Noonan)



D.- Translucencia nucal aumentada

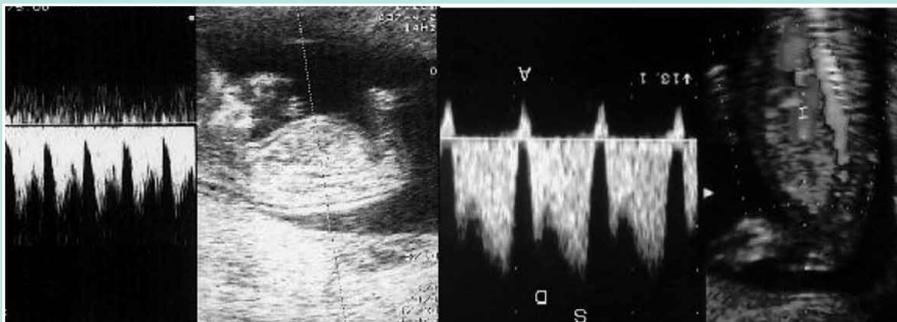


E.- Mega vejiga



F.- Quistes de los plexos coroideos

DIAGNÓSTICO PRENATAL



A.- Flujo del ductus venoso de Arancio normal y reverso



B.- Hiperrefringencia intracardiaca



C.- Acráneo



D.- Polidactilia



PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS INVASIVOS

A. Galindo Izquierdo

I. Herraiz García

Las técnicas invasivas en Diagnóstico Prenatal permiten completar el diagnóstico de numerosas entidades patológicas fetales y establecer la actitud obstétrica adecuada. El problema común a todas ellas reside precisamente en su carácter invasivo, de modo que ponen en peligro la evolución de la gestación. Por ello, es esencial hacer una adecuada selección de las gestaciones que pueden beneficiarse de su realización. La indicación más común es el diagnóstico de las cromosopatías. Existen varios métodos para obtener células fetales o del trofoblasto para hacer el estudio que haya motivado la prueba. Las más empleadas son la biopsia corial (BC), la amniocentesis, fundamentalmente su forma clásica (AC) o del II trimestre, y la cordocentesis.

BIOPSIA CORIAL (BC)

Consiste en la extracción de una muestra de trofoblasto por vía transcervical (BC-TC) o transabdominal (BC-TA). Permite estudios cromosómicos, moleculares y bioquímicos (1). La transición que ha experimentado en los últimos años el cribado prenatal de las aneuploidías desde el II al I trimestre de la gestación, dados los numerosos beneficios de este, ha llevado consigo un fortalecimiento del papel de la BC en el ámbito del diagnóstico prenatal, existiendo un mayor número de personal entrenado para su realización y de laboratorios preparados para la manipulación y estudio de las vellosidades coriales. Los temores iniciales respecto a su seguridad y eficacia han quedado disipados, y en la actualidad se considera que es la técnica de elección cuando es necesario estudiar el cariotipo fetal antes de la semana 14 de gestación (2).

1. Técnica

La BC puede hacerse a partir de la semana 9 de gestación, siendo más adecuada su realización entre las semanas 10 y 13, momento en el que ya se han diferenciado ya el corión frondoso con sus vellosidades y el liso, y esto es reconocible mediante ecografía. Antes de cualquier BC debe hacerse una minuciosa exploración para visualizar el feto, datar la gestación y localizar el máximo grosor corial diseñando la estrategia de la biopsia. La BC ha de hacerse siempre bajo control ecográfico transabdominal continuo, visualizando en todo momento la trayectoria de la aguja o pinza empleadas, tanto en su introducción como en su retirada, así como la succión o tracción del corion. Es siempre un procedimiento ambulatorio, cuya realización debe ir precedida de una antisepsia de la piel o cervico-vaginal. No suele ser necesario utilizar anestesia local, especialmente para la BC-TC, pero para la BC-TA, y sobre todo si se emplean las agujas de mayor calibre (17 ó 18G), sí es recomendable la infiltración previa del trayecto.

Para la BC-TA se emplean diferentes agujas, tanto sencillas (18G, 20G) como dobles (17/19G, 18/21G), y también diferentes sistemas de aspirado (presión negativa mediante jeringa, presión negativa con sistema de vacío, pinza-fórceps de biopsia), sin que se que haya probado que

DIAGNÓSTICO PRENATAL

ninguno de ellos sea superior a los demás, con lo que cada uno emplea aquél que le proporciona mejores resultados. Algo similar sucede con la BC-TC, de modo que algunos prefieren utilizar una pinza-forcéps de biopsia y otros una cánula para aspiración (nivel de evidencia IV). Lo más importante, independientemente del dispositivo que se emplee, es obtener un volumen de muestra suficiente para permitir un diagnóstico citogenético. Para facilitar la obtención de una muestra suficiente es útil, una vez introducida la aguja en la placenta, realizar suaves movimientos de vaivén con el trocar en el corion para facilitar el desprendimiento de las vellosidades que son posteriormente aspiradas. En cualquier caso, es recomendable comprobar in-situ y, preferiblemente, mediante microscopio la existencia de vellosidades coriales en cantidad suficiente en el material extraído. Si, por el contrario, la biopsia resulta insuficiente se repite el procedimiento hasta obtener la cantidad deseada. No obstante, no debe repetirse más de tres veces la introducción de la aguja/pinza, pues en estos casos aumentan hasta el 10% la tasa de pérdidas fetales. En manos expertas, la extracción resulta exitosa en el 99% de los casos, no existiendo diferencias significativas en la cantidad de vellosidades extraída entre la BC-TA y la BC-TC.

La elección de la vía de acceso depende fundamentalmente de la localización del corion y de su accesibilidad así como de las preferencias del operador. La BC-TC es de elección cuando la placenta se inserta en la cara posterior y que la BC-TA cuando se sitúa en el fondo del útero.

La BC puede hacerse hasta el final de la gestación. El problema es que la obtención de vellosidades suficientemente activas mitóticamente disminuye progresivamente al progresar el embarazo. No obstante, puede ser útil en aquellos casos en que no sea posible la realización de otras técnicas como la amniocentesis o la cordocentesis.

TÉCNICA DE LA BIOPSIA CORIAL

- 1º Ecografía Obstétrica para informarnos de la edad gestacional y localizar la placenta y vía de acceso (CRL, TN y morfología)
- 2º Asepsia con Clorhexidina de la zona de punción cutánea, o cervical (H₂O₂ y Povidona Iodada).
- 3º Transabdominal: Punción ecoguiada, mediante aguja con mandril de calibre 17G y 8 - 12cm y pinzas de 22G, o punción-aspiración 20G.
- 4º Transcervical: Introducción transcervical del Fórceps o cánula de Aspiración.
- 5º Aspiración o tracción de las vellosidades coriales.
- 6º Retirada y reaseptización de la zona.
- 7º Se aconseja reposo relativo las primeras 24 horas, hasta el control ecográfico. Profilaxis Anti-D (250 mcg I.M.) en los casos de incompatibilidad Rh.



Siguiendo los protocolos nacionales (3), tras cualquier técnica invasiva debe administrarse inmunoglobulina anti D en todas las pacientes Rh negativas con test de Coombs indirecto negativo para evitar una posible sensibilización (nivel de evidencia Ia).

2. Experiencia del operador

Al igual que la técnica en sí, la experiencia del que la realiza es muy importante para que el resultado sea exitoso, siendo esto común para todas las técnicas invasivas. Diferentes estudios han analizado este aspecto y en todos se llega a la conclusión de que cuanto mayor sea la experiencia del operador, mayor es la tasa de éxitos con la primera punción, menor la tasa de punciones fallidas y menor la tasa de pérdidas fetales 4-9. Sin embargo, en estos estudios no se ha llegado a fijar un número de procedimientos/año que defina al operador experto, habiéndose propuesto cifras tan dispares como 15, 30, 50 ó 100. Instituciones tan afamadas como el Royal College of Obstetricians and Gynaecologists definen al operador "ocasional" como aquel que realiza menos de 10 procedimientos/año, y en el que cabe esperar una mayor tasa de pérdidas gestaciones asociadas a la técnica (10,11). Sin embargo, no está claro si un operador debidamente entrenado debe perder su acreditación si no realiza un número de procedimientos/año (11).

En este mismo sentido, aunque a nivel de centros, se ha constatado en un reciente estudio, realizado en un período de 11 años, cómo aquellas instituciones con menos de 500 AC (es decir, menos de 50AC/año) tienen una tasa de pérdidas fetales superior a la de aquellos centros que realizan más de 1.500 AC (es decir, aproximadamente 150 AC/año) (RR 2.2; 95%IC: 1.6, 3.1). Del mismo modo, la tasa de pérdidas fetales es un 40% superior en aquellos centros que realizan menos de 1.500 BC, comparado con aquellos que hacen más de 1.500 (12). Por tanto, parece que para que un centro especializado en diagnóstico prenatal alcance los estándares de calidad aceptables debería realizar al menos 150 AC y 150 BC/año, es decir, 12-15/mes ó 3-4/semana, máxime si se tiene en cuenta que estos procedimientos suelen repartirse entre varios operadores. Alcanzar estos números puede resultar cada vez más difícil para algunos centros dada la mejor selección de las gestantes candidatas a una técnica invasiva que se hace hoy en día a través de las diferentes formas de cribado combinado. Esto ha llevado a proponer la centralización de estas técnicas invasivas en un número menor de centros con el fin de preservar los estándares de calidad y reducir al máximo las pérdidas fetales (12).

Para el especialista que esté interesado en la realización de técnicas invasivas en diagnóstico prenatal son de crucial importancia los siguientes dos puntos:

- Por una parte, adquirir los conocimientos necesarios y recibir el entrenamiento adecuado en el ámbito de instituciones avaladas por su trayectoria y casuística, asignación que compete a las autoridades sanitarias. Probablemente sea imposible fijar un número determinado de procedimientos supervisados que, una vez realizados, asegure que el especialista interesado se ha convertido en competente para hacer técnicas invasivas. Obtener esta competencia es una mezcla de entrenamiento y habilidades, lo cual hace que cada uno la obtenga en un momento determinado. Por ello, los centros de preparación, que dispondrán de auténticos expertos en técnicas invasivas

DIAGNÓSTICO PRENATAL

con un número mínimo de 50 técnicas invasivas al año, deberán consensuar un sistema de entrenamiento y evaluación, que estará respaldado por la administración sanitaria. La adecuada preparación del especialista quedará acreditada en el correspondiente diploma.

- Por otra, el tener asegurado el mantenimiento de la práctica. De poco vale prepararse si luego no se tiene la opción de ejecutar lo aprendido. Tampoco es posible establecer qué número mínimo de técnicas han de hacerse al año para mantener la competencia, aunque algunas instituciones lo han fijado arbitrariamente en 10, número por debajo del cual una persona que haya sido adecuadamente preparada podría perder su competencia (10).

Sería ideal disponer de un sistema de auditoría de resultados, no ya genéricos, sino personales, de modo que el especialista que realice técnicas invasivas (principalmente, aquellos con mayor número de procedimientos) vea periódicamente evaluados sus resultados y, fundamentalmente, sus complicaciones. Así, por ejemplo, en el caso de la AC el número de segundas punciones no debe ser superior a 4 en 50 AC consecutivas ó 7 en 100, y la tasa de pérdidas gestacionales no debería ser mayor de 3 en 50 ó 4 en 100. Para la BC los límites que no se deberían superar, tanto para los fracasos en obtener muestra como para las pérdidas gestacionales, serían 5 en 50 ó 8 en 100. Evidentemente, siempre se tendrá en cuenta cuál ha sido la indicación de la técnica invasiva porque en el contexto de determinadas anomalías (p.ej., higroma quístico) es esperable una mayor tasa de abortos espontáneos, independientemente de si se ha realizado o no una técnica invasiva. Cada centro en el que se realicen estas técnicas debería disponer de un sistema de recogida de datos y monitorización de los mismos sólido y fiable.

3. Ventajas

La BC puede realizarse desde etapas muy tempranas de la gestación, siendo ésta su principal ventaja frente a la AC (13). Esta posibilidad de conocer más precozmente el cariotipo fetal permite tanto tranquilizar a los padres antes cuando el resultado es normal como realizar una interrupción más precoz y segura de la gestación en caso de anomalía cromosómica.

Ventajas de la Biopsia Corial	Inconvenientes de la Biopsia Corial
Precocidad (10ª semana en adelante).	Procesado y Transporte más difícil
Necesaria con el screening del 1er Trimestre.	Mayor frecuencia de Mosaicos y Anomalías Citogenéticas de difícil interpretación.
Vía vaginal y abdominal que la hace versátil para situaciones comprometidas: Miomas, Gemelares, Reducciones embrionarias.	Riesgo similar al de la amniocentesis pero por su precocidad, va seguida de más pérdidas fetales que serán atribuidas al proceder.
Rápida en los resultados (Método directo).	¿Peligro de hipoplasias distales?
Mejor para análisis de DNA y Bioquímico.	
Útil también en gestaciones tardías "urgentes".	
No dolorosa (Vía vaginal).	
Fácil aprendizaje en abortos diferidos	



4. Fiabilidad del diagnóstico citogenético

Las vellosidades coriales tienen tres capas: una externa o sincitiotrofoblasto, una media o citotrofoblasto, y otra interna mesodérmica que contiene los vasos capilares. El citotrofoblasto posee un elevado índice mitótico que facilita la disponibilidad de numerosas mitosis espontáneas en las que se puede realizar el análisis cromosómico directo, siendo posible obtener el resultado en pocas horas. Por el contrario, las células del núcleo mesodérmico necesitan ser cultivadas para obtener un resultado citogenético. Esta diferente procedencia de las líneas celulares estudiadas en la BC abre la posibilidad de obtener resultados discordantes y, por tanto, es muy importante conocer la fiabilidad de los resultados de una BC.

Hoy en día conocemos que el estudio genético realizado a partir de las vellosidades coriales proporciona un resultado válido en el 99% de los casos y tiene un elevadísimo grado de precisión, especialmente para el diagnóstico de las aneuploidías más comunes (14,15). Solamente es preciso recurrir a otra técnica invasiva en el 1% de las BC, bien por haber obtenido resultados citogenéticos ambiguos, por fracaso del cultivo o por contaminación materna.

La contaminación materna es poco frecuente pero es cierto que las muestras obtenidas en las BC son una mezcla de vellosidades coriales y decidua materna. La manipulación de las muestras por personal experto que proceden a su limpieza y a la elección con microscopio de las vellosidades más nítidas, rechazando las pequeñas y los fragmentos atípicos, minimiza este problema (16) pero en ocasiones quedan células maternas adheridas a la vellosidad y que pueden crecer en el cultivo. En este supuesto, en el cultivo se obtendrían dos líneas celulares, con representación no necesariamente similar de modo que podría existir incluso un sobrecrecimiento de las células maternas, llevando en última instancia a errores diagnósticos e incluso a un diagnóstico incorrecto del sexo (14,17). El estudio directo de la vellosidad recién obtenida evita la contaminación materna pero esta afecta al 1.8-4% de los cultivos (14). Afortunadamente, la detección de la contaminación materna en el laboratorio es sencilla y, por tanto, es excepcional que haya errores clínicos de relevancia por este problema. Es algo más frecuente en la BC-TC y cuando el volumen de muestra obtenida es muy pequeño.

La segunda fuente potencial de errores diagnósticos es la existencia de un mosaicismo confinado a la placenta. En efecto, entre la fórmula cromosómica real del feto y la del tejido extraembrionario corial analizado puede existir discordancia, apareciendo por tanto resultados falsos positivos o falsos negativos. Esta discordancia, que en un principio se pensó que invalidaría la BC y su aplicación en la clínica, es poco frecuente y su conocimiento ha permitido explicar algunos casos de pérdidas fetales y del retraso del crecimiento intrauterino. Para explicar la génesis de estas discordancias es preciso recordar que a partir del estadio de 64 células, se distingue en la diferenciación celular normal un grupo celular interno de 3-4 células que posteriormente formará el embrión, el tejido mesodérmico de las vellosidades coriales, el amnios y el saco vitelino, mientras que las otras células darán lugar a las estructuras extraembrionarias. La mayoría de

DIAGNÓSTICO PRENATAL

estas formarán el sincitiotrofoblasto y el citotrofoblasto y las series celulares pueden evolucionar de modo diverso a partir del estadio de 16 ó 32 células (18). Las discordancias citogenéticas se explican por esta diferente procedencia celular y pueden obedecer a dos mecanismos diferentes. El primero se basa en que en las sucesivas divisiones mitóticas de un embrión trisómico, producto a su vez de un error meiótico inicial en uno de los gametos, se pierda uno de los cromosomas trisómicos en una o más de las células aneuploides iniciales. Este mecanismo daría lugar a una mórula en mosaico en la que un número variable de células tendrían una dotación disómica. Dado que sólo una pequeña proporción de células dan lugar a las estructuras embrionarias y que la tolerancia del embrión a la trisomía es menor que la de la placenta, es probable que la dotación trisómica quedara confinada a esta última y la disómica al feto. Este mecanismo podría conducir a una disomía uniparental, en la que los dos cromosomas de una célula proceden de un único progenitor, y que puede tener impacto clínico cuando el par implicado de cromosomas porta genes cuya expresión depende del progenitor originario (19). Una segunda posibilidad es la existencia de errores mitóticos postcigóticos, que también originan una mórula en mosaico con una proporción variable de células aneuploides, dependiente del momento de la no-disyunción. Si estos errores mitóticos tienen lugar en las fases más precoces del desarrollo de la mórula pueden afectar al feto del mismo modo que lo hacen los errores en la meiosis. Si son más tardíos, una vez que se ha producido la diferenciación celular, proporcionarían un escenario similar al de los errores meióticos antes descritos con sólo una línea celular afecta (15). Los mosaicismos confinados a la placenta pueden alterar la función de esta, conduciendo a la aparición de retrasos del crecimiento fetal y complicaciones perinatales (18,20-23). El mecanismo último por lo que esto sucede no es conocido y no se produce con todos los cromosomas pero, por ejemplo, cuando el cromosoma 16 es el implicado, en la mayoría de los casos tiene lugar un retraso grave y precoz del crecimiento (24-26). Por ello, aunque la detección de mosaicismos confinados a la placenta supone un desafío para un correcto diagnóstico citogenético fetal, también puede ser de ayuda para la predicción precoz de complicaciones gestacionales.

Estos mosaicismos son confirmados en el feto en el 10-40% de los casos. La probabilidad de que las células aneuploides encontradas en la BC existan también en el feto está en relación con el tejido analizado y con el cromosoma involucrado. Como puede suponerse, los mosaicismos encontrados al analizar tejido mesenquimal cultivado de las BC tienen más probabilidades de ser un mosaicismo verdadero en el feto. Por otra parte, los mosaicismos que afectan a los cromosomas 13, 18 y 21 se confirman en el 19% de los casos mientras que los que afectan a cromosomas poco frecuentes, se confirman sólo en el 3%. En cualquier caso, cuando se diagnostique un mosaicismo tras el análisis del material cultivado, debe ofrecerse una AC, aunque con esta también cabe la posibilidad de encontrar resultados falsos positivos y falsos negativos. No obstante, en la mayoría de los casos (94%) informará del cariotipo real del feto. Dadas estas limitaciones, en todos estos casos debe realizarse una exploración ecográfica minuciosa, que puede avalar el diagnóstico del mosaicismo al revelar anomalías compatibles con la cromosomopatía detectada. En última instancia, puede ofrecerse a la pareja la posibilidad de recurrir al análisis de la sangre fetal obtenida por cordocentesis.



5. Riesgos

El principal riesgo tras una técnica invasiva es la pérdida de la gestación. Hay dos formas de medir esta complicación: por una parte, contabilizar la tasa global de pérdidas fetales, donde se incluirían tanto las pérdidas que espontáneamente suceden a cualquier edad gestacional como aquellas realmente imputables al procedimiento. Por otra, contabilizar sólo estas últimas. A su vez, para determinar estas se han realizado estudios que comparan las pérdidas en el grupo sometido a la técnica invasiva estudiada con las habidas en un grupo control constituido bien por gestantes sometidas a otra técnica invasiva o bien por gestantes no sometidas a ninguna. Este último diseño, que sería el que a priori permitiría conocer mejor en cuánto aumenta la probabilidad basal de perder la gestación la realización de una determinada técnica invasiva, es el más complicado dada la dificultad para encontrar un grupo control apropiado tanto desde el punto de vista cualitativo, en el que cada caso sometido a la técnica invasiva analizada esté apareado con un control de similares características en cuanto a edad materna, paridad, raza, situación socio-económica y demás factores que influyen en la probabilidad basal de evolución gestacional adversa, como cuantitativo, en el que el tamaño muestral sea lo suficientemente grande para poder detectar diferencias pequeñas. A esto se añadiría los problemas éticos que se plantearían para diseñar un estudio randomizado de estas características, y los metodológicos, fundamentalmente en el grupo control, para el diagnóstico de las pérdidas fetales espontáneas (27).

En el caso concreto de la BC, la mayor parte de los estudios han comparado su seguridad frente a la de la AC. En una reciente revisión sistemática, que incluye artículos publicados mayoritariamente en la última década (aunque no todos son estudios randomizados ni incluyendo grupo control), se observa que la tasa de pérdidas en los primeros 14 días post-BC es 0.7% (95%IC: 0.3-1.4), que asciende hasta 1.3% (95%IC: 0.9-1.7) si se incluyen las pérdidas en los primeros 30 días post-BC, y hasta 2.0% (95%IC: 1.4-2.6) si se incluyen las pérdidas hasta la semana 24 (28). La mayoría de los estudios existentes cifran la tasa de pérdidas fetales, calculada a partir de la BC y hasta la semana 28, en un 2-3%, es decir, un 1-1.5% superior a la de la AC. No obstante, hay que tener en cuenta que también la tasa de abortos espontáneos entre las semanas 11 y 13, momento en que se suelen concentrar las BC, es un 1% superior a la existente entre las semanas 15 y 16, momento en el que se suelen concentrar las amniocentesis (27). Por tanto, si se pretende comparar la seguridad de la BC frente a la de la AC, el reclutamiento de las pacientes en cada grupo debe realizarse en un momento de la gestación previo al de la realización de la BC para posteriormente comparar la tasa total de pérdidas en cada grupo, incluyendo tanto las espontáneas como las inducidas por un resultado citogenético desfavorable. De esta manera consigue eliminarse el sesgo que se introduce al comparar técnicas invasivas que se realizan a diferente edad gestacional. Así se han realizado amplios estudios prospectivos comparativos: en el estudio multicéntrico canadiense, con participación de 11 centros y más de 2.500 pacientes asignadas a cada procedimiento, la tasa total de pérdidas (incluyendo la espontáneas, las inducidas y las tardías) post-BC fue del 7.6% mientras que para la AC fue del 7.0%, diferencias que no son significativas (RR 1.10; 95%IC: 0.92, 1.30). En este estudio tampoco se observaron diferencias entre ambas técnicas en las tasas de prematuridad, bajo peso al nacimiento o complicaciones

DIAGNÓSTICO PRENATAL

maternas (29). En el estudio multicéntrico (7 centros) norteamericano se observó que la tasa de pérdidas con la BC excedía en un 0.8% a la de la AC, diferencias tampoco significativas (30), y también se constató cómo las introducciones repetidas del catéter para obtener la muestra multiplicaban el riesgo de aborto (10.8% con 3 ó más intentos vs. 2.9% cuando sólo se hacía una introducción). Posteriormente a estos dos estudios aparecieron otros dos en Europa. El primero de ellos fue un randomizado realizado en Dinamarca, con 1068 pacientes asignadas a BC-TC, 1078 a BC-TA y 1158 a AC. Aunque no se observaron diferencias en la tasa de pérdidas fetales entre la BC-TA y la AC (RR 0.9; 95%IC: 0.66, 1.23), globalmente la BC sí se acompañaba de un riesgo de pérdida fetal ligeramente superior al de la AC (RR 1.30; 95%IC: 1.01, 1.67), producto principalmente de la elevada tasa de pérdidas tras la BC-TC (RR 1.70; 95%IC: 1.30, 2.22), técnica en la que los operadores tenían menor experiencia (31). En el otro estudio europeo, multicéntrico, con más de 3.200 gestaciones incluidas, se observó que la tasa de pérdidas con la BC superaba en un 4.6% a la de la AC (7.5% vs. 1.6%, RR 1.51; 95%IC: 1.24, 1.84) (32) pero, mientras que en los centros participantes en los multicéntricos canadiense y norteamericano el promedio de BC por año era superior a 100, en el estudio europeo sólo era de 50. Estudios randomizados posteriores tampoco observaron diferencias significativas en las pérdidas tras la BC y la AC ni tampoco la elevada tasa de abortos tras la BC-TC (33-34). Todos los estudios citados son de finales de la década de los '80 y primeros años de los '90, cuando la resolución de los aparatos de ecografía era menor que la actual. Sin embargo, estudios realizados ya en este siglo comparando también la seguridad de la BC frente a la AC, y donde incluso se estratificaban los grupos en función de la edad materna dada el impacto que esta tiene en la tasa de abortos espontáneos, especialmente a partir de los 30 años (35), han llegado a las mismas conclusiones (36). En resumen, la BC y la AC son técnicas igualmente seguras, siempre y cuando estén realizadas por personal experimentado, de modo que, cuando la experiencia del operador/es con ambas es similar, también las pérdidas fetales son similares (12,28-30,36) (nivel B de evidencia), afirmación también suscrita en una reciente revisión Cochrane (37). Es importante destacar que la curva de aprendizaje para realizar una BC con un mínimo riesgo es significativa, especialmente para la BC-TC (37-39) y, por ello, los riesgos de estas técnicas sólo se igualan en centros con experiencia (8,40). Algunos autores han señalado que la curva de aprendizaje para la BC se estabiliza a partir de los 175 procedimientos (8). Aunque parece otorgarse un mayor riesgo a la BC-TC (37), en otros estudios no se han encontrado diferencias significativas entre la BC-TC y la BC-TA (33).

La infección aguda después de una BC es infrecuente, menor del 0.5% (13). No existen diferencias significativas entre la BC-TC y la BC-TA. Claro está, si hay una infección vaginal activa en el momento de la BC-TC debe demorarse el procedimiento hasta que ceda el episodio infeccioso o recurrir a la BC-TA. No es preciso el tratamiento antibiótico profiláctico post-BC.

Tras una BC-TC es común (32%) la existencia de una pérdida hemática que, en la mayoría de los casos, es escasa y sólo en el 7-10% es significativa. En la inmensa mayoría de los casos es un sangrado autolimitado. Esta complicación es mucho más rara con la BC-TA (13). En el 4% de las BC-TC se forma un hematoma retrocorial que suele desaparecer antes de la semana 16.



Entre los riesgos propiamente fetales están la aparición de síndromes oromandibulares o de anomalías reduccionales de los miembros. Dado que la frecuencia natural de estos defectos es muy baja (6/10.000 nacidos vivos) son necesarias series muy amplias para obtener conclusiones válidas (41). A pesar de esto, los resultados observados han sido completamente dispares de modo que algunos no han encontrado un aumento de estos defectos (42) y otros un incremento en un factor 9 entre los fetos que fueron sometidos a una BC (43). Con el fin de aclarar la situación, la OMS reunió toda la información disponible y llegó a la conclusión de que la BC no estaba asociada con la aparición de patología fetal cuando se realizaba después de la semana 8ª de gestación (2), pero si se hacía antes de ese momento se multiplicaba por 3 la probabilidad de aparición de las anomalías antes citadas (44,45), tanto más cuanto más precozmente se hiciera la BC (41). Por tanto, se aconseja no realizar la BC por debajo de esta edad gestacional, pero si se realiza más allá de la semana 9 debe considerarse una técnica segura tras la cual la tasa de las anomalías fetales no es superior a la de la población general (2). El mecanismo por el que se producirían estas anomalías sería a través de una trombosis placentaria con posterior embolismo fetal o bien por el daño vascular útero-placentario producido por la BC, que provocarían una hipoperfusión fetal focal con ausencia del desarrollo de la estructura dañada. Estudios posteriores tampoco han observado relación alguna entre la BC, realizada más allá de la semana 9 + 0, y la aparición de anomalías músculo-esqueléticas del tipo de luxación de cadera o rodilla, pie equino-varo o artrogriposis, o la existencia de problemas respiratorios en el recién nacido (46).

6. Condiciones especiales

a) *Gestantes con infección crónica como hepatitis B, hepatitis C ó HIV*: no hay suficiente información en la literatura referente al riesgo de transmisión vertical al feto tras una BC cuando la madre es portadora del antígeno de superficie de la hepatitis B o en mujeres positivas para la hepatitis C. Para el HIV, se ha comprobado que la BC no aumenta el riesgo de transmisión vertical cuando la paciente recibe tratamiento antirretroviral (47). Dada la escasa información disponible relativa al riesgo de las técnicas invasivas en estas pacientes, especialmente para la BC, es recomendable en todas estas situaciones extraer la máxima información proporcionada por los métodos no invasivos antes de indicar la realización y elección de una técnica invasiva, cuyas ventajas y riesgos habrán de ser detenidamente discutidos con la pareja.

b) *Gestación múltiple*: no es, ni mucho menos, una contraindicación para la BC aunque es cierto que ha de ser un operador altamente experto que no sólo evalúe correctamente la variedad y localización de las placas coriales sino que asegure que toma muestras individuales de cada una.

7. Consentimiento informado

Es obligado su uso antes de cualquier técnica invasiva. Debe incluir la siguiente información: - indicación del estudio y qué información se espera que este proporcione, cómo, cuándo y por quién será realizada la técnica invasiva, tasas local y global de complicaciones asociadas a la misma, tasas de precisión diagnóstica del laboratorio y de fallos del cultivo, tiempo necesario para llegar al diagnóstico, forma de comunicar los resultados, y qué signos o síntomas deben alertar a la paciente tras la realización de la prueba para buscar atención médica.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

AMNIOCENTESIS

Se distinguen dos tipos de amniocentesis genética: la precoz (AP) o del I trimestre, que es la realizada entre las semanas 11 y 14 + 6 (ambas incluidas), y la clásica (AC) o del II trimestre, que es la realizada desde la semana 15 + 0 en adelante.

1. Técnica

Una vez establecida su indicación, la amniocentesis comienza por una exploración ecográfica para valorar la viabilidad del feto, su biometría, la localización placentaria y las lagunas mayores y más accesibles de líquido amniótico (LA). Es una técnica ambulatoria.

Tras decidir la trayectoria que ha de llevar la aguja se desinfecta la zona elegida del abdomen y se procede a la punción. No es necesario utilizar anestesia local (48). Se realiza con una aguja del calibre 20 ó 22 G y bajo control ecográfico continuo, de modo que por lo general el mismo operador maneja simultáneamente el transductor de ultrasonidos y la aguja, cuya punta es conducida hasta la laguna elegida de LA. De este modo se consigue aumentar la seguridad de la técnica y reducir las muestras con contaminación hemática en comparación con las amniocentesis guiadas por ecografía, en las que el lugar de punción se elige con ecografía pero la introducción propiamente dicha de la aguja no es ecoguiada (10,49) (nivel de evidencia III). Cuanto más precoz es la amniocentesis mayor es la posibilidad de tener que atravesar el espacio celómico y las membranas del corion y amnios no fusionadas lo cual dificulta la llegada a la cavidad amniótica; la punta de la aguja rechaza el amnios sin perforarle. Para evitar esta dificultad, denominada "efecto de tienda de campaña" es recomendable un golpe seco con el que se entra fácilmente en la cavidad amniótica. Una vez introducida la aguja en la cavidad amniótica un ayudante adapta una jeringa a la aguja y extrae el LA en cantidad aproximadamente de 1 cc por semana de gestación lo que supone entre un 10 y un 15% del volumen total de LA. No está demostrado que desechar el primer mililitro de LA reduzca la tasa de contaminaciones maternas de la muestra, pero sí existe relación entre esta complicación y la experiencia del operador (50). La tasa de éxitos de obtención de muestra en manos experimentadas se aproxima al 100%. Cuando en el primer intento no se logra extraer LA puede repetirse una vez más y si tampoco se consigue, se demorará la amniocentesis al menos una semana y/o se remitirá la paciente a otra especialista más experto.

Dado que en las semanas en que se hace la AP el número de células en el LA es menor, se ha propuesto el empleo de un filtro para recuperar un mayor número de aquellas sin necesidad de extraer mucho LA, el cual es reintroducido en la cavidad amniótica tras extraer dichas células (51).

El LA se siembra durante un período que puede variar entre 10 y 21 días hasta que crecen fibroblastos fetales suficientes para realizar el cariotipo; las nuevas técnicas y en especial la hibridación in situ fluorescente (FISH) y/o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), permiten diagnosticar las aneuploidías más comunes en pocos días.

Entre las dificultades técnicas destacan la obesidad de la paciente, la falta de fusión del amnios, la retroposición uterina y la interposición de asas intestinales. En estos casos, basta con demorar la punción algunas semanas para que sea técnicamente posible su realización.



TÉCNICA DE LA AMNIOCENTESIS

- 1º Ecografía Obstétrica para informarnos de la estática y edad gestacional y localizar una laguna de líquidos amniótico, libre de partes fetales y preferentemente al margen de inserción. Descartar malformaciones.
- 2º Asepsia cutánea de la zona de punción con Clorohexidina.
- 3º Punción ecoguiada, mediante aguja con mandril, tratando con decisión de atravesar el amnios bruscamente (Evitar efecto " Tienda de campaña"). Aguja de punción de calibre 20-22 G y 8 - 12 cm.
- 4º Retirar el mandril una vez alcanzada la cavidad amniótica.
- 5º Aspiración de 20 ml. de líquido amniótico. (1cc / semana).
- 6º Retirada del trocar y reaseptización de la zona.
- 7º Se aconseja reposo absoluto las primeras 24 horas y abstinencia una semana, hasta el control ecográfico. Profilaxis Anti-D (250 mcg I.M.) en los casos de incompatibilidad Rh.

2. Resultados

La seguridad y eficacia de la AC ha sido demostrada en varios estudios multicéntricos, realizados a gran escala, en los que se ha comprobado que tanto la tasa de éxitos con la primera punción como la precisión diagnóstica se sitúan por encima del 99% (13,33).

Clásicamente se ha atribuido una tasa de pérdidas fetales claramente imputables al procedimiento del 1%. Sin embargo, esta cifra procede de un estudio realizado en una etapa anterior al uso de la ecografía de alta resolución (52) y, por tanto, debería ser revisada pues puede no ajustarse a la realidad en muchos centros. A pesar de ello, este dato numérico, fácil de memorizar, sigue siendo muy utilizado hoy en día cuando se informa a la pareja de los riesgos de una AC. En cualquier caso, probablemente lo primero que se debería hacer sería definir qué se entiende por pérdida fetal atribuible a la AC y en este sentido destaca la ausencia de consenso, de modo que en algunas series se contabilizan las habidas en las primeras dos semanas post-AC, en otras las cuatro primeras, en otras las habidas hasta la semana 20 ó hasta la 28 y, en otras, todas, incluidas las neonatales. Con los dos primeros puntos de corte podrían no contabilizarse pérdidas ocurridas entre las semanas 20 y 22, momento en el cual se ha podido comprobar que se acumulan algunas pérdidas fetales tanto espontáneas como post-AC, producto probablemente de un proceso infecto-inflamatorio (27,53,54). Del mismo modo, algunos estudios contemplan sólo las pérdidas espontáneas y otros incluyen todas, también las inducidas o voluntarias. A pesar de todo esto, en una reciente revisión sistemática, que también enfatiza estas dificultades y que incluye artículos publicados mayoritariamente en la última década, se observa que la AC se acompaña de una tasa

DIAGNÓSTICO PRENATAL

de pérdidas en los primeros 14 días post-AC de 0.6% (95%IC: 0.5-0.7), que asciende hasta el 0.9% (95%IC: 0.6-1.3) si se incluyen las pérdidas hasta la semana 24, y hasta el 1.9% (95%IC: 1.4-2.5) si se incluyen todas las pérdidas fetales (28). Sin embargo, todos estos números, aunque evidentemente son útiles para asesorar a la pareja y redactar consentimientos informados, hay que tomarlos también con cierta cautela. Como se mencionó previamente, es difícil encontrar un grupo control apropiado con quien comparar al sometido a la AC, única manera de conocer en cuánto aumenta la probabilidad de pérdida fetal la realización de aquella. Los pocos estudios que han sido diseñados de esta manera han comprobado que el riesgo de pérdida fetal asociado a la AC es inferior al 1% (55). Esta afirmación es sólida, dado el número de pacientes reclutados, y se correlaciona bien con los resultados de la mayoría de los estudios recientes y que atribuyen a la AC un aumento en la probabilidad de pérdida fetal entre el 0.6 y el 0.8%, es decir, 1 pérdida fetal cada 125-175 procedimientos, pero que puede ser tan baja como del 0.2% (1/500) o tan alta como del 1.5% (1/67), en base a los intervalos de confianza observados (13,36,49,52-60) (Tabla 1). La variabilidad en los criterios empleados en los diferentes estudios puede explicar este rango. De hecho, en un estudio no randomizado en el que además se excluyeron del grupo de gestantes sometidas a la AC las gestaciones interrumpidas voluntariamente tras el diagnóstico de

TABLA 1
PÉRDIDAS FETALES ASOCIADAS A LA AMNIOCENTESIS CLÁSICA (AC) O DEL II TRIMESTRE

Estudio (años)	Número Pacientes	Definición pérdida fetal	Grupo Control	Tasa de pérdida fetal atribuible a la AC %, (95%IC)	Riesgo relativo asociado a la AC RR (95%IC)	Referencia
Tabor (1986)	4.502	≤ 28 sem.	No TI	1 (0.3 - 1.5)	1.6 (1.02 - 2.52)	52
Smidt - Jensen (1992)	3.079	≤ 20 sem.	BC	1.16	-	31
Tongsong (1998)	4.512	≤ 28 sem.	No TI	0.4 (n.s.)	-	55
Horger (2001)	4.600	≤ 24 sem.	-	0.6	-	56
Muller (2002)	50.476	≤ 24 sem.	No TI	0.7 (0.39 - 1.13)	-	57
Seeds (2004)	23.469	≤ 28 sem.	No TI	0.6 (0.31 - 0.9)	1.57	49
Caughey (2006)	40.779	≤ 24 sem.	BC	0.46	1.03 (0.23 - 4.52)	36
Eddleman (2006)	35.003	≤ 24 sem.	No TI	0.06 (-0.26 - 0.49)	1.1 (0.7 - 1.5)	58
Kong (2006)	4.593	≤ 24 sem.	No TI	0.86 (0.19 - 1.53)	-	59
Towner (2007)	32.050	≤ 24 sem.	No TI	- 0.07	0.87 (0.63 - 1.21)	53
Mazza (2007)	5.043	≤ 24 sem.	No TI	0.16 (n.s.)	1.25 (0.86 - 1.64)	60
Mujezinovic (2007)	14.915	≤ 28 sem.	-	0.9 (0.7 - 1.2)	1.46 (0.86 - 2.49)	28
Odibo (2008)	51.289	≤ 24 sem.	No TI	0.13 (-0.07 - 0.20)	1.6 (1.1 - 2.2)	54

Ac, amniocentesis clásica; TI Técnica invasiva; RR, Riesgo relativo; IC, intervalo de confianza; n.s., no significativo



una aneuploidía, mientras que las pérdidas espontáneas por este motivo en el grupo control sí eran contabilizadas, se observó que el riesgo de pérdida fetal post-AC era tan bajo como del 0.06% (1/1.600 AC) (58). Lógicamente, las conclusiones de este estudio fueron muy criticadas (61-63). En cualquier caso, y a pesar de esta disparidad de criterios, se puede concluir que la AC tiene un elevado índice de seguridad (nivel de evidencia Ib). Esto debería llevar a fijar unos nuevos puntos de corte a la hora de ofrecer una técnica invasiva en función de los resultados del cribado combinado de aneuploidías.

No obstante, este riesgo de pérdida fetal está condicionado por muchos factores, relacionados tanto con determinadas características de la paciente como con el procedimiento en sí (Tabla 2). Esto debería llevar a intentar establecer en cada gestante su riesgo individualizado de pérdida tras una AC, riesgo del que, evidentemente, la paciente debería ser informada antes de la realización de la prueba. Por el contrario, en gestantes con alteración de los resultados del cribado bioquímico del II trimestre, que aumenta el riesgo de evolución gestacional adversa (73), la AC no aumenta más el riesgo de pérdida gestacional (53). Del mismo modo, el riesgo de pérdida no aumenta cuando es necesario hacer más de una punción para extraer el LA (54,64), ni cuando la punción

TABLA 2
FACTORES DE RIESGO DE PÉRDIDA FETAL TRAS UNA AMNIOCENTESIS

Factor de Riesgo	Resultado	Referencia
Edad materna ≥ 40 vs. ≤ 35 años	RR 2.03 (95%IC, 1.26 - 3.33)	64,65
Edad paterna ≥ 40 vs. 25-29 años	RR 1.6 (95%IC, 1.2 - 2.0)	66
Enfermedades maternas coincidentes con la gestación	-	-
Metrorragia previa durante la gestación	RR 2.4 (95%IC, 1.69 - 3.42)	64
Abortos espontáneos o inducidos previos	RR 3.03 (95%IC, 1.92 - 4.79)	64,67
Embarazo gemelar expuesto a AC vs. gemelar no expuesto	RR 2.42 (95%IC, 1.24 - 4.74)	68
Gestación única obtenida por FIV vs. espontánea	RR 1.68 (95%IC, 1.11 - 2.55)	69,70
Existencia de marcadores ecográficos de cromosomopatía	RR 4.9 (95%IC, 3.2 - 7.6)	54
Experiencia del operador (<10AC/año vs. >50AC/año)	3.7% vs. 0.3%	5,50
Punción hemática	RR 6.48 (95%IC, 1.91 - 21.96)	59
Feto hembra	RR 2.39 (95%IC, 1.34 - 4.25)	59
Aspiración de líquidos amniótico parudzco	RR 5.9 (95%IC, 3.2 - 10.9)	54,71

DIAGNÓSTICO PRENATAL

es transplacentaria (54,59,71,72). Sin embargo, todos los autores coinciden en señalar que la placenta debe ser atravesada sólo cuando no exista otra opción mejor, intentando siempre que la punción sea a través de la porción más fina de la misma (nivel de evidencia IIb).

La AP ha sido también ampliamente estudiada de modo que la tasa de éxitos con la primera punción oscila según las series entre el 98 y el 100% y su seguridad diagnóstica es comparable a la de la AC (52,74,75). Para el análisis de las complicaciones, se ha comparado la AP tanto con la AC como con la BC dado que con esta comparte edad gestacional. Aunque la mayoría de los estudios coinciden en que no existen diferencias significativas en los éxitos de obtención de muestra, fallos de cultivo, seguridad diagnóstica citogenética, prematuridad y retrasos del crecimiento entre la AP y la BC, la tasa de pérdidas fetales asociadas a la AP impiden considerarla una alternativa válida a la BC y aquellos centros en los que no se oferte la BC como técnica de estudio citogenético deben reservar la AP sólo para casos excepcionales, informando lógicamente a la pareja de sus potenciales riesgos y complicaciones (Tabla 3) (nivel de evidencia Ia/Ib).

En determinadas ocasiones puede plantearse la necesidad de realizar una amniocentesis en el III trimestre de la gestación. No incrementa el riesgo de complicaciones graves aunque, comparado con la AC, son más frecuentes las punciones fallidas y las contaminaciones hemáticas (79,80) (nivel de evidencia III).

TABLA 3
PÉRDIDAS FETALES ASOCIADAS A LA AMNIOCENTESIS PRECOZ

Pérdidas fetales contabilizadas hasta la semana 20		Referencias
Amniocentesis precoz: 2.5%	Amniocentesis clásica: <1%	75,76
Amniocentesis precoz 1.7 - 5.9% (promedio 3%)	Biopsia corial: 1%	39, 74, 77, 78

3. Ventajas y limitaciones

Las mayores ventajas de la AC son su mayor sencillez técnica comparado con la BC y su gran fiabilidad diagnóstica, producto de la amplísima experiencia que los laboratorios de Genética acumulan con esta técnica. La mayor limitación es que es un procedimiento más tardío que la BC, con la demora diagnóstica y de decisiones de todo tipo que esto conlleva.



Ventajas de la Amniocentesis	Inconvenientes de la Amniocentesis
Gran experiencia clínica y de laboratorio.	Tardía: No recomendada antes de la 14 semana
Ofrece cariotipos de más fácil interpretación.	Escasa celularidad que exige el cultivo de amniocitos.
Útil para el estudio por PCR de infecciones, Aloimun. Rh y algunas enf. como el Sind. adrenogenital. Madurez fetal.	Riesgo de pie Equino y Oligoamnios.
Localización fácil de "pool" de L.A.: Miomas cervicales, Gemelares, Reducciones embrionarias.	Punciones faciales/oculares. ¿Lesión fetal compatible con la vida?
Análisis de α FP.	Migración neuronal ¿Mutación Xp 22.31?
Útil también en gestaciones tardías "urgentes".	
No dolorosa (Vía vaginal).	
Fácil aprendizaje en abortos diferidos	

4. Otras complicaciones

Entre el 1 y el 2% de las mujeres tienen una pequeña pérdida hemática o de LA en los días siguientes a la amniocentesis. La pérdida de LA es una complicación típica de la amniocentesis y no de la BC (31), aunque en la inmensa mayoría de los casos suele ser transitoria y desaparece poco tiempo después, siendo el desarrollo de una corioamnionitis franca un evento raro (< 1/1.000). La supervivencia perinatal en estos casos es superior al 90% (81). Las hemorragias francas post-amniocentesis son excepcionales. Existe una relación inversa entre las tasas de pérdidas fetales post-amniocentesis, contaminación hemática de la muestra de LA, pérdida de LA y necesidad de más de una punción y la experiencia del operador y el control ecográfico continuo (5,13,50).

También son raros los fracasos de cultivo, complicación cuya frecuencia se sitúa en la mayoría de los laboratorios con experiencia por debajo del 1% para la AC y próxima al 1% para la AP. Para ambos tipos de amniocentesis, la tasa de mosaicismos es menor que para la BC y se sitúa alrededor del 0.25% (13), aunque se confirman en el feto en la mayoría de los casos (70%).

La tasa de malformaciones en fetos sometidos a una AC es similar a la de la población general, y tampoco existe un aumento en las cifras de dificultades respiratorias del recién nacido. Así, por ejemplo, la incidencia de pies equino-varos tras una AC no complicada es del 0.1%, similar a la presente en la población general (46,82). Sin embargo, en aquellos casos en que existe una rotura de membranas post-amniocentesis y la recuperación del LA se demora unas semanas existe un aumento en la incidencia de pies equino-varos y luxaciones congénitas de cadera (75,83). De hecho, la mayor frecuencia de pérdidas de LA tras una AP (39), en ocasiones incluso subclínicas, permite explicar que tras una AP sea 10 veces mayor la tasa de pies equino-varos (1.4%) (13,75,84) y también en comparación con la BC (18% vs. 0.2%, RR 6.43; 95%IC, 1.68-24.64) (37).

DIAGNÓSTICO PRENATAL

En un reciente y amplísimo estudio sueco se ha podido constatar también cómo la AP realizada por debajo de la semana 14 + 0 aumenta significativamente el riesgo de anomalías músculo-esqueléticas como la luxación de cadera, rodilla o artrogriposis congénita (RR 1.34; 95%IC, 1.02-1.76), anomalías posturales de los pies (RR 1.76; 95%IC, 1.11-2.80) y aspiración meconial (RR 1.77; 95%IC, 1.06-2.93), complicaciones que no suceden con la BC aunque ambas, AP y BC, se realizan en el mismo período, con lo que es la invasión de cavidad amniótica y la retirada de LA lo que altera el normal desarrollo de los miembros inferiores. En este mismo estudio se observó que la AP realizada en la semana 14 aumenta el riesgo de complicaciones respiratorias en el recién nacido (RR 1.21; 95%IC, 1.06-1.39), probablemente por interferir en el crecimiento y/o desarrollo pulmonar (46). Por todo ello, a pesar de las ventajas que en términos de precocidad diagnóstica ofrece la AP, sus numerosas limitaciones han llevado a desaconsejar formalmente su empleo (nivel A de evidencia), siendo preferible recurrir a la BC en aquellos casos en que se plantee la necesidad de estudiar el cariotipo fetal antes de la semana 15.

Aunque teóricamente podría producirse una lesión fetal directa con la aguja durante una AC, su realización bajo control ecográfico continuo convierte esta posibilidad en algo absolutamente excepcional, existiendo sólo algunos casos aislados descritos (49). Por último, la AC también se ha relacionado con un discreto aumento en la aparición de complicaciones típicas del III trimestre de la gestación como parto pretérmino (RR 1.5), rotura prematura de membranas u oligohidramnios (RR 1.2), probablemente a través de un mecanismo infecto-inflamatorio o una pérdida subclínica y mantenida de LA (85,86).

5. Condiciones especiales

a) Gestantes con infección crónica como hepatitis B, hepatitis C ó HIV: aunque la experiencia acumulada hasta la fecha es todavía limitada, puede considerarse que el riesgo de transmisión vertical al feto de los virus B ó C tras una amniocentesis realizada a gestantes con hepatitis B ó C crónica es muy bajo (87-90) y, por ello, estas infecciones no suponen una contraindicación formal para la realización de una AC. Por el contrario, en las gestantes con HIV que no reciben tratamiento antiretroviral la AC sí aumenta el riesgo de transmisión vertical al feto (91), cosa que no sucede cuando la paciente sí recibe dicha terapia (92) y la carga viral es baja (93). En cualquier caso, dada la escasa información disponible relativa al riesgo de las técnicas invasivas en estas pacientes, es recomendable en todas ellas extraer la máxima información proporcionada por los métodos no invasivos antes de indicar la realización y elección de una técnica invasiva, cuyas ventajas y riesgos habrán de ser detenidamente discutidos con la pareja.

b) Gestación múltiple: plantea unos retos específicos al tener no sólo que hacer más de una punción sino también tener que asegurar que todos los fetos son estudiados y que las muestras obtenidas son correctamente asignadas. Esta asignación es fácil cuando los fetos son discordantes en anatomía, biometría y/o sexo, pero puede ser extremadamente difícil si no se tiene la precaución de tomar otras referencias topográficas fetales y/o placentarias en el momento de



hacer la AC o la BC. Por ello, las técnicas invasivas en gestaciones múltiples deberían quedar reservadas para aquellos especialistas dispuestos a asumir los resultados del estudio, es decir que estén preparados y dispuestos a hacer una terminación fetal selectiva cuando el resultado citogenético es desfavorable. La tasa de pérdidas gestacionales tras una AC realizada en una gestación gemelar es del 3.5%, superior por tanto a la existente para gestaciones únicas pero similar a la tasa basal de abortos espontáneos en el II trimestre en embarazos gemelares (13,94). Sin embargo, en un reciente revisión sistemática se ha constatado que, en comparación con gestaciones gemelares no expuestas a la AC, la realización de la misma en un embarazo gemelar incrementa el riesgo de pérdida fetal antes de la semana 24 (RR 2.42; 95%IC, 1.24-4.74) (68). Esta mayor tasa de pérdidas fetales tras una AC en un embarazo gemelar es producto tanto de la mayor complejidad técnica como del mayor número de punciones (al menos una por saco). Una vez reconocida la membrana de separación entre los diferentes sacos, se elige el punto de entrada en cada saco y se procede a la punción, no siendo necesaria la introducción de contraste en el primero de los sacos amnióticos para estar seguros que ambos son puncionados. En algunos casos, una vez extraída la primera muestra, puede atravesarse la membrana intergemelar y penetrar en el otro saco, con lo que se obtienen las dos muestras con una sola punción (10). En el caso de las gestaciones monocoriales (y, por tanto, monocigóticas) sin discordancia anatómica entre los fetos, sería suficiente con estudiar el cariotipo de uno de ellos. Por ello, resulta esencial establecer la corionicidad de la gestación, algo que puede conseguirse con una fiabilidad próxima al 100% cuando se realiza antes de la semana 14 (95). Cuando en una gestación monocorial los fetos son discordantes anatómicamente (uno tiene una malformación y el otro no), debe estudiarse el cariotipo de ambos ya que existe la posibilidad de que también sean discordantes para este.

CORDOCENTESIS

La primera cordocentesis realizada exclusivamente bajo control ecográfico (previamente se había conseguido mediante fetoscopia) fue descrita por Daffos en 1983 (96) y en la actualidad es el método más utilizado para la obtención de sangre fetal. La cardiocentesis consiste en la punción directa de las cavidades cardíacas y también permite obtener sangre fetal. Es también una técnica ecoguiada pero es utilizada muy rara vez, sólo cuando no es posible la cordocentesis.

1. Técnica

Como los anteriores, es un procedimiento que no requiere ingreso. La cordocentesis comienza con una exploración ecográfica minuciosa en la que es fundamental la localización de la inserción placentaria del cordón, que es la diana ideal para realizar la punción; una vez conseguido, debe planearse cual es la dirección más conveniente que debe llevar la aguja, eligiendo la zona de la piel para introducir la aguja.

De modo similar a lo que sucede con el resto de técnicas invasivas, existen básicamente dos técnicas de punción: una, en la que el operador realiza la punción y aspiración de la sangre

DIAGNÓSTICO PRENATAL

mientras que otro ecografista guía el procedimiento con la ecografía. En la otra modalidad, el que realiza la punción mantiene también el transductor coordinando los movimientos tanto de este como del trocar y proporcionando él mismo la imagen ecográfica que desea; con este procedimiento un ayudante debe conectar la jeringa y aspirar la sangre. No suele ser necesaria la anestesia local en la madre ni tampoco la general en el feto.

Con una aguja habitualmente de 20G se procede a la punción dirigiendo la punta de la aguja por vía extraplacentaria o transplacentaria a la zona de inserción placentaria del cordón. Técnicamente suele ser más sencilla la punción cuando la placenta se inserta en la cara anterior, dado que en las posteriores puede interponerse el feto. Una vez que la aguja ha penetrado en la cavidad amniótica pueden extraerse 15-20 cc de LA, con el fin de asegurar que se obtiene muestra biológica para el estudio fetal, principalmente cuando lo que se pretende conocer es el cariotipo. A continuación se dirige hasta el cordón frente a la vena umbilical a un centímetro de la inserción y, cuando se nota la resistencia que ofrece el cordón y se ve en la imagen la depresión causada por la punta de la aguja, se imprime un movimiento decidido y al mismo tiempo suave para atravesar el amnios y la gelatina de Wharton. En determinadas ocasiones de placenta anterior, la aguja puede entrar directamente en la vena umbilical sin atravesar su pared y, por tanto, sin riesgo de sangrado posterior. En cualquier caso, con ultrasonidos puede apreciarse el extremo de la aguja en el interior de la vena umbilical. Mediante la aspiración con jeringa se obtienen 2-4 cc de sangre que deberá ser inmediatamente analizada para comprobar que se trata de sangre fetal mediante el test de Kleihauer-Betke y la determinación de la hematometría y, fundamentalmente, del volumen corpuscular medio, muy diferente entre el feto y el adulto. LA pureza de la muestra es esencial, con el fin de evitar tanto falsos positivos (por ejemplo, la mezcla con LA puede inducir errores de interpretación de la serie roja y de las plaquetas) como negativos (la mezcla con sangre materna puede llevar a errores en diagnóstico citogenético). Tras retirar la aguja debe monitorizarse el lugar de punción hasta constatar el cese del sangrado.

2. Dificultades de la cordocentesis

Vienen dadas por la edad gestacional, por las características del embarazo, de la madre y del operador, siendo, en efecto, la técnica invasiva técnicamente más difícil y en la que la destreza del operador se ve más puesta a prueba. La cordocentesis puede hacerse a partir de la 20 semana y en casos favorables a partir de la 18. Cuando la placenta está en la cara posterior y el feto tapa la inserción placentaria puede ser imposible la realización de la cordocentesis, más aún si existe poco LA aunque en estos casos puede intentarse la punción en un asa libre o en la inserción fetal del cordón. Otra opción es la punción de la vena umbilical en su trayecto intrahepático. Técnicamente es más complejo que la punción del cordón propiamente dicho aunque, en comparación con este, aporta tres ventajas: en primer lugar, se evita la punción de las arterias umbilicales. En segundo lugar, la sangre obtenida es, con toda seguridad, de origen fetal mientras que cuando se punciona la inserción placentaria del cordón en ocasiones se extrae sangre materna. Por último, el sangrado postpunción tiene lugar en la cavidad abdominal del feto y el peritoneo puede reabsorber esta sangre, evitando la anemia fetal tras hemorragias cuantiosas. No obstante, la tasa de pérdidas fetales es algo superior a la punción del cordón y por



ello es de segunda elección (97). La punción del cordón puede resultar imposible en el II trimestre en mujeres muy obesas y más aún si la placenta es posterior: en estos casos la aguja que hay que utilizar es muy larga y difícil de dirigir y a esto se suma la deficiente calidad de la imagen. La cardiocentesis en estos casos puede ser una alternativa válida: es preferible puncionar el ventrículo derecho y al igual que sucedía anteriormente, su tasa de pérdidas fetales es superior a la de la cordocentesis (98). Estas dificultades pueden presentarse también en los casos de polihidramnios; la evacuación de gran parte del LA facilita enormemente la cordocentesis.

En manos expertas puede obtenerse muestra válida para el diagnóstico en más del 97% de los casos (99).

3. Indicaciones de la cordocentesis

La posibilidad de acceder al territorio vascular fetal abre no sólo la posibilidad de diagnosticar numerosas entidades sino también de hacer terapia fetal. Las entidades cuyo diagnóstico es posible mediante una cordocentesis se resumen en la Tabla 4. Es cierto que el desarrollo de las nuevas técnicas de biología molecular ha hecho posible diagnosticar muchas de estas enfermedades utilizando vellosidades coriales o LA en lugar de tener que recurrir a la obtención de sangre. Esto además aporta varias ventajas, todas ellas importantes: por un lado, permite hacer diagnósticos más precozmente dado que, como hemos mencionado anteriormente, no es posible obtener sangre fetal antes de la semana 18. Por otro, la facilidad técnica, dado que es más sencillo realizar una BC o una AC que una cordocentesis. Por último, la sensibilidad diagnóstica para algunas entidades es superior en LA que en la sangre fetal (100). Sin embargo, desde el punto de vista diagnóstico la cordocentesis aporta un matiz cualitativamente muy importante cuando lo que se pretende es estudiar el grado de afectación fetal en gestaciones en las que existe un riesgo de anemia fetal (isoimmunización eritrocitaria, infecciones etc) o en aquellas en las que el feto puede tener un déficit importante en el número de plaquetas (trombocitopenia aloinmune). Aquí la sangre fetal es una fuente insustituible de información.

No obstante, la mayoría de las cordocentesis hoy en día siguen haciéndose para el estudio del cariotipo fetal. La indicación principal suele ser la sospecha tardía, por el motivo que sea, de la existencia de una cromosomopatía fetal. Aunque este estudio puede hacerse también tanto en LA como en vellosidades, la sangre fetal proporciona resultados completos en menor espacio de tiempo. En otras ocasiones, la sangre fetal puede permitir resolver dudas diagnósticas generadas tras una BC o una AC, tal y como se comentó en apartados previos, dado que la seguridad diagnóstica que proporciona al análisis de la sangre fetal es sin duda mayor a la de las vellosidades coriales y LA.

4. Complicaciones de la cordocentesis

La cordocentesis es una técnica invasiva segura que, en manos expertas, se acompaña de una tasa baja de complicaciones importantes. La tasa de pérdidas fetales tras una cordocentesis no difiere significativamente de la asociada al resto de técnicas invasivas y oscila entre el 1 y el 3% (101-103). La situación fetal pre-cordocentesis es muy importante, de modo que cuanto más precario sea el grado de bienestar fetal mayor es la probabilidad de que suceda.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

TABLA 4
INDICACIONES DE LA CORDOCENTESIS

Estudio cromosómico**Diagnóstico de infecciones**

- Toxoplasmosis
- Rubeola
- CMV
- Varicela
- Parvovirus B19

Diagnóstico de la anemia

- Origen inmunológico
- Origen no inmunológico
 - Infección por parvovirus B19
 - Síndrome transfusión gemelo-gemelo
 - Hemorragia feto-materna
 - Hemorragia fetal intracraneal
 - Trastornos mieloproliferativos fetales
 - α Talasemia
 - Síndrome de Kassabach- Merrit
 - Síndrome de Blackfan-Diamond
 - Síndrome de Aese
 - Déficit de piruvato-kinasa
 - Déficit de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa
 - Déficit de glucosa fosfato isomerasa

Estudio de las coagulopatías

- Hemofilias A y B
- Enfermedad de von Willebrand
- Déficits de factores

Estudio de la inmunodeficiencia

- Inmunodeficiencias combinadas severas
- Enfermedad granulomatosa crónica
- Síndrome de Chediak-Higashi
- Síndrome de Wiskott-Aldrich
- Ataxia telangiectasia
- Déficit homocigoto C3

Estudio de las alteraciones plaquetarias

- Trombocitopenia aloinmune
- Trombocitopenia autoinmune

Otras

- Hipercolesterolemia familiar
- Hiperfenilalaninemia
- Síndrome de Farber

DIAGNÓSTICO PRENATAL



Es muy común (>80%) que se produzca una hemorragia en la zona de punción cuya duración va desde unos 15 segundos hasta 2 minutos. La hemorragia cede prácticamente siempre espontáneamente y son excepcionales las muertes producidas por la misma (103). La hemorragia es aún más común y prolongada cuando el vaso puncionado es la arteria umbilical (104).

La bradicardia es otra de las complicaciones más frecuentes y puede llegar a ser inferior a 50 latidos por minuto. Estas disminuciones de la frecuencia cardíaca pueden ser debidas al trastorno hemodinámico originado por una hemorragia cuantiosa, a cambios transitorios de la presión o bioquímicos de la sangre de los vasos umbilicales que, a través de los baro o quimiorreceptores, estimulan el sistema vagal, o a un estímulo vagal provocado por un hematoma (103). En efecto, una complicación grave, aunque afortunadamente poco frecuente, es la trombosis del vaso puncionado que, al igual que los hematomas acumulados en la gelatina de Wharton, puede comprometer la circulación de los vasos funiculares. Otras complicaciones como la infección o el abrupcio son excepcionales. En el 7% de los casos tras una cordocentesis aparece un patrón irregular de dinámica uterina pero la técnica en sí no se asocia con un aumento del riesgo de parto pretérmino (105).

Bibliografía

1. Poenaru L. First trimester prenatal diagnosis of metabolic diseases: a survey in countries from the European community. *Prenat Diagn* 1987;7:333-341.
2. WHO/PAHO Consultation on CVS. Evaluation of chorionic villus sampling safety. *Prenat Diagn* 1999;19:97-99.
3. Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia (SEGO). Isoinmunización eritrocitaria. <http://www.prosego.com>
4. Wiener JJ, Farrow A, Farrow SC. Audit of amniocentesis from a district general hospital: is it worth it? *BMJ* 1990;300:1243-1245.
5. Leschot NJ, Verjaal M, Treffers PE. Risks of midtrimester amniocentesis; assessment in 3000 pregnancies. *BJOG* 1985;92:804-807.
6. Silver RK, Russell TK, Kambich MP, Leeth EA, MacGregor SN, Scholl JS. Midtrimester amniocentesis. Influence of operator caseload on sampling efficiency. *J Reprod Med* 1998;43:191-195.
7. Blessed WB, Lacoste H, Welch RA. Obstetrician-gynecologists performing genetic amniocentesis may be misleading themselves and their patients. *Am J Obstet Gynecol* 2001 1784:1340-1342.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

8. Wijnberger LDE, van der Schouw YT, Christiaens GCML. Learning in medicine: chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2000;20:241-246.
9. Mungen E, Tutuncu L, Muhcu M, Yergok YZ. Pregnancy outcome following second-trimester amniocentesis: a case-control study. *Am J Perinatol* 2006;23:25-30.
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Amniocentesis and chorionic villus-sampling. Guideline No. 8. RCOG press: London, 2005
http://www.rcog.org.uk/files/rc_corp/uploaded-files/GT8AmniocentesisChorionicVillus2005.pdf
11. Alfirevic Z. Who should be allowed to perform amniocentesis and chorionic villus sampling? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:12-13.
12. Tabor A, Vestergaard CHF, Lidgaard O. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:19-24.
13. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007;110:1459-1467.
14. Ledbetter DH, Martin AO, Verlinsky Y, Pergament E, Jackson L, Yang-Feng T, Schonberg SA, Gilbert F, Zachary JM, Barr M. Cytogenetic results of chorionic villus sampling: high success rate and diagnostic accuracy in the United States collaborative study. *Am J Obstet Gynecol* 1990;162:495-501.
15. Wapner RJ. Invasive prenatal diagnostic techniques. *Semin Perinatol* 2005;29:401-404.
16. Elles RG, Williamson R, Niazi M, Coleman DV, Horwell D. Absence of maternal contamination of chorionic villi used for fetal-gene analysis. *N Engl J Med* 1983;308:1433-1435.
17. Boehm FH, Salyer SL, Dev VG, Reed GW. Chorionic villus sampling: quality control-A continuous improvement model. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1766-1775.
18. Wolstenholme J. Confined placental mosaicism for trisomies 2, 3, 7, 8, 9, 16, and 22: their incidence, likely origins, and mechanisms for cell lineage compartmentalization. *Prenat Diagn* 1996;16:511-524.
19. Cassidy SB, Lai LW, Erickson RP, Magnuson L, Thomas E, Gendron R, Herrmann J. Trisomy 15 with loss of the paternal 15 as a cause of Prader-Willi syndrome due to maternal disomy. *Am J Hum Genet* 1992;51:701-708.
20. Worton RG, Stern R. A Canadian collaborative study of mosaicism in amniotic fluid cell cultures. *Prenat Diagn* 1984;4:131-144.
21. Kalousek DK, Howard-Peebles PN, Olson SB, Barrett IJ, Dorfmann A, Black SH, Schulman JD, Wilson RD. Confirmation of CVS mosaicism in term placentae mosaicism. *Prenat Diagn* 1991;11:743-750.



22. Johnson A, Wapner RJ, Davis GH, Jackson LG. Mosaicism in chorionic villus sampling: an association with poor perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1990;75:573-577.
23. Wapner RJ, Simpson JL, Golbus MS, Zachary JM, Ledbetter DH, Desnick RJ, Fowler SE, Jackson LG, Lubs H, Mahony RJ. Chorionic mosaicism: association with fetal loss but not with adverse perinatal outcome. *Prenat Diagn* 1992;12:347-355.
24. Breed AS, Mantingh A, Vosters R, Beekhuis JR, Van Lith JM, Anders GJ. Follow-up and pregnancy outcome after a diagnosis of mosaicism in CVS. *Prenat Diagn* 1991;11:577-580.
25. Kalousek DK, Langlois S, Barrett I, Yam I, Wilson DR, Howard-Peebles PN, Johnson MP, Giorgiutti E. Uniparental disomy for chromosome 16 in humans. *Am J Hum Genet* 1993;52:8-16.
26. Benn P. Trisomy 16 and trisomy 16 mosaicism: a review. *Am J Med Genet* 1998;79:121-133.
27. Hoesli IM, Walter-Goebel I, Tercanli S, Holzgreve W. Spontaneous fetal loss rates in a non-selected population. *Am J Med Genet* 2001;100:106-109.
28. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Procedure-related complications of amniocentesis and chorionic villous sampling: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2007;110:687-694.
29. Multicentre randomised clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. First report. Canadian Collaborative CVS-Amniocentesis Clinical Trial Group. *Lancet* 1989;1:1-6.
30. Rhoads GG, Jackson LG, Schlesselman SE, de la Cruz FF, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, Lubs HA, Mahoney MJ, Pergament E. The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N Engl J Med* 1989; 320:609-617.
31. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary JM, Fowler SE, Grüning K. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992;340:1237-1244.
32. MRC working party on the evaluation of chorion villus sampling: medical research council European trial of chorion villus sampling. *Lancet* 1991;337:1491-1499.
33. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, Mahoney MJ, Pergament E, Simpson JL, Black S. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med* 1992;327:594-598.
34. Brambati B, Terzian E, Tognoni G: Randomized clinical trial of transabdominal vs. transcervical chorionic villus sampling methods. *Prenat Diagn* 1991;11:285-293.
35. Andersen AMN, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ* 2000;320:1708-1712.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

36. Caughey AB, Hopkins LM, Norton ME. Chorionic villus sampling compared with amniocentesis and the difference in the rate of pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2006;108:612-616.
37. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; Issue (1): Art. No.: CD003252. DOI: 10.1002/14651858.CD003252.
38. Saura R, Gauthier B, Taine L, Wen ZQ, Horovitz J, Roux D, Laulom B, Vergnaud A. Operator experience and fetal loss rate in transabdominal CVS. *Prenat Diagn* 1994;14:70-71.
39. Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, Mahoney MJ, Simpson JL, Platt LD, Pergament E, Hershey D, Filkins K, Johnson A, Shulman LP, Bang J, MacGregor S, Smith JR, Shaw D, Wapner RJ, Jackson LG. NICHD EATA Trial Group: late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2004;103:1164-1173.
40. Silver RK, MacGregor SN, Sholl JS, Hobart ED, Waldee JK. An evaluation of the chorionic villus sampling learning curve. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:917-922.
41. Holmes LB. Report of National Institute of Child Health and Human Development Workshop on Chorionic Villus Sampling and Limb and Other Defects. *Teratology* 1993;48:7-13.
42. Kuliev A, Jackson L, Froster U, Brambati B, Simpson JL, Verlinsky Y, Ginsberg N, Smidt-Jensen S, Zakut H. Chorionic villus sampling safety. Report of World Health Organization/EURO meeting in association with the Seventh International Conference on Early Prenatal Diagnosis of Genetic Diseases, Tel-Aviv, Israel, May 21, 1994. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:807-811.
43. Firth HV, Boyd PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, Lindenbaum RH, Huson SM. Severe limb abnormalities after chorion villus sampling at 56-66 days' gestation. *Lancet* 1991;337:762-763.
44. Botto LD, Olney RS, Mastroiacovo P, Khoury MJ, Moore CA, Alo CJ, Costa P, Edmonds LD, Flood TJ, Harris JA, Howe HL, Olsen CL, Panny SR, Shaw GM. Chorionic villus sampling and transverse digital deficiencies: evidence for anatomic and gestational-age specificity of the digital deficiencies in two studies. *Am J Med Genet* 1996;62:173-178.
45. Chorionic villus sampling and amniocentesis: recommendations for prenatal counseling. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1995;44:1-12.
46. Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Infant morbidity following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG* 2005;112:394-402.
47. Somigliana E, Bucceri AM, Tibaldi C, Alberico S, Ravizza M, Savasi V, Marini S, Matrone R, Pardi G. Italian Collaborative Study on HIV Infection in Pregnancy. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. Italian Collaborative Study on HIV Infection in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:437-442.



48. van Schonbrock D, Verhaeghe J. Does local anaesthesia at mid-trimester amniocentesis decrease pain experience? A randomized trial in 220 patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;16:536-568.
49. Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:608-616.
50. Welch RA, Salem-Elgharib S, Wiktor AE, Van Dyke DL, Blessed WB. Operator experience and sample quality in genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:189-191.
51. Sundberg K, Smidt-Jensen S, Philip J. Amniocentesis with increased yield, obtained by filtration and reinjection of the amniotic fluid. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991;1:91-94.
52. Tabor A, Madsen M, Obel E, Philip J, Bang J, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986;1:1287-1293.
53. Towner D, Currier RJ, Lorey FW, Cunningham GC, Greve LC. Miscarriage risk from amniocentesis performed for abnormal serum screening. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196:608.e1-608.e5.
54. Odibo AO, Gray DL, Dicke JM, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Revisiting the fetal loss rate after second-trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2008;111:589-595.
55. Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Yampochai A. Amniocentesis-related fetal loss: a cohort study. *Obstet Gynecol* 1998;92:64-67.
56. Horger EO, Finch H, Vincent VA. A single physician's experience with four thousand six hundred genetic amniocenteses. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:279-288.
57. Muller F, Thibaud D, Poloce F, Gelineau MC, Bernard M, Brochet C, Millet C, Real JY, Dommergues M. Risk of amniocentesis in women screened positive for Down syndrome with second trimester maternal serum markers. *Prenat Diagn* 2002;22:1036-1039.
58. Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y, Porter TF, Luthy DA, Comstock CH, Saade GR, Klugman S, Dugoff L, Craigo SD, Timor-Tritsch IE, Carr SR, Wolfe HM, D'Alton ME. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2006;108:1067-1072.
59. Kong CW, Leung TN, Leung TY, Chan LW, Sahota DS, Fung TY, Lau TK. Risk factors for procedure-related fetal losses after mid-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2006;26:925-930.
60. Mazza V, Pati M, Bertucci E, Re C, Ranzi A, Percesepe A, Forabosco A, Volpe A. Age-specific risk of fetal loss post second trimester amniocentesis: analysis of 5.043 cases. *Prenat Diagn* 2007;27:180-183.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

61. Nadel A. Letter to Editor: Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2007;109:451.
62. Smith L. Letter to Editor: Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2007;109:452.
63. Nicolaides K. Letter to the Editor. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2007;109:780.
64. Papantoniou NE, Daskalakis GJ, Tziotis JG, Kitmirides SJ, Mesogitis SA, Antsaklis AJ. Risk factors predisposing to fetal loss following a second trimester amniocentesis. *BJOG* 2001; 108:1053-1056.
65. Jacobson B, Ladfors L, Milson I. Advanced maternal age and adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 2004;104:727-733.
66. Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y, Paltiel O, Malaspina D, Harlap S. Paternal age and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 2006;108:369-377.
67. Bianco K, Caughey AB, Shaffer BL, Davis R, Norton ME. History of miscarriage and increased incidence of fetal aneuploidy in subsequent pregnancy. *Obstet Gynecol* 2006;107:1098-1102.
68. Millaire M, Bujold E, Morency AM, Gauthier RJ. Mid-trimester genetic amniocentesis in twin pregnancy and the risk of fetal loss. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:512-518.
69. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004;328:261.
70. Allen VM, Wilson RD. Pregnancy outcomes after assisted reproductive technology. Joint SOGC-CFAS Guideline, No. 173, March 2006. *J Obstet Gynaecol Can* 2006;28:220-233.
71. Saltvedt S, Almstrom H. Fetal loss rate after second trimester amniocentesis at different gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:10-14.
72. Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, D'Alessio P, Carcioppolo O, Gentili P, Vizzone A. Transplacental amniocentesis: is it really a higher-risk procedure? *Prenat Diagn* 1994;14:803-806.
73. Huang T, Owolabi T, Summers A, Meier C, Wyatt PR. The identification of risk of spontaneous fetal loss through second-trimester maternal serum screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:395-403.
74. Nicolaides K, Brizot M de L, Patel F, Snijders R. Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10–13 weeks' gestation. *Lancet* 1994; 344:435-439.
75. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 1998;351:242-247.



76. Brumfield CG, Lin S, Conner W, Cospser P, Davis RO, Owen J. Pregnancy outcome following genetic amniocentesis at 11–14 versus 16–19 weeks' gestation. *Obstet Gynecol* 1996;88:114-118.
77. Nicolaides KH, Brizot ML, Patel F, Snijders R. Comparison of chorion villus sampling and early amniocentesis for karyotyping in 1,492 singleton pregnancies. *Fetal Diagn Ther* 1996;11:9-15.
78. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S, Brocks V, Lundsteen C, Parner J, Keiding N, Philip J. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 1997;350:697-703.
79. Gordon MC, Narula K, O'Shaughnessy R, Barth WH Jr. Complications of third-trimester amniocentesis using continuous ultrasound guidance. *Obstet Gynecol* 2002;99:255-259.
80. Stark CM, Smith RS, Lagrandeur RM, Batton DG, Lorenz RP. Need for urgent delivery after third-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2000;95:48-50.
81. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:937-939.
82. Finegan JA, Quarrington BJ, Hughes HE, Rudd NL, Stevens LJ, Weksberg R, Doran TA. Infant outcome following mid-trimester amniocentesis: development and physical status at age six months. *BJOG* 1985;92:1015-1023.
83. Farrell SA, Summers AM, Dallaire L, Singer J, Johnson JA, Wilson RD. Club foot, an adverse outcome of early amniocentesis: disruption or deformation? CEMAT, Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial. *J Med Genet* 1999;36:843-846.
84. Whittle MJ. Early amniocentesis: time for a rethink. *Lancet* 1998;351:226-227.
85. Medda E, Donati S, Spinelli A, Di Renzo GC. Genetic amniocentesis: a risk factor for preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:153-158.
86. Cederholm M, Haglund B, Axelsson O. Maternal complications following amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal karyotyping. *BJOG* 2003;110:392-399.
87. Amniocentesis and women with hepatitis B, hepatitis C, or human immunodeficiency virus. SOGC Clinical Practice Guidelines. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2003;25:145-48, 149-52.
88. Alexander JM, Ramus R, Jackson G, Sercely B, Wendel GD Jr. Risk of hepatitis B transmission after amniocentesis in chronic hepatitis B carriers. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1999;7:283-286.
89. Ko TM, Tseng LH, Chang MH, Chen DS, Hsieh FJ, Chuang SM, Lee TY. Amniocentesis in mothers who are hepatitis B virus carriers does not expose the infant to an increased risk of hepatitis B virus infection. *Arch Gynecol Obstet* 1994;255:25-30.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

90. Delamare C, Carbonne B, Heim N, Berkane N, Petit JC, Uzan S, Grange JD. Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study. *J Hepatol* 1999;31:416-420.
91. Shapiro DE, Sperling RS, Mandelbrot L, Britto P, Cunningham BE. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. *Obstet Gynecol* 1999;94:897-908.
92. Somigliana E, Bucci AM, Tibaldi C, Alberico S, Ravizza M, Savasi V, Marini S, Matrone R, Pardi G; Italian Collaborative Study on HIV Infection in Pregnancy. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. Italian Collaborative Study on HIV Infection in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:437-442.
93. Maiques V, Garcia-Tejedor A, Perales A, Cordoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;108:137-141.
94. Wapner RJ, Johnson A, Davis G, Urban A, Morgan P, Jackson L. Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second-trimester amniocentesis and first trimester chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1993;82:49-56.
95. Lee YM, Cleary-Goldman J, Thaker HM, Simpson LL. Antenatal sonographic prediction of twin chorionicity. *Am J Obstet Gynecol* 2006;195:863-867.
96. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. A new procedure for fetal blood sampling in utero: preliminary results of fifty three 66 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:985-987.
97. Nicolini U, Nicolaidis KH, Fisk NM, Tannirandorn Y, Rodeck CH. Fetal blood sampling from the intrahepatic vein: analysis of safety and clinical experience with 214 procedures. *Obstet Gynecol* 1990;76:47-53.
98. Antsaklis AI, Papantoniou NE, Mesogitis SA, Koutra PT, Vintzileos AM, Aravantinos DI. Cardiocentesis: an alternative method of fetal blood sampling for prenatal diagnosis of hemoglobinopathies. *Obstet Gynecol* 1992;79:630-633.
99. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikaturkul C, Sirichotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Cordocentesis at 16-24 weeks of gestation: experience of 1.320 cases. *Prenat Diagn* 2000;20:224-228.
100. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:680-715.
101. Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Michalas S. Fetal blood sampling-indication-related losses. *Prenat Diagn* 1998;18:934-940.



102. Weiner CP, Okamura K. Diagnostic fetal blood sampling-technique related losses. Fetal Diagn Ther 1996;11:169-175.
103. Wax JR, Blakemore KJ. Fetal blood sampling. Obstet Gynecol Clin North Am 1993;20:533-562.
104. Weiner CP, Wenstrom KD, Sipes SL, Williamson RA. Risk factors for cordocentesis and fetal intravascular transfusion. Am J Obstet Gynecol 1991;165:1020-1025.
105. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R. Complications of fetal blood sampling. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1339-1344.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

TERAPIA FETAL

J. Santiago

D. Ramos - Corpas

I.- Introducción

Los importantes avances técnico-científicos producidos en las dos últimas décadas han permitido que el diagnóstico prenatal se realice cada vez de forma más precoz y eficaz y que se conozca mejor la historia natural de muchas patologías fetales. Como consecuencia de ello, se han llegado a determinar las circunstancias clínicas que afectan a los resultados perinatales y a considerar la posibilidad de modificar, mediante intervenciones médicas o quirúrgicas, la historia natural de algunas patologías fetales que, en su propio devenir natural, tienen un pronóstico muy sombrío. No obstante, a pesar de que la terapia fetal constituye un avance significativo en la historia de la medicina, es necesario reconocer que la inmensa mayoría de las malformaciones y patologías fetales se abordan mejor mediante un parto planificado en un centro con los recursos adecuados para ofrecer una oportuna terapia médica o quirúrgica postnatal, por lo que en la actualidad sólo unas pocas patologías fetales pueden beneficiarse, en circunstancias muy seleccionadas, del tratamiento prenatal.

La terapia fetal, sea médica o quirúrgica, se realiza necesariamente a través de la madre, quien se somete a ella de forma altruista, sin recibir ningún beneficio físico directo de la misma, por lo que la selección de casos tributarios de tratamiento prenatal debe ser muy estricta. Así, se ha propuesto que la cirugía fetal debe reservarse sólo para las patologías que reúnan las siguientes condiciones (1) (que pueden ser aplicadas también a la terapia médica fetal):

- 1.- El riesgo materno de la intervención debe ser aceptablemente bajo.
- 2.- Debe haber posibilidad de realizar un diagnóstico certero de la patología fetal.
- 3.- Debe existir la posibilidad de efectuar un diagnóstico diferencial certero con otras patologías fetales que no sean tributarias de tratamiento prenatal y la enfermedad debe tener una historia natural predecible.
- 4.- Debe ser una patología letal, que conlleve una alta mortalidad prenatal, postnatal o en la infancia temprana, aunque recientemente algunos autores han extendido esta condición a los casos en que la patología origine una importante morbilidad postnatal (como ocurre en el Mielomeningocele).
- 5.- Debe ser una patología para la que no se disponga de un tratamiento postnatal adecuado.
- 6.- Debe ser una patología capaz de ser corregida in útero.



II.- Riesgos Maternos

La intervención terapéutica quirúrgica sobre el feto, incluso usando las técnicas mínimamente invasivas disponibles actualmente, conlleva un estrés extremo para el feto y para el útero grávido. Sin embargo se han publicado pocos estudios que evalúen los riesgos maternos y fetales de tales intervenciones. El más importante estudio (2) sobre las complicaciones maternas de la terapia fetal realizó una evaluación retrospectiva de 187 gestantes sometidas a cirugía fetal durante un periodo de 13 años en uno de los centros especializados más importantes del mundo, y observó que, aunque no hubo muertes maternas, la morbilidad materna a corto plazo fue importante. Así, por ejemplo, considerando sólo las 69 gestantes sometidas a procedimientos fetoscópicos, el edema de pulmón se observó en el 25%, necesitaron transfusiones sanguíneas el 3% y se produjo rotura prematura de membranas en el 44%, parto prematuro en el 26%, abrupcio placentae en el 6% y corioamnionitis en el 1.5%. Los procedimientos ecoguiados presentaron, en general, menor tasa de complicaciones maternas, pero la proporción de trabajo prematuro de parto, rotura prematura de membranas y parto prematuro fue similar a la observada con los procedimientos fetoscópicos. Aunque este estudio ofrece una visión menos optimista que otros precedentes (3), es necesario señalar además que en el mismo no se evaluaron las complicaciones maternas a largo plazo, que deben incluir los efectos sobre la fertilidad futura y los riesgos en futuros embarazos, y que pueden ser importantes, sobre todo, en la cirugía fetal abierta.

Sin embargo, la relación beneficio / riesgo de la terapia fetal no puede considerarse como una ecuación definitiva en el tiempo, pues por una parte los beneficios actuales para el feto pueden verse eclipsados por el desarrollo de nuevas técnicas de terapia postnatal más eficaces para abordar las patologías neonatales, y por la otra, algunos de los riesgos maternos, especialmente los relacionados con el trabajo prematuro de parto y la prematuridad, que actualmente se consideran el "talón de Aquiles" de la cirugía fetal, pueden disminuir su importancia en el futuro (4) como consecuencia del desarrollo de nuevos agentes tocolíticos y/o del perfeccionamiento de las técnicas de acceso mínimamente invasivo.

III.- Planteamientos bioéticos.

La terapia fetal, en tanto que expone a mujeres sanas y a fetos prematuros a procedimientos innovadores no exentos de riesgos, plantea dificultades clínicas y cuestiones bioéticas, que han llevado a los expertos a realizar una serie de recomendaciones (5):

- 1.- La innovación en cirugía fetal debe realizarse y ser evaluada como investigación.
- 2.- Las mujeres tienen que ser consideradas como sujetos de investigación en tales estudios.
- 3.- El proceso de consentimiento informado tiene que asegurar una adecuada comprensión y genuina voluntariedad en aquellas mujeres que estén considerando su participación.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

- 4.- Antes de tomar una decisión para proceder con una cirugía fetal para corregir cualquier discapacidad, deben discutirse explícitamente las actitudes discriminatorias y temerosas hacia los individuos con discapacidades.
- 5.- La cirugía fetal no debe realizarse por indicaciones cosméticas al menos hasta que exista evidencia suficiente de que la cirugía fetal puede ser realizada de forma segura y que los efectos a largo plazo para la mujer y su descendencia son mínimos.
- 6.- Deben establecerse centros de excelencia para llevar a cabo las investigaciones y proveer cirugía fetal.
- 7.- Los presupuestos para investigación en cirugía fetal deben ser considerados en el contexto de las restantes necesidades sociales.

En todo caso, las intervenciones terapéuticas sobre el feto son procedimientos altamente complejos que solo deberían ser realizados en el contexto de centros especializados y dotados con unidades apropiadas de cuidados intensivos neonatales.

IV.- Historia natural de la enfermedad y objetivos terapéuticos y Criterios de inclusión para terapia fetal.

Una revisión pormenorizada de las diferentes patologías fetales en las que ha sido propuesta alguna modalidad de terapia prenatal, que aborde los conocimientos recientes sobre la historia natural de cada una de aquellas, y los subsiguientes criterios de inclusión para cada una de las terapias propuestas, resultaría demasiado extensa y con grandes posibilidades de quedar obsoleta en breve tiempo. Por ello, se ha optado por presentar un cuadro resumen, en la Tabla 1, de las circunstancias en que actualmente se realiza la terapia fetal, aún a sabiendas de que para muchas de las terapias propuestas no existe aún suficiente evidencia científica (6), o bien sus criterios de inclusión son motivos de controversia (7-8).



TABLA 1
RELACION DE PATOLOGÍAS QUE HAN SIDO PROPUESTAS PARA ABORDAJE
MEDIANTE TERAPIA FETAL

Patología	Historia Natural	Objetivos terapéuticos	Criterios de inclusión	Terapia fetal propuesta
Anemia Fetal	La Anemia Grave conduce a Hidrops Fetal inmune y muerte fetal intrauterino.	Prevención de la muerte fetal intrauterina.	Presencia de hidrops o Sospecha de Anemia fetal grave (por ejemplo, en Isoinmunización Rh un título de Ac > 1/128 junto con un aumento de la Velocidadpico de la arteria cerebral media > 1.5 Múltiplos de la Mediana).	Tratamiento médico materno con inmunoglobulinas Transfusión Intravascular fetal de hematies Rh negativos.
Trombocitopenia fetal	Conlleva un importe riesgo de hemorragia cerebral.	Prevención hemorragia cerebral.		Tratamiento médico materno con inmunoglobulinas Transfusión Intravascular de plaquetas.
Obstrucción urinaria de vías bajas	Conlleva un importe riesgo de hemorragia cerebral.	Prevención de la muerte neonatal. Se discute si la prevención del daño renal es un objeto terapéutico.	Feto de sexo masculino. Signo de la cerradura en vejiga urinaria.Oligoamnios.Descartar otras malformaciones asociadas (ecografía morfológica y ecocardiografía). Función renal consevada (por evaluación ecográfica y/o estudio en orina o sangre fetal). Edad gestacional < 25 semanas	Toracocentesis repetidas y/o colocación de shunt toraco-amnioticos.
Hidrotórax fetal primario	Provoca un efecto de compresión sobre el pulmón, que puede conducir a: Hipoplasia pulmonar y muerte neonatal. Hidrops fetal no inmune y muerte fetal intraútero.	Prevención de la muerte prenatal y/o neonatal	Descartadas otras causas de hidrotórax. (cariotipo normal, infecciones maternas, isoimmunización Rh, etc.) Descartadas otras malformaciones asociadas(ecografía morfológica y ecocardiografía). Hidrotórax progresivo. Desviación mediastínica o hidrops. Edad gestacional < 32 semanas	Toracocentesis repetidas y/o colocación de shunt tóraco-amniótico.
Hernia diafragmática	Provoca un efecto de compresión sobre el pulmón, que puede conducir a: Hipoplasia pulmonar y muerte neonatal. Hidrops fetal no inmune y muerte fetal intraútero.	Prevención de la muerte prenatal y/o neonatal	Descartar Hígado en posición intratorácica.Índice pulmón - cabeza <1. Descartadas otras malformaciones asociadas (ecografía morfológica y ecocardiografía). Edad gestacional < 32 semanas	Colocación temporal de balón intraqueal.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

TABLA 1
RELACIÓN DE PATOLOGÍAS QUE HAN SIDO PROPUESTAS PARA ABORDAJE
MEDIANTE TERAPIA FETAL

Patología	Historia Natural	Objetivos terapéuticos	Criterios de inclusión	Terapia fetal propuesta
Malformación Adenoidea quística y secuestro pulmonar	Provoca un efecto de compresión sobre el pulmón, que puede conducir a: Hipoplasia pulmonar y muerte neonatal. Hidrops fetal no inmune y muerte fetal intraútero.	Prevención de la muerte prenatal y/o neonatal.	Lesión voluminosa que produzca compresión cardíaca con desviación mediastínica. Existencia de Hidrops fetal. Descartadas otras malformaciones asociadas (ecografía morfológica y ecocardiografía). Edad gestacional < 32 semanas	Tipo I con quiste gigante: Colocación de shunt cisto-amniótico. Tipo II o III: se han propuesto: Tratamiento médico materno con corticoides. Escleroterapia percutánea ecoguiada con polidocanol. Lobectomía pulmonar abierta.
Atresia o estenosis traqueal	Sobredistensión pulmonar que conduce a hidrops y muerte fetal.	Prevención de la muerte prenatal y/o neonatal.		Traqueostomía ExÚtero intrapartum treatment (EXIT).
Estenosis del Acueducto	Hidrocefalia y daño cerebral.	Prevención del daño neurológico.		Colocación de shunt ventriculoamniótico.
Teratoma sacrococcigeo	Insuficiencia cardíaca que conduce a hidrops no inmune y muerte fetal.	Prevención de la muerte prenatal y/o neonatal.		Se han propuesto: Resección abierta del tumor. Oclusión vascular por vía fetoscópica. Ablación del tumor mediante radiofrecuencia
Bloqueo auriculoventricular completo	Insuficiencia cardíaca que conduce a hidrops no inmune y muerte fetal.	Prevención de la muerte prenatal y/o neonatal.		Se han propuesto: Tratamiento médico materno. Colocación de marcapasos por vía percutánea.
Estenosis pulmonar o aórtica	Hipo/hiperplasia ventricular.			Valvuloplastia.
Mielomeningocele	Daño de la médula espinal que conduce a secuelas neurológicas severas (Parálisis, incontinencia, etc.)	Prevención del daño neurológico.		Cirugía reparadora abierta. Cobertura de la lesión por vía fetoscópica.
Síndrome de transfusión feto-fetal	Comunicaciones vasculares entre las circulaciones de ambos fetos que originan un desequilibrio hemodinámico que conduce a hidrops y muerte fetal.	Prevención de la muerte fetal.		Gestación monocorial. Un feto con polihidramnios (>8 cm de bolsa mayor) y otro feto con oligoamnios (<2 cm de bolsa mayor)



TABLA 1
RELACIÓN DE PATOLOGÍAS QUE HAN SIDO PROPUESTAS PARA ABORDAJE MEDIANTE TERAPIA FETAL

Patología	Historia Natural	Objetivos terapéuticos	Criterios de inclusión	Terapia fetal propuesta
Anomalía en gemelo monocorial		Aborto eugenésico (debe realizarse dentro del plazo legal para la interrupción voluntaria del embarazo). En caso de riesgo inminente de muerte fetal de un gemelo, para prevenir el daño neurológico en el gemelo superviviente	Anomalía grave compatible con la vida neonatal. Muerte fetal inminente de un gemelo.	Se han propuesto: Oclusión láser del cordón umbilical mediante fetoscopia o ecoguiada. Oclusión diatermica ecoguiada del cordón umbilical.
Anomalía en gemelo bicorial		Aborto eugenésico (IVE)	Anomalía grave compatible con la vida neonatal.	Feticidio mediante inyección intracardiaca.
Taquicardia fetal	Insuficiencia cardiaca que conduce a hidrops no inmune y muerte fetal.	Prevención de la muerte prenatal y/o neonatal.		Tratamiento médico materno con digitálicos.
Hipotiroidismo fetal	Crecimiento congénito.			Tratamiento médico con tiroxina intraamniótica.
Hipertiroidismo fetal	Puede conducir a traucardia fetal e hidrops y muerte fetal.			Tratamiento médico materno con drogas anti tiroideas.
Hiperplasia adrenal congénita	Incremento de andrógenos que conduce a virilización de fetos femeninos.	Prevenir la virilización de los fetos femeninos y evitar necesidades de cirugía feminizante posterior.		Tratamiento médico materno con drogas dexametasona.

DIAGNÓSTICO PRENATAL

En la actualidad existen varios registros internacionales de procedimientos terapéuticos prenatales, instituidos con la finalidad de evaluar la eficacia y riesgos materno-fetales de la terapia prenatal, e impulsar la investigación científica en este campo. Uno de los registros más conocidos es el Eurofetus (www.eurofetus.org), que se instituyó para desarrollar la instrumentación fetoscópica y evaluar el uso de los procedimientos fetoscópicos en Europa. Sin duda, este registro, con sus numerosas publicaciones, ha contribuido sustancialmente al perfeccionamiento técnico de los procedimientos fetoscópicos. Otros registros menos conocidos son el North American Fetal Therapy Network (NAFTNet) en Estados Unidos de América y Canadá (www.naftnet.org) o el recientemente creado Fetalia (www.fetalia.org) en Ibero-américa. La escasa frecuencia relativa de las patologías fetales tributarias de tratamiento prenatal hace imprescindible el desarrollo de tales registros, para que los procedimientos que se realicen puedan ser usados para ampliar el conocimiento científico de los diferentes procedimientos terapéuticos prenatales.

Bibliografía

1. Luks FI. Requiriments for fetal surgery: the diafragmatic hernia model. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol.*, 2000; 92: 115-118.
2. Golombeck K, Ball RH, Lee H, Farrell JA, Farmer DL, Jacobs VR, Rosen MA, Filly RA, Harrison MR. Maternal morbidity after maternal-fetal surgery. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Mar;194(3):834-839.
3. Gratacós E, Deprest J. Current experience with fetoscopy and the Eurofoetus registry for fetoscopic procedures. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 Sep;92(1):151-159.
4. Flake AW. Surgery in the human fetus: the future. *J. Physiol.* 2003, 547 (1):45-51.
5. Lyerly AD, Gates EA, Cefalo RC, Sugarman J. Toward the ethical evaluation and use of maternal-fetal surgery. *Obstet Gynecol.* 2001 Oct;98(4):689-697.
6. Green P, Alfirevic Z. The evidence base for fetal medicine. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol.* 2005; 19 (1):75-83.
7. Wilson RD, Johnson A, Ryan G. Current controversies in prenatal diagnosis 2: Should laser ablation of placental anastomoses be used in all cases of twin to twin transfusion? *Prenat Diagn.* 2009 Jan;29(1):6-10.
8. Deprest JA, Hyett JA, Flake AW, Nicolaidis K, Gratacos E. Current controversies in prenatal diagnosis 4: Should fetal surgery be done in all cases of severe diaphragmatic hernia? *Prenat Diagn.* 2009 Jan;29(1):15-19.



ABORTO ESPONTÁNEO

Coordinador:

Miguel Ángel Herráiz Martínez
Catedrático de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Complutense de Madrid
Jefe de Obstetricia del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Miembros:

Nuria Izquierdo Méndez

Profesora Asociada de la
Universidad Complutense de Madrid.
Facultativa Especialista de Área.
Unidad de alto riesgo obstétrico.
Hospital Clínico San Carlos de
Madrid.

Mónica Miño Mora

Profesora Asociada de la
Universidad de Córdoba.
Facultativa Especialista de Área.
Unidad de Medicina Fetal.
Unidad de Gestión Clínica de la
Mujer. Hospital Reina Sofía de
Córdoba.

José Ramón de Miguel Sesmero

Catedrático de Obstetricia y Ginecología
de la Universidad de Cantabria.
Jefe de Servicio del Hospital
Universitario Marqués de Valdecilla.
Santander

María Ángeles Sánchez Durán

Profesora Asociada de la
Universidad Autónoma de Barcelona.
Facultativa Especialista de Área.
Unidad de diagnóstico prenatal.
Hospital Vall d'Hebrón de
Barcelona

Ignacio Herráiz García

Facultativo Especialista de
Área. Unidad de medicina
Fetal. Hospital 12 de Octubre.
Madrid.

ABORTO ESPONTÁNEO

ÍNDICE

Introducción229
Definiciones229
Clasificación230
Epidemiología230
Etiología del aborto espontáneo231
Factores de riesgo234
Patogenia. Anatomía patológica235
Formas clínicas del aborto espontáneo238
Diagnóstico.241
Diagnóstico diferencial.249
Tratamiento del aborto espontáneo.251
Normas Generales antes del Tratamiento252
Tratamiento Quirúrgico253
Tratamiento Médico del Aborto Espontáneo258
Menejo Expectante268
Normas Generales tras el Tratamiento269
Complicaciones270
Recomendaciones Criterios de asesoramiento reproductivo275
Anexo 1276
Anexo 2278
Anexo 3281
Bibliografía284



INTRODUCCIÓN

El aborto espontáneo es una de las patologías más frecuentes durante el embarazo y la principal causa de hemorragias del primer trimestre, con variadas formas clínicas cada una de las cuales tiene un diagnóstico y tratamiento diferente. En estos últimos años la determinación en sangre y orina de la gonadotropina coriónica humana (β -hCG) así como la ecografía con sonda vaginal con ecógrafos de alta resolución han hecho que el diagnóstico del aborto se realice de manera más precoz y han facilitado la elección del tratamiento más apropiado, ya sea médico o quirúrgico. La ecografía va a ser la principal herramienta que nos ayude a confirmar la gestación y a establecer el pronóstico de ésta, pero su empleo inadecuado puede conllevar errores como la realización de evacuaciones en gestaciones incipientes o confusiones con gestaciones ectópicas.

Por otra parte, el tratamiento ha cambiado y ya son muchos los centros hospitalarios que prefieren iniciar el tratamiento médico del aborto espontáneo, con gran eficacia del procedimiento y gran aceptabilidad por parte de la paciente, además del ahorro que supone en los costes por proceso.

No debemos olvidarnos del sufrimiento de la pareja tras conocer la noticia de la interrupción de su embarazo, por lo que es imprescindible nuestra comprensión y apoyo psicológico desde el diagnóstico hasta el alta tras el tratamiento.

DEFINICIONES

1.- Aborto: en el momento actual se sigue aceptando la definición propuesta por la Organización Mundial de la Salud, (OMS): “la expulsión o extracción de la madre de un feto o embrión con menos de 500g de peso o menos de 20 semanas completas de gestación, independientemente o no de la existencia de signos de vida, y de que el aborto haya sido espontáneo o provocado”. Sin embargo, no todos los países aceptan el límite en las 20 semanas. Por ejemplo, en el Reino Unido se considera aborto a cualquier feto que nazca muerto antes de las 24 semanas. En nuestro país la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) marca el límite en las 22 semanas(1), que es cuando el feto aún no tiene la suficiente capacidad para sobrevivir, aunque dado los avances en los cuidados intensivos neonatales el concepto de viabilidad fetal puede variar en los próximos años y modificar este límite.

2.- Aborto espontáneo: es aquel que sucede sin que exista ninguna intervención artificial en la finalización de la gestación.

3.- Aborto provocado: es aquel que sucede cuando la interrupción del embarazo se debe a una intervención deliberada con esa finalidad.

ABORTO ESPONTÁNEO

CLASIFICACIÓN

El aborto se ha clasificado de modos diferentes: según su intencionalidad (espontáneo o provocado), según su evolución (amenaza de aborto, aborto inminente, diferido o recurrente), según su finalización (completo o incompleto), según las complicaciones (complicado o no complicados) y según su cronología en:

1.- Aborto precoz, es el que ocurre antes de las 12 semanas. Dentro de este grupo se puede incluir al aborto bioquímico, preimplantacional o preclínico, que es aquel que acontece desde antes de que el blastocisto se implante hasta la primera manifestación clínica o la identificación del saco ovular por ecografía. En muchas ocasiones estos abortos ocurren antes de la llegada del periodo menstrual, por lo que el diagnóstico solamente se puede realizar por la positividad en la determinación de la β -hCG. Para algunos no sería un verdadero aborto dado que suele pasar desapercibido, sin embargo tiene interés en la práctica clínica en las pacientes sometidas a tratamientos de reproducción.

2.- Aborto tardío, es el que ocurre después de las 12 semanas y hasta las 22 semanas de gestación.

EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de abortos espontáneos varía según los diferentes modos de obtenerla, de tal forma que se modifica si tenemos en cuenta o no los abortos preclínicos. El aborto espontáneo clínico se produce entre el 10-20% de los embarazos y el preclínico puede llegar hasta el 50-60% en mujeres tratadas en las unidades de reproducción asistida.

La mayoría de los abortos (60%) son preclínicos y el resto (40%) con alguna manifestación clínica. Por lo general el 85% acontecen antes de la duodécima semana de embarazo. Si una gestación llega a la séptima semana con una ecografía normal la probabilidad de aborto espontáneo es muy baja, inferior al 5% de todos los abortos. Podemos concluir que de 1000 concepciones, aproximadamente 300 finalizarán antes de la llegada de la primera menstruación y pasarán totalmente desapercibidos por la mujer (aborto preclínico), unas 150 lo harán durante el periodo embrionario y alrededor de 50 durante el periodo fetal hasta las 22 semanas. Por tanto, del total de las concepciones tan solo se lograrán 500 recién nacidos vivos (2).

La edad es fundamental para la incidencia de aborto espontáneo ya que ésta aumenta a medida que también lo hace aquella. Un estudio británico realizado en 1,2 millones de embarazos mostró que el riesgo de tener un aborto espontáneo aumentaba según los diferentes grupos etarios: entre los 20-24 años fue del 11.1%, entre los 25-29 del 11.9%, entre los 30-34 años del 15%, entre los



35-39 años del 24.6% y entre los 40-44 años del 51%, observándose una incidencia muy superior, de hasta el 93.4%, a partir de los 45 años (3).

Las mujeres que ya han tenido un aborto tienen más posibilidades de abortar en un segundo intento (16%) y las que han tenido dos abortos tienen mayores probabilidades de tener un tercero (25%). A pesar de todo, una paciente que haya tenido tres abortos aún tiene una posibilidad del 55% de tener un cuarto embarazo con éxito (4).

ETIOLOGÍA DEL ABORTO ESPONTÁNEO

Se pueden clasificar las causas del aborto en embrionarias, maternas y ambientales. Estudiaremos sucesivamente:

1.- Causas embrionarias

Las anomalías citogenéticas representan la causa más frecuente de aborto espontáneo temprano, indicando la existencia de alguna anomalía en el desarrollo del cigoto, del embrión o del feto en su fase inicial o a veces en la placenta (5). De 1000 abortos espontáneos analizados, en la mitad de ellos se demostró que el embrión había degenerado o no existía (6). Es sabido que el 50-60% de los embriones o fetos abortados espontáneamente en las primeras semanas del embarazo contienen anomalías cromosómicas causantes de estas pérdidas tan tempranas. Así, pueden darse estas referencias, obtenidas de restos abortivos (7,8) .

- Abortos del 1º trimestre: 53% anomalías cromosómicas
- Abortos del 2º trimestre: 36% anomalías cromosómicas
- Fetos muertos en el 3º trimestre: 5% anomalías cromosómicas

Es observación clínica ya clásica (9), que en los abortos precoces predominan las causas embrionarias, mientras que a partir de las 12 semanas estas causas son menos frecuentes, y suelen corresponder a factores maternos o ambientales.

Dentro de los abortos aneuploides las anomalías cromosómicas más frecuentes son las trisomías, seguidas de las monosomías y poliploidías. Así, la trisomía es la anomalía cromosómica más frecuente (6), correspondiendo preferentemente a los autosomas 13, 16, 18, 21 y 22. La monosomía X ocupa el segundo lugar (45, X). Las triploidías, suelen vincularse con la degeneración molar. Las tetraploidías cursan con muerte fetal y estos embriones son expulsados en los comienzos de la gestación. En el 75% de todos estos abortos aneuploides la expulsión suele realizarse antes de las 8 semanas de gestación.

En los abortos euploides, 46,XY y 46,XX, la expulsión del producto de la concepción es más tardía, por encima de las 12 semanas

ABORTO ESPONTÁNEO

2.- Causas maternas

No se conocen bien las causas que configuran este apartado (6). Suelen ser embriones euploides. Estudiaremos estas causas:

- a) Infecciones: diversos autores (6) no aportan pruebas definitivas sobre la participación de *Brucella Abortus*, *Campylobacter fetus*, *Listeria monocytogenes*, *Chlamydia trachomatis* y virus herpes simple. Sobre la participación de *Mycoplasma hominis*, no existe consenso (6). Tampoco se ha relacionado con VIH o *Toxoplasma gondii*. El American College of Obstetricians and Gynaecologists (ACOG) (10), considera que algunas infecciones son causa muy poco común de aborto espontáneo.
- b) Enfermedades crónicas: rara vez la tuberculosis o la carcinomatosis cursan con aborto espontáneo. Sin embargo se ha documentado el aborto con esprue celiaco (6).
- c) Endocrinopatías: clásicamente se han descrito la insuficiencia del cuerpo lúteo, hipotiroidismo, y diabetes mellitus. En esta última endocrinopatía el riesgo teratogénico y de aborto precoz se relaciona con el grado adecuado o inadecuado de control metabólico glucémico en el primer trimestre de la gestación (6).
- d) Factores inmunológicos: se incluyen aquí las causas autoinmunitarias con preferencia, ya que las causas aloinmunitarias no se han confirmado. La causa inmunitaria se ha estudiado en múltiples trabajos, sobre todo en mujeres con abortos de repetición. En este sentido, algunos estudios (11), han detectado la causa autoinmunitaria en el 15% de los abortos de repetición. Dentro de este grupo, tiene un especial relieve el síndrome antifosfolípido (12). Por consenso internacional se diagnostica este síndrome por el hallazgo de trombosis o morbilidad gestacional. Además debe confirmarse actividad de anticoagulante lúpico, o cifras moderada-altas de anticuerpos anticardiolipina (IgG, IgM) en dos ocasiones con intervalo de 6 semanas de diferencia.
- e) Anomalías uterinas: pueden clasificarse en defectos adquiridos o congénitos (6). Haremos una mención especial a la incompetencia cérvico-uterina.

Entre los adquiridos, figuran:

Miomas uterinos: en la génesis del aborto, importa más la ubicación del mioma que su tamaño. La presencia de grandes miomas no se asocia a abortos

Síndrome de Asherman: caracterizado por sinequias uterinas, por lo general consecuencia de legrados, que han destruido endometrio. El aborto, caso de iniciarse la gestación, es posible estando en relación a la proporción de endometrio restante.

Entre los congénitos, pueden encontrarse una gran variedad de malformaciones uterinas, según la clasificación de American Fertility Society (6).



Útero unicorn (Categoría II): es de resaltar en este grupo la ubicación del embarazo en un útero rudimentario, con consecuencias a veces catastróficas, concretamente la rotura uterina.

Útero didelfo (Categoría III): con resultados reproductivos semejantes al apartado anterior.

Útero bicorne y tabicado (Categorías IV-V): el incremento de los abortos en estos casos es debido a la implantación del huevo en una zona, por lo general, avascular del tabique uterino. Las referencias publicadas indican entre el 40%-80% de abortos en estos casos (6).

Como patología específica debe citarse de forma particular la incompetencia cervical. Clásicamente se ha definido como la dilatación indolora del cérvix uterino en el 2º trimestre de la gestación (aborto tardío), con prolapso y abombamiento de las membranas ovulares en vagina, seguido de la expulsión de un feto inmaduro. Puede repetirse en sucesivos embarazos. No se conocen bien las causas de esta patología. Los antecedentes en ocasiones son bastante claros (dilatación y legrado previo, conización, amputación cervical). Sin embargo en otras gestantes no se reconocen estos antecedentes, considerándose un desarrollo anormal del cérvix. En su día fue relevante la administración a las gestantes de dietilestilbestrol, que ocasionó importantes repercusiones en el aparato genital de sus hijas, por defectos en la fusión de los conductos de Müller, con la aparición de alteraciones en el desarrollo normal del cérvix causantes de incompetencia cervical.

3.- Causas ambientales

- a) Nutrición: la falta de nutrientes, bien general o específica no constituye una causa importante de aborto, excepto en situaciones de desnutrición grave (6). En este sentido la presencia de náuseas y vómitos incoercibles (hipéremesis) rara vez se asocia a aborto espontáneo.
- b) Tabaco: el tabaquismo se ha relacionado con una amplia patología tanto embrionaria como perinatal. El riesgo de aborto se incrementa por 2 si la gestante fuma más de 14 cigarrillos/día (6). Se estima que el riesgo de aborto aumenta por 1,2 ó 1,4 por cada 10 cigarrillos consumidos cada día.
- c) Alcohol: se ha descrito la existencia de aborto en gestantes que consumían alcohol de forma excesiva, sobre todo en las 8 primeras semanas de gestación.
- d) Cafeína: aunque diversos estudios señalaban la relación de cafeína (cinco o más tazas de café/día) con el aborto (13), otros autores (14) no lo han demostrado. Debe transmitirse por lo tanto tranquilidad a la gestante que toma café, aunque es recomendable la moderación.
- e) Radiación: la radiación ionizante proveniente de rayos X y gamma tiene una repercusión biológica importante siempre que se administren a dosis elevadas. En un informe del Ministerio de Sanidad (2006), se indica que son dos los factores a tener en cuenta:

-Edad gestacional: existe mayor riesgo en las 10 primeras semanas.

ABORTO ESPONTÁNEO

-Dosis de radiación recibida: no existe incremento de aborto con dosis inferiores a 10 rads (100 mSv). Ya es clásica la cita del American College of Radiology (1991), que decía *“ningún procedimiento diagnóstico único, aporta dosis de radiación suficiente como para amenazar al embrión-feto”*

Una prudente recomendación del ACOG (2004) (15), señala este límite en 5 Rad. Obviamente la radiación terapéutica, o la recibida por catástrofes (Hiroshima y Nagasaki), son peligrosas y ominosas, y no se encuadran en esta recomendación. Como medio de comparación, es importante recordar la dosis de radiación que pueden aportar diversos estudios radiológicos:

Dosis medias (Inter Comission of Radiation Protec, 2002)

Placa Abdomen:	1.4 mSv
Placa tórax:	< 0.01 mSv
Placa pelvis:	1.1 mSv
TAC Pélvico:	8 mSv
Mamografía:	1 mSv

- f) Anticonceptivos: los anticonceptivos orales no aumentan el riesgo de aborto. Sin embargo cuando los dispositivos intrauterinos no evitan la gestación, incrementan el riesgo de aborto, y específicamente el aborto séptico
- g) Tóxicos: se han descrito determinados productos químicos, como abortivos. Es el caso de arsénico, plomo, benceno, formaldehído y óxido de etileno.
- h) Cirugía: si la cirugía cursa sin complicaciones, incluso al inicio de la gestación, no incrementa el riesgo de aborto. Sin embargo la cirugía complicada, la particularmente compleja, laboriosa, séptica, y la cirugía sobre el cuerpo lúteo antes de las 10 semanas, puede plantear riesgo de aborto, siendo aconsejable administrar progesterona suplementaria (6).
- i) Traumatismos y agresión: los traumatismos graves, pueden cursar con aborto, sin embargo los traumatismos leves no deben plantear problemas. Por lo general el traumatismo contribuye de forma muy escasa al aborto.

FACTORES DE RIESGO

Existen varios factores de riesgo que se cree que de alguna manera incrementan el peligro de padecer un aborto espontáneo:

- Edad avanzada de la madre y padre: a la edad materna de 40 años o más, el riesgo de aborto se triplica. También aumenta el riesgo con la edad paterna superior a los 40 años, aunque es poco lo conocido al respecto. Es muy probable que alteraciones cromosómicas espermáticas relacionadas con la edad aumenten el riesgo de aborto.



- El número de abortos previos aumenta el riesgo de tener otro.
- El riesgo de aborto aumenta si la mujer se queda embarazada antes de 90 días tras haber tenido un parto.
- Cuanto mayor es el tiempo entre la búsqueda y la obtención del embarazo, mayor es el riesgo de aborto espontáneo.
- Alimentación deficiente, mal estado socioeconómico.
- Insuficiencia hormonal o desequilibrio hormonal que produzca largos periodos de esterilidad, perturbación de la menstruación o aumento del intervalo entre la ovulación y la implantación de más de 10 días.
- Fiebre alta de más de 37,8°C.
- Ser portadora de un DIU previamente al momento de la concepción.
- Malformación uterina, o presencia de grandes miomas uterinos intramurales y/o submucosos.
- Fumar más de 10 cigarrillos al día.
- Tomar 4 ó más tazas de café al día (más de 100mg de cafeína al día).
- Consumir alcohol en las primeras semanas de gestación.
- Uso de drogas y sobre todo de cocaína.
- Exposición a altas dosis de radiación o a algunas toxinas ambientales como plaguicidas.
- Infecciones crónicas como vaginosis bacteriana, clamidia, virus de herpes simple, VIH o estreptococo del grupo B.
- Enfermedad crónica materna, como enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico), cardiacas congénitas, renales severas, tiroideas y diabetes mellitus no adecuadamente controladas.

PATOGENIA. ANATOMÍA PATOLÓGICA

El proceso de expulsión del producto de la concepción se inicia con una infiltración sanguínea de la decidua basal por rotura de los vasos venosos, que se manifiesta clínicamente con pérdidas sanguíneas. Posteriormente se necrosan los tejidos alrededor del huevo haciendo que este se desprenda y se estimulen las contracciones uterinas, lo que clínicamente se manifiesta con dolor, haciendo que termine con su expulsión de forma completa o incompleta.

ABORTO ESPONTÁNEO

El tiempo transcurrido entre la muerte del embrión-feto y su expulsión es variable pero suele producirse espontáneamente entre las 2-4 semanas. Cuando la expulsión es completa podemos observar un saco gestacional con mayor o menor cantidad de líquido envolviendo a un embrión-feto por lo general lisado-macerado o sin él (gestación anembrionada)

Para la obtención de un adecuado estudio histológico es preciso recoger apropiadamente el material y que el patólogo diferencie y analice tres situaciones patológicas diferentes: lesiones del lecho implantativo, lesiones del trofoblasto y del embrión-feto y lesiones medioambientales. El material para estudio histológico es preferible obtenerlo por legrado y no por aspiración ya que este último produce un importante artefacto mecánico que imposibilita la identificación de las estructuras y su correcta valoración histológica.

1.- Lesiones observadas en el lecho de implantación (unión deciduo-placentaria)

Se debe valorar la correcta invasión de las arteriolas espirales maternas por parte del citotrofoblasto extraveloso, cuya misión es dilatar y alargar dichos vasos para facilitar el crecimiento placentario y los intercambios feto-maternos. Estas células, al igual que las neoplásicas, son ricas en enzimas degradativas como la colagenasa tipo IV, cuya misión es la de invadir y destruir membranas basales, deciduales y vasculares, así como remodelar continuamente la pared del vaso para permitir el flujo continuado (16). Al principio del embarazo el citotrofoblasto extraveloso tapona las aperturas de las arterias espirales controlando la presión arterial en el espacio intervelloso para posteriormente quedar integrados en la pared de los vasos y facilitar la llegada abundante de sangre a dicho espacio. De este modo el gradiente de oxígeno en dicho espacio pasa de ser hipóxico (18 mmHg de tensión de oxígeno) a ir incrementándose a 40 mmHg a las 10 semanas. Este aumento del gradiente de oxígeno activa la invasión de la pared vascular por el citotrofoblasto extraveloso. Cualquier alteración en dicha colonización podría justificar la pérdida gestacional. En este sentido se ha observado que en abortos muy tempranos, antes de las 8 semanas, la tensión de oxígeno en los espacios intervellosos aumenta por encima de los 18 mmHg lo que provoca un importante estrés oxidativo en las células del citotrofoblasto extraveloso induciendo en ellas la apoptosis y la creación de prostaglandinas F2 α que provocan contracciones uterinas y la consecuente expulsión del producto de la concepción (17). Este tipo de alteraciones suele observarse en abortos con alteraciones cromosómicas.

En el lecho de implantación también se pueden observar células gigantes sincitiotroblásticas errantes que son fisiológicas, por esta razón, no es apropiado el antiguo diagnóstico de "endometritis sincitial".

2.- Lesiones observadas en las vellosidades coriales en el lecho de implantación

Es frecuente observar lesiones por isquemia crónica de las vellosidades donde se muestran hipoplásicas, hiper maduras, con frecuentes yemas y nudos sincitiales así como microinfartos. También es frecuente observar vellosidades hidrópicas, denominadas en algunas ocasiones como



“degeneración micromolar” que se distinguen de las observadas en la mola parcial por la falta de hiperplasia y atipias nucleares del trofoblasto y que no están asociadas a un mayor riesgo de enfermedad trofoblástica gestacional.

En otras ocasiones lo que se observa es una hemorragia intervellositaria masiva, que incluso rellena la cavidad del saco gestacional. Este hallazgo se denomina mola de Breus que es comparable en el primer trimestre al abruptio placentae. Posiblemente en este tipo de abortos las alteraciones tanto de la invasión vascular como la inadecuada implantación vellositaria sean debidos a defectos genéticos embrionarios.

3.- Lesiones debidas a factores ambientales (tóxicos, virus, bacterias)

En el primer trimestre la expresión morfológica de las lesiones producidas por estos factores ambientales son poco expresivas histológicamente debido a la inmadurez vascular placentaria. El estudio de estas lesiones solamente se puede realizar cuando existe un adecuado crecimiento feto-placentario, teniendo que esperar al segundo trimestre para poder observarlos. En estos casos suelen identificarse infiltrados inflamatorios intervellositarios y más raramente intravellositarios que pueden ser secundarios a la retención intraútero. La especificidad etiológica solo puede darse en casos de infección por citomegalovirus y parvovirus B19, donde se observan inclusiones nucleares características. En los abortos sépticos se puede observar abscesos del estroma vellositario. En los abortos de etiología autoinmune se suelen observar lesiones por isquemia con depósitos de fibrina intervellositarios y hemorragia.

En el momento actual la gran mayoría de los abortos espontáneos son diagnosticados antes incluso de que exista ninguna manifestación clínica. Se trata generalmente de gestaciones por debajo de las 12 semanas. A estas pacientes se las prepara para la evacuación uterina y es en ese momento cuando se obtienen los restos abortivos para el estudio histológico. Salvo que el cirujano observe tejido sospechoso de degeneración molar o algún otro tipo de patología sobresaliente, los informes remitidos al patólogo deben ser enviados como “restos abortivos”. Este modo de proceder permite realizar informes al patólogo en los que determine si se trata de restos abortivos con o sin decidua y con alteraciones más o menos significativas de las vellosidades coriales y a veces indicarnos la existencia de saco ovular con o sin embrión-feto. Por lo general el valor de estos informes se limitan a constatar que ha existido una gestación intrauterina sin poder etiquetar la causa etiológica que ha producido el aborto espontáneo. Da la impresión de que si no hiciésemos el estudio histológico en estas gestaciones tan tempranas tampoco sería un hecho de capital importancia, salvo en contadas ocasiones.

Para comprender las causas de la muerte del feto se precisa de un estudio completo de éste y de su placenta, sobre todo en las gestaciones por encima de las 12 semanas de amenorrea. Se debería realizar estudio histológico lo más completo posible en abortos espontáneos en los que

ABORTO ESPONTÁNEO

tengamos sospecha de anomalías congénitas, gestación múltiple, hydrops fetal, posible infección, infertilidad y anomalías en la placenta o sus anejos como coriangiomas, arteria umbilical única, infartos extensos, abrupcio placentae o sospecha de mola parcial. En todos estos casos el ginecólogo/a debería recoger cuidadosamente todo el material extraído durante la evacuación del útero y remitirlos al patólogo con un adecuado informe clínico. Aunque los supuestos anteriores son de obligado cumplimiento en cuanto a su envío para el estudio histopatológico, todos los fetos por encima de los 30 mm, incluso los macerados, deberían ser también remitidos junto con su placenta en formol o preservado no más de 48 horas a 4°C para el estudio histopatológico. Proceder de este modo consigue altos porcentajes de diagnóstico de la causa de la muerte fetal (18).

FORMAS CLÍNICAS DEL ABORTO ESPONTÁNEO

La sintomatología más frecuente presente durante un aborto espontáneo es la de sangrado vaginal y dolor hipogástrico en el contexto de una historia de amenorrea.

La terminología, no obstante, no ha sido estandarizada por lo que hay mucha variación en los términos usados para describir los signos y síntomas del aborto espontáneo (19).

1.- Amenaza de aborto

Es una complicación frecuente de la gestación. El síntoma más habitual es el sangrado vaginal casi siempre indoloro, o acompañado de leve dolor hipogástrico. El examen clínico evidencia un cérvix cerrado y un tamaño uterino apropiado para la edad gestacional. La actividad cardiaca fetal es detectable por ecografía o examen Doppler si la gestación es lo suficientemente avanzada. La etiología exacta del sangrado a menudo no puede ser determinada y es frecuentemente atribuido a la separación marginal de la placenta.

El término "amenaza" se utiliza para describir estos casos porque la pérdida de la gestación no siempre sigue al sangrado vaginal en la gestación temprana, incluso después de episodios repetidos o grandes cantidades de sangrado. De hecho, el 90-96% de las gestaciones con actividad cardiaca fetal y sangrado vaginal entre las 7-11 semanas van a continuar, y a mayor edad gestacional, mayor tasa de éxitos (20). Así pues, es la evaluación ecográfica la que usualmente diferencia entre gestación intra y extrauterina y además ofrece una idea del pronóstico. La demostración de actividad cardiaca se asocia generalmente con una alta tasa de éxito, mientras que la visualización de un gran saco vacío o la discrepancia entre la edad gestacional por ecografía y por amenorrea de más de una semana, se relaciona con un peor pronóstico

La mayoría, aunque no todos, los estudios han encontrado una asociación entre el sangrado de primer trimestre y resultados adversos (Ej., aborto, parto pretérmino, rotura prematura de membranas, restricción del crecimiento intrauterino) en estas gestaciones (21,22).



El pronóstico empeora cuando el sangrado es abundante o se extiende al segundo trimestre. En una gran serie prospectiva, la frecuencia de parto pretérmino en los casos sin, con pequeño o gran sangrado en el primer trimestre, fue de 6%, 9,1% y 13,8%, respectivamente, y la frecuencia de pérdida espontánea antes de las 24 semanas de gestación fue del 0,4%, 1%, y 2% respectivamente (23).

A pesar de todo, existe acuerdo general en no realizar cambios en el manejo de la gestación, debido al bajo valor predictivo para resultados adversos y la falta de intervenciones efectivas.

2.- Aborto en curso, inevitable o inminente

Cuando el aborto es inminente, el sangrado aumenta, el dolor, por las contracciones uterinas alcanza el pico de intensidad máxima y el cérvix se dilata (orificio cervical interno > 8mm). Pueden visualizarse restos ovulares a través del orificio cervical o en vagina, si la expulsión del producto ya se ha iniciado.

3.- Aborto incompleto

El cuadro clínico se caracteriza por la expulsión parcial de los productos de la concepción. La gestante presenta sangrado vaginal, en ocasiones expulsión de restos ovulares y dolor en hipogastrio tipo cólico. La cantidad de sangrado puede variar, pero puede ser severo y suficiente como para causar shock hipovolémico.

El examen clínico pone de manifiesto un orificio cervical abierto, pudiéndose visualizar tejido gestacional en vagina o asomando por cérvix, con un tamaño uterino menor que el esperado para la edad gestacional.

El diagnóstico ecográfico de un aborto incompleto no siempre es fácil. Es útil la medida del grosor endometrial y la apariencia de la línea media, pero no hay acuerdo en el cut-off elegido para hacer el diagnóstico. Aunque no está probado un umbral fiable, una cifra comúnmente usada es la de ≤ 15 mm, para definir el aborto completo (24).

Cuando se observa material heterogéneo en la cavidad endometrial, el Doppler ayuda a distinguir entre restos ovulares y contenido hemático.

4.- Aborto completo

Éste sucede cuando se produce la expulsión total y completa del tejido embrionario. Este hecho ocurre en aproximadamente un tercio de los casos.

Clínicamente se manifiesta por la desaparición del dolor y el sangrado activo después de la expulsión de todo el producto de la concepción. A la exploración se observa un útero de tamaño normal, bien contraído con cérvix cerrado y nulo o escaso sangrado vaginal. Ayuda al diagnóstico la medida del grosor endometrial como en el aborto incompleto.

ABORTO ESPONTÁNEO

5.- Aborto retenido

Se refiere a la muerte in útero del embrión o feto antes de las 22 semanas de gestación, con retención de la gestación por un periodo prolongado de tiempo. Se distinguen dos tipos según la imagen ecográfica: el aborto diferido en el que se observa embrión-feto sin latido, y el huevo anembrionado o llamado popularmente “huevo huero”, en el que se observa un saco de tamaño igual o mayor a 20 mm sin identificarse embrión en ningún momento. La mujer puede notar que los síntomas asociados a la gestación temprana (nauseas, tensión mamaria), disminuyen, y que ya no se siente gestante. Puede o no existir sangrado vaginal. La exploración física generalmente encuentra un útero más pequeño del esperado, con un cérvix generalmente cerrado, y sin sangrado activo. La ecografía es la que ayudará al diagnóstico.

6.- Aborto séptico

Los hechos clínicos comunes del aborto séptico incluyen fiebre, escalofríos, mal estado general, dolor abdominal, sangrado vaginal, a menudo de aspecto purulento.

Los hallazgos a la exploración pueden depender de lo avanzado del proceso y de si existe o no perforación uterina concomitante. Puede existir taquicardia, taquipnea, dolor a la palpación abdominal con o sin peritonismo. La explotación genital suele evidenciar un útero blando con cérvix dilatado y el sangrado genital, purulento o no.

La analítica ayuda al diagnóstico evidenciando leucocitosis y desviación izquierda.

La infección generalmente es debida al *Staphylococcus aureus*, Bacilos Gram negativos, o algún Coco Gram positivo. Pueden encontrarse también infecciones mixtas, organismos anaerobios y hongos. La infección puede extenderse, y conducir a una salpingitis, peritonitis generalizada y septicemia.

La mayoría de abortos espontáneos no son sépticos. El aborto séptico es, sin embargo, una común complicación del aborto inducido realizado ilegalmente. En ocasiones, el aborto séptico se relaciona con cuerpos extraños (DIU, tallos de laminaria), procedimientos invasivos (amniocentesis, biopsia corial), bacteriemia materna, aborto incompleto o aborto inducido legalmente.

7.- Aborto recurrente

El término de aborto recurrente se refiere a la existencia de tres o más pérdidas consecutivas de gestaciones clínicamente reconocidas, antes de las 20-22 semanas, (excluyendo la gestación extrauterina, el embarazo molar y las gestaciones bioquímicas). Sin embargo muchos autores utilizan variaciones de esta definición. Algunos incluyen los fallos gestacionales tempranos ocultos, diagnosticados bioquímicamente, y otros inician el estudio y tratamiento de la pareja después de dos pérdidas consecutivas.



La Sociedad Americana de Medicina Reproductiva define el aborto de repetición como la pérdida de dos o más gestaciones, documentados por ecografía o estudio histopatológico, y sugiere el inicio de la evaluación de la pareja después de tres o más pérdidas (25).

Sus causas son muy diversas, pero en cualquier caso la sintomatología no difiere en nada de la descrita anteriormente, y va a depender del momento en que se produzca y la forma clínica que adopte (aborto en curso, completo o incompleto).

8.- Aborto bioquímico o preclínico

Es la interrupción de la gestación después de la nidación y antes de la identificación ecográfica del saco gestacional (cuatro-cinco semanas de gestación).

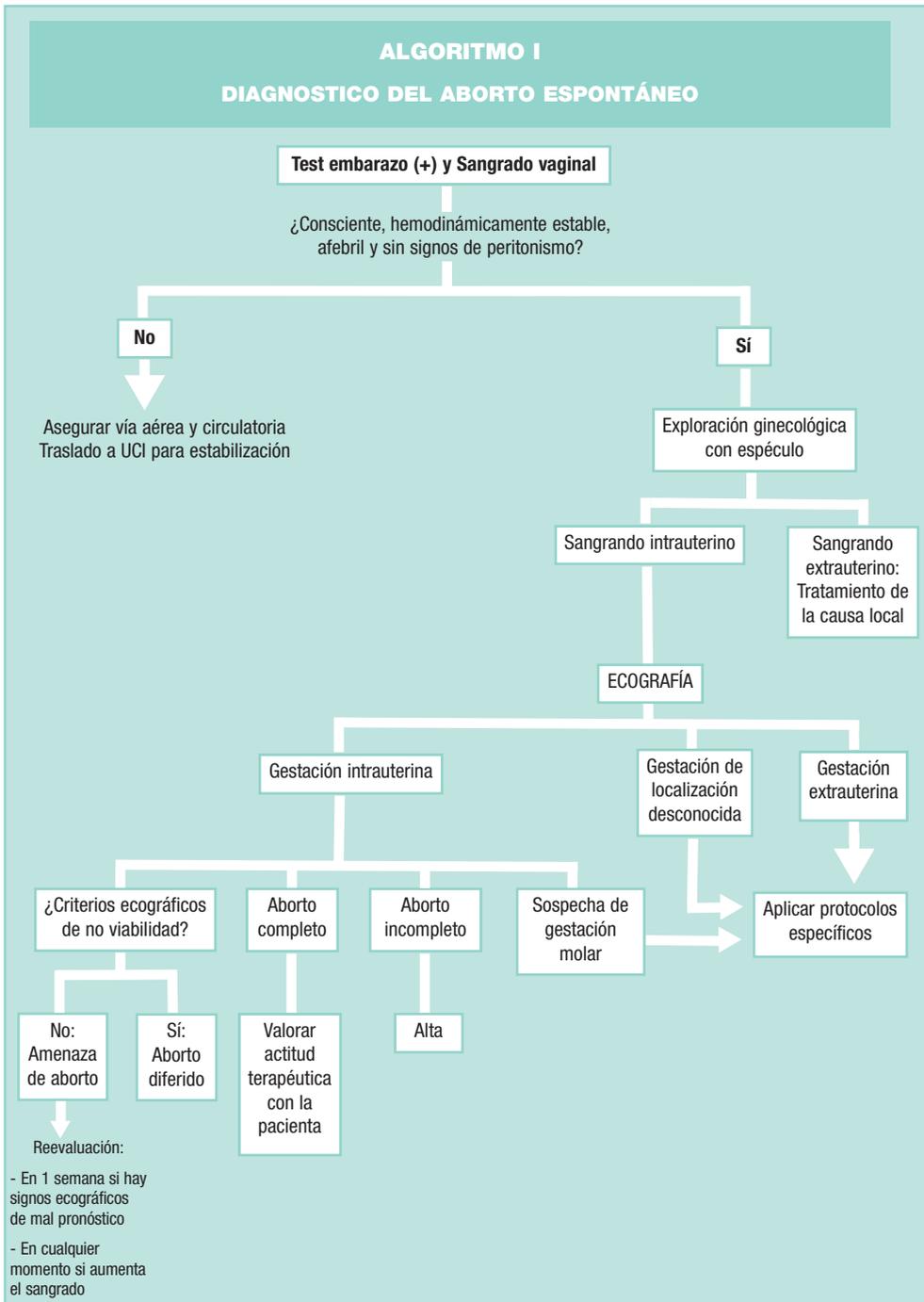
La pérdida de una gestación preclínica es un evento más frecuente aún que la de una gestación clínicamente diagnosticada (26). Es un aborto que puede pasar desapercibido clínicamente, confundiéndose con una menstruación normal o retrasada, a no ser que dispongamos de la determinación previa de niveles de hormona coriónica gonadotropa. Un estudio que comparó el sangrado de mujeres con una pérdida de la gestación antes de las 6 semanas, con el de su menstruación típica, encontró que la duración media del sangrado que seguía a una pérdida gestacional antes de las 6 semanas era 0,4 días más largo que la media del de su menstruación y la cantidad de sangrado era incluso menor (27).

DIAGNÓSTICO

El empleo generalizado de la ecografía transvaginal ha mejorado considerablemente el diagnóstico de alteraciones en la gestación temprana, pero la disponibilidad de pruebas de embarazo muy sensibles para la detección de hCG en orina también ha originado que las mujeres consulten en etapas muy precoces. Esto ocasiona que, con frecuencia, no sea posible realizar tan pronto un diagnóstico concluyente acerca de la localización y viabilidad del embarazo. Además, supone un considerable aumento de las consultas y los recursos empleados. Incluso en algunos centros se han creado unidades específicas de seguimiento del embarazo precoz para dar respuesta a esta demanda, especialmente en los dedicados a la reproducción asistida. En este contexto, el diagnóstico del aborto y su diagnóstico diferencial con otras entidades – especialmente el embarazo ectópico – puede resultar complejo en ocasiones. Por añadidura, en los últimos años cada vez se plantean con más frecuencia casos de posibles abortos provocados no admitidos como tales por la paciente, que pueden crear nuevas dudas diagnósticas.

Por tanto, aunque en la actualidad es posible realizar un diagnóstico temprano, se requiere un adecuado conocimiento de los datos anamnésticos, exploratorios, ecográficos y analíticos útiles para reconocer el fallo gestacional precoz, así como una correcta integración de estos hallazgos, para poder alcanzar un diagnóstico preciso del aborto espontáneo (algoritmo I).

ABORTO ESPONTÁNEO





1.-Anamnesis

Se debe estimar la probable edad gestacional en base a la fecha de última regla, la duración habitual del ciclo, la existencia y tipo de irregularidades menstruales que puedan existir habitualmente y la fecha en que se obtuvo una primera prueba de embarazo positiva.

La presencia e intensidad de los síntomas habituales al comienzo del embarazo, tales como náuseas, vómitos y tensión mamaria se correlacionan positivamente con el buen pronóstico de la gestación. La disminución o desaparición de estos síntomas coincidiendo con la metrorragia se asocia con un peor pronóstico. Sintomatología más intensa de lo habitual puede estar en relación con un embarazo múltiple o molar.

Los antecedentes obstétricos así como los factores de riesgo previamente discutidos deben ser anotados, puesto que ayudan a orientar la sospecha diagnóstica.

También resulta de utilidad la sintomatología referida por la paciente, que generalmente consiste en amenorrea, dolor pélvico y sangrado vaginal. Ante un sangrado escaso no acompañado de dolor conviene interrogar sobre su relación con el coito, ya que ésta es una causa frecuente de metrorragia del primer trimestre por la friabilidad de las mucosas genitales al comienzo de la gestación. El dolor suele ser un síntoma inespecífico. El dolor hipogástrico leve no lateralizado es habitual al comienzo de la gestación normal. Un dolor pélvico unilateral podría orientar hacia un embarazo ectópico, pero con mayor frecuencia está ocasionado por el cuerpo lúteo hemorrágico del embarazo. Un dolor intenso con sangrado abundante orienta hacia un aborto en curso, pero si el sangrado es escaso es más sugerente de gestación ectópica complicada.

2.- Exploración física

En primer lugar se debe confirmar la estabilidad hemodinámica de la paciente mediante la constatación de su estado general y de consciencia así como con la toma de la tensión arterial, frecuencia cardiaca y temperatura.

En segundo lugar se realizará una exploración abdominal para descartar signos de abdomen agudo. En ocasiones existe un cierto grado de irritación peritoneal como consecuencia de la presencia de sangre intraabdominal procedente de un cuerpo lúteo hemorrágico o sangrado retrógrado tras un aborto que se resuelve espontáneamente.

Una vez que se ha constatado que la paciente no requiere otras medidas más urgentes se procederá a la exploración ginecológica con espéculo para comprobar el origen, la cantidad y el aspecto del sangrado. La cantidad del sangrado se correlaciona con el riesgo de aborto: cuando es similar o superior al de la menstruación raramente el embarazo seguirá adelante, aunque una excepción común es la pérdida de un gemelo con viabilidad del otro. La reducción de una gestación gemelar a gestación única no siempre se acompaña de sangrado, denominándose "fenómeno del gemelo evanescente". En ocasiones se pueden recoger muestras de productos de la concepción retenidos en la vagina para su estudio histológico. Si hay restos protruyendo a través del orificio cervical externo se puede intentar su extracción con pinzas de anillos para aliviar el dolor reflejo provocado por la distensión cervical que puede ocasionar reacciones vasovagales.

ABORTO ESPONTÁNEO

Por último, se realizará una exploración bimanual para constatar si existe dilatación cervical, si el tamaño y la forma uterina son acordes con los datos menstruales y si se identifican masas anexiales. Esta exploración no sustituye a la exploración bajo anestesia que debe realizarse antes de un legrado.

Si bien la anamnesis y la exploración física resultan de inestimable ayuda para establecer la sospecha de aborto espontáneo, en la actualidad **el diagnóstico de certeza debe establecerse mediante la exploración ecográfica**, que eventualmente puede requerir la información complementaria que aportan los niveles de β -hCG.

3.- Ecografía

Es la exploración de mayor utilidad y su realización es obligatoria ante cualquier embarazada con sospecha de aborto (**grado de recomendación B**) (28). Se debe emplear sonda transvaginal siempre que se disponga de ella, ya que no presenta riesgos adicionales para el embarazo, permite una mejor visualización y resulta una prueba aceptable para la gran mayoría de mujeres con sospecha de aborto (**grado de recomendación B**) (29).

Para comprender el diagnóstico ecográfico del aborto (30) en primer lugar debemos estar adecuadamente familiarizados con la nomenclatura utilizada (figura 1) y con los hallazgos normales en las primeras etapas del embarazo (tabla 1).

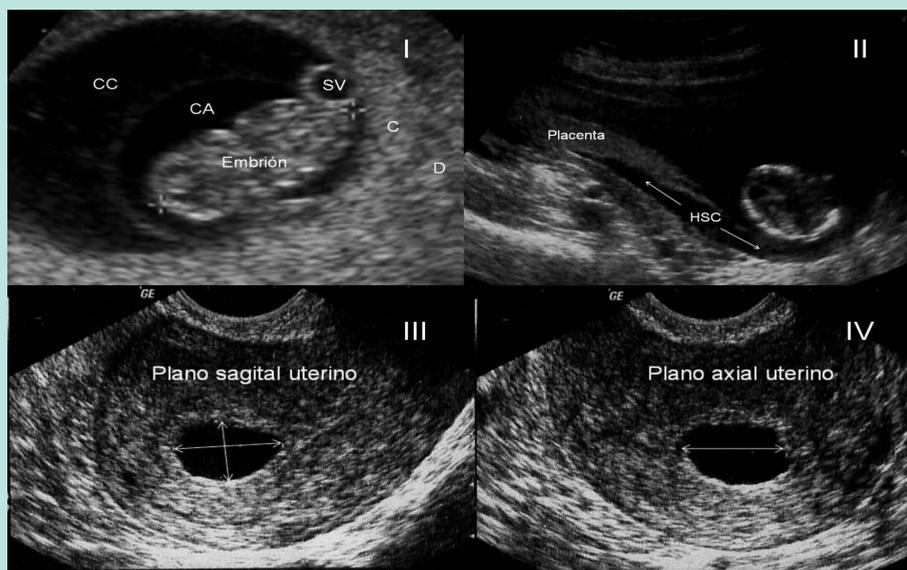
TABLA I
Hallazgos principales observables mediante ecografía transvaginal durante el desarrollo embriológico, con sus valores medios y su correlación con los niveles de β -hCG séricos (31,32)

Etapa de la gestación	Hallazgos en ecografía transvaginal	Niveles β -hCG séricos (UI/L)
4 semanas	Endometrio decidualizado de 15mm de grosor	<400
4 ½ semanas	Un pequeño saco gestacional esférico de 2-4mm puede ser distinguible implantado de forma excéntrica en el endometrio	500-1000
5 semanas	Saco gestacional vacío (diámetro medio de 5-8 mm)	1000-2000
5 ½ semanas	Saco gestacional con vesícula vitelina visible	2000-5000
6 semanas	Saco gestacional (diámetro medio de 16 mm), vesícula vitelina y polo embrionario adyacente de 3 mm con latido cardiaco	5000-15.000
6 ½ semanas	Embrión de 6 mm con latido cardiaco (125 lpm)	15.000-25.000
7 semanas	Embrión de 10 mm con latido cardiaco (150 lpm)	25.000-50.000
8 semanas	Embrión de 16 mm de LCC en el que es distinguible el polo cefálico por la presencia en él de una cavidad anecoica con forma de diamante que corresponde al rombencéfalo. Presenta saco amniótico independiente y cavidad celómica con saco vitelino.	50.000- 200.000

lpm, latidos por minuto; LCC, longitud cráneo-caudal

FIGURA I

Hallazgos ecográficos. I) Estructuras habitualmente identificables en una gestación normal de 8 semanas. Se distingue el polo cefálico embrionario (a la izquierda de la imagen) del polo caudal (a la derecha) y la LCC es la comprendida entre los calipers. CC, cavidad celómica; CA, cavidad amniótica; SV, saco vitelino; C, corion; D, decidua. II) Hemorragia subcoriónica al final del primer trimestre que diseña marginalmente la placenta en su polo inferior. Se trata de un hallazgo muy habitual y su pronóstico es bueno. HSC, hemorragia subcorial. III y IV) Medición del DSG en un saco gestacional vacío, que en este caso es de $(15 + 11) / 3 = 14\text{mm}$. Por tanto todavía no es posible realizar el diagnóstico de gestación anembrionada y se debería repetir la exploración 7 días después.



DSG, Diámetro medio del saco gestacional

Hay que tener en cuenta que en mujeres con ciclos irregulares o que desconozcan su última regla los hallazgos ecográficos iniciales pueden no corresponder a los esperados para la edad gestacional estimada. Por ello, en el diagnóstico ecográfico del aborto espontáneo debe primar la precaución, puesto que el peor error que se puede cometer es el de indicar un tratamiento evacuador ante un falso diagnóstico de aborto en una gestación viable(31). Es mejor ser cautos y repetir la ecografía a los 7 días cuando no se esté seguro de poder establecer un diagnóstico definitivo. Si a los 7 días no han ocurrido cambios evolutivos significativos se podrá establecer con certeza el fallo gestacional precoz. Esta actitud será bien entendida por la mujer si se le explica de forma adecuada y está plenamente justificada puesto que el eventual retraso en el diagnóstico no aumenta el riesgo de infección (**grado de recomendación A**)(32), aunque sí puede aumentar

ABORTO ESPONTÁNEO

ligeramente el número de ingresos no planificados por aborto en curso, cuya trascendencia es mínima y en cualquier caso asumible ante la posibilidad de un falso diagnóstico de aborto. Dada la importancia médica, ética y legal que tiene el correcto diagnóstico del aborto espontáneo, la responsabilidad sobre él debe ser asumida por personal médico entrenado en ecografía transvaginal, ya sea ginecólogo/a o radiólogo/a. Según el programa de formación de especialistas en Obstetricia y Ginecología de la SEGO (2008) esta función la podría asumir de forma independiente un médico interno residente (MIR) desde su segundo año de formación. Si bien la experiencia en cualquier servicio de urgencias demuestra que el diagnóstico del aborto espontáneo puede estar por lo general en manos de un MIR-2, pueden existir casos dudosos o complejos en los que es aconsejable que sea asesorado por un especialista con más experiencia. DSG, diámetro medio del saco gestacional.

Los signos ecográficos que permiten de forma inequívoca establecer el diagnóstico de aborto diferido se especifican en la tabla 2.

Tabla II
Crterios ecográficos por vía transvaginal válidos para el diagnóstico definitivo de aborto diferido.

Hallazgo ecográfico	Grado de recomendación
Ausencia de actividad cardíaca en un embrión con una LCC >5 mm	B ⁷²
Ausencia de actividad cardíaca en un embrión con una LCC >3,5 mm inequívocamente demostrada por un evaluador experimentado en condiciones óptimas para la visualización del embrión	B ⁷³
Saco gestacional con DSG ≥20mm sin evidencia de polo embrionario ni saco vitelino en su interior	B ⁷⁴

LCC, longitud cráneo-caudal; DSG: diámetro medio del saco gestacional

A continuación se describen otros hallazgos a valorar en la ecografía de la amenaza de aborto.

Saco gestacional: es la primera estructura identificable en el espesor endometrial, alrededor de la semana 4+4 – 4+6, como una formación sacular anecoica que mide unos 2-4 mm. Está compuesto por la interfaz deciduo-corial y la cavidad exocelómica. En esta etapa puede ser difícil de diferenciar del saco pseudogestacional asociado al embarazo ectópico, incluso para ecografistas experimentados. El verdadero saco gestacional está rodeado por un doble halo hiperecoico correspondiente al doble anillo decidual que lo rodea y es excéntrico respecto a la línea media endometrial. El saco pseudogestacional, por el contrario, corresponde a una colección de líquido atrapada en la línea media endometrial y únicamente está rodeado por un halo hiperecoico. Una vez que se ha observado saco gestacional, el riesgo de aborto se reduce a aproximadamente el 10%.



El tamaño del saco gestacional debe estimarse a partir de su diámetro medio, es decir, la media de los diámetros medidos en cada uno de los tres planos ortogonales (figura 1). La relación entre el diámetro medio del saco gestacional (DSG) y la edad gestacional es (33): edad gestacional (días) = DSG (mm) + 30.

Esta fórmula es válida hasta la semana 9, mientras el DSG crece una media de 1mm/día. Ritmos más lentos de crecimiento se han asociado a mayor riesgo de aborto (34), aunque existe una estimable variabilidad interindividual. También se ha estudiado la relación del volumen del saco gestacional mediante ecografía tridimensional con el riesgo de fallo gestacional precoz, pero apenas añade valor a la ecografía bidimensional. Del mismo modo, la existencia de un saco gestacional de contorno irregular y/o elongado también es sugerente de un posible aborto, pero tampoco permite confirmar el diagnóstico.

Saco vitelino secundario: es la primera estructura identificable dentro del saco gestacional, cuando éste alcanza un DSG de aproximadamente 8-10 mm, a comienzos de la sexta semana de gestación (5+1 – 5+3 semanas). Su diámetro aumenta ligeramente hasta la semana 11 y después regresa. Su tamaño excesivamente aumentado o disminuido y su aspecto calcificado (predominantemente ecogénico en su zona central) se asocian a mayor riesgo de aborto, pero ninguno de estos hallazgos permite realizar el diagnóstico definitivo.

Tamaño del embrión: se establece mediante la longitud cráneo-caudal (LCC) y existen nomogramas para conocer su relación con la edad gestacional (35). La posibilidad de aborto se reduce aproximadamente a un 7% si el embrión alcanza los 5 mm de LCC, a un 3,5% si mide entre 6-10 mm y a un 0,5% si supera los 10 mm. Una relación DSG / LCC baja es muy sugestiva de fallo gestacional precoz, pero tampoco puede establecerse como criterio diagnóstico definitivo.

Latido cardíaco: su presencia es la prueba definitiva más precoz de que la gestación es viable. Su detección por medio de ecografía transvaginal es posible incluso desde el primer momento en que aparece en el tubo cardíaco 21 días después de la fecundación (al inicio de la sexta semana). Esto corresponde con un embrión de 1,5-2mm. Sin embargo, se ha descrito que en alrededor del 5% de los embriones entre 2 y 4 mm no se identifica latido cardíaco y, sin embargo, dan lugar a gestaciones evolutivas. Esto puede deberse a diversas características anatómicas maternas que pueden dificultar el diagnóstico ecográfico (obesidad, presencia de miomas, útero en retroversión) y a las características del equipo de ultrasonidos utilizado. Por ello, clásicamente el límite para diagnosticar un aborto se ha establecido en un LCC >5 mm sin movimiento cardíaco demostrable. Los estudios más recientes con equipos de alta gama demuestran que en la actualidad un punto de corte situado en un LCC de 3,5 mm ofrece una especificidad y un valor predictivo positivo del 100% para el diagnóstico del aborto. A la hora de demostrar la presencia de latido fetal, dado que existe incertidumbre acerca del teórico daño biológico que puede causar en el embrión el efecto térmico y de cavitación derivado del empleo del Doppler color y pulsado, recomendamos seguir el

ABORTO ESPONTÁNEO

principio “ALARA” (“as low as reasonably achievable”, es decir, tan bajo como sea razonablemente obtenible). Esto supone evitar en lo posible la extendida costumbre de utilizar el Doppler pulsado para que la madre “escuche” el latido del embrión, mostrándole únicamente el característico parpadeo que se puede percibir en modo B. Si existen dudas, se puede recurrir a la aplicación del modo M sobre la zona donde se cree identificar el latido para confirmar o descartar su existencia. Si hay que recurrir al Doppler, se utilizará el mínimo tiempo necesario para certificar el diagnóstico y se procurará mantener los valores de los índices térmico (TI) y mecánico (MI) que muestra el ecógrafo por debajo de 0,6 (**grado de recomendación C**) (36). Entre las semanas 5 y 9 de gestación hay un rápido aumento de la frecuencia cardíaca, de 110 a 175 latidos por minuto (lpm), que posteriormente se estabiliza en 160-170 lpm. La presencia de bradicardia por debajo de 100 lpm aumenta considerablemente el riesgo de aborto y, si en una segunda exploración realizada una semana después la bradicardia se mantiene, invariablemente se producirá un aborto espontáneo.

Hemorragia subcoriónica: se define como un sangrado que diseca el corion de la línea endometrial. Según el tiempo de evolución del sangrado se mostrará como hipoecoico o hiperecoico. Aunque su presencia se relaciona con un riesgo de aborto aumentado, si existe un latido fetal normal su pronóstico suele ser bueno (figura 1). El tamaño y la localización del hematoma se relacionan con la evolución, de modo que los más extensos y los situados en el fondo uterino tienen peor pronóstico que los de menor tamaño y los situados caudalmente, pero no hay estudios que permitan asesorar acerca del riesgo de aborto que representan los hematomas subcoriales de forma más exacta.

Retención de los productos de la concepción: cuando ocurre un aborto incompleto es posible observar ecográficamente la persistencia de restos trofoblásticos dentro de la cavidad uterina con un aspecto heteroecoico de predominio hiperecoico y con desestructuración de la interfase endometriometrial. Su aspecto es muy similar al de los coágulos retenidos, siendo útil la utilización del Doppler color o power Doppler para demostrar la vascularización del contenido intracavitario en caso de persistencia de restos trofoblásticos. Si no se demuestra vascularización puede tratarse de coágulos o de restos necrosados, y en este caso puede ser de utilidad medir el grosor endometrial. No hay consenso en cuanto al punto de corte, que se suele establecer en 15mm, a partir de los cuales se considera que la persistencia de productos de la concepción es clínicamente significativa y su evacuación se debe constatar tras emplear cualquiera de las posibilidades de manejo. Por debajo de 15mm y si la interfase endo-miometrial es regular se puede establecer el diagnóstico de aborto completo (**grado de recomendación B**) (38).

Siempre que se realice un diagnóstico de aborto completo o incompleto en el que no se haya llegado a reconocer de forma clínica o ecográfica la existencia del saco gestacional, y no se tenga una certeza diagnóstica avalada por un médico con experiencia, es aconsejable solicitar una prueba de embarazo a los 7-10 días del diagnóstico para descartar que en realidad se trate de un embarazo ectópico. Si la prueba es todavía positiva hay que cuantificar los niveles de β -hCG y



monitorizarlos hasta que se normalicen, así como repetir la ecografía en busca de una localización ectópica de la gestación de forma similar al manejo de las gestaciones de localización desconocida (**grado de recomendación C**) (39). Si se han conseguido recoger restos abortivos y su análisis histológico revela una reacción de “Arias-Stella” también se deberá reevaluar inmediatamente a la paciente en busca de una gestación ectópica.

4.-Determinación β -hCG

Resulta de utilidad como complemento a la ecografía en caso de que no se pueda establecer con seguridad la localización de la gestación por ecografía. Sin embargo, **una vez que se ha constatado la existencia de un embarazo intrauterino por ecografía, la monitorización de los niveles de β -hCG ya no es necesaria.**

A partir de niveles superiores a 1000 mUI/mL es factible localizar la gestación por ecografía transvaginal. Cuando los niveles de β -hCG superan los 1500 mUI/mL, es posible localizar una gestación intrauterina en más del 90% de los casos. Sin embargo, puede haber excepciones debidas a una mala calibración del aparato en el que se miden los niveles de β -hCG, la baja resolución del equipo ecográfico utilizado, la experiencia del explorador, gestaciones gemelares, obesidad materna, presencia de miomas y la coincidencia del eje longitudinal endometrial con la dirección del haz de ultrasonidos.

En una gestación intrauterina viable, los niveles de β -hCG tienden a duplicar su valor en un intervalo de 48 horas. Aunque existe una amplia variabilidad, en >95% de los casos este incremento es de al menos el 53%. Si el incremento es menor, debe existir una alta sospecha de gestación ectópica. Hay que tener en cuenta que puede existir solapamiento entre los valores que alcanza una gestación intrauterina y una ectópica. Así, un 15% de embarazos normales tienen un incremento de β -hCG menor del 66% en 48 horas y un 17% de las gestaciones ectópicas pueden duplicar sus valores en ese mismo intervalo. Cuando los niveles disminuyen a los 2 días, nos encontramos ante una gestación no viable, ya sea intrauterina o ectópica,(40,41).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1.- Sangrado por implantación

Se trata de una metrorragia escasa, en cantidad menor a una menstruación, que ocurre en casi la mitad de las embarazadas entre las semanas 4 y 6. A veces se puede confundir con una menstruación, lo que alteraría el cálculo de la edad gestacional. No se asocia a peor pronóstico de la gestación, por lo que no se trata de una amenaza de aborto (42).

ABORTO ESPONTÁNEO

2.- Patología del aparato genital

Una adecuada exploración ginecológica con espéculo permitirá confirmar si la procedencia de la hemorragia es vulvo-vaginal o si, por el contrario, su origen es intrauterino al objetivar la salida de contenido hemático a través del orificio cervical externo. Una de las causas más frecuentes de metrorragia del primer trimestre es el trauma ocasionado por las relaciones sexuales sobre una vagina más friable debido a los cambios del embarazo.

3.- Metrorragia disfuncional

Ante cualquier mujer en edad fértil que consulte de forma urgente por un cuadro de metrorragia se le debe solicitar un test de embarazo para descartar esta posibilidad.

4.- Embarazo ectópico

La principal dificultad para el diagnóstico diferencial se plantea cuando existe una prueba de embarazo positiva y no es posible localizar la gestación por ecografía. En estos casos se deben cuantificar los niveles séricos de β -hCG y monitorizar a estas pacientes de acuerdo a los protocolos establecidos en estos casos. La sospecha de embarazo ectópico debe ser alta cuando por ecografía transvaginal se objetiva un útero vacío y los niveles de β -hCG sérica superan las 1800 UI/L (**grado de recomendación B**) (43).

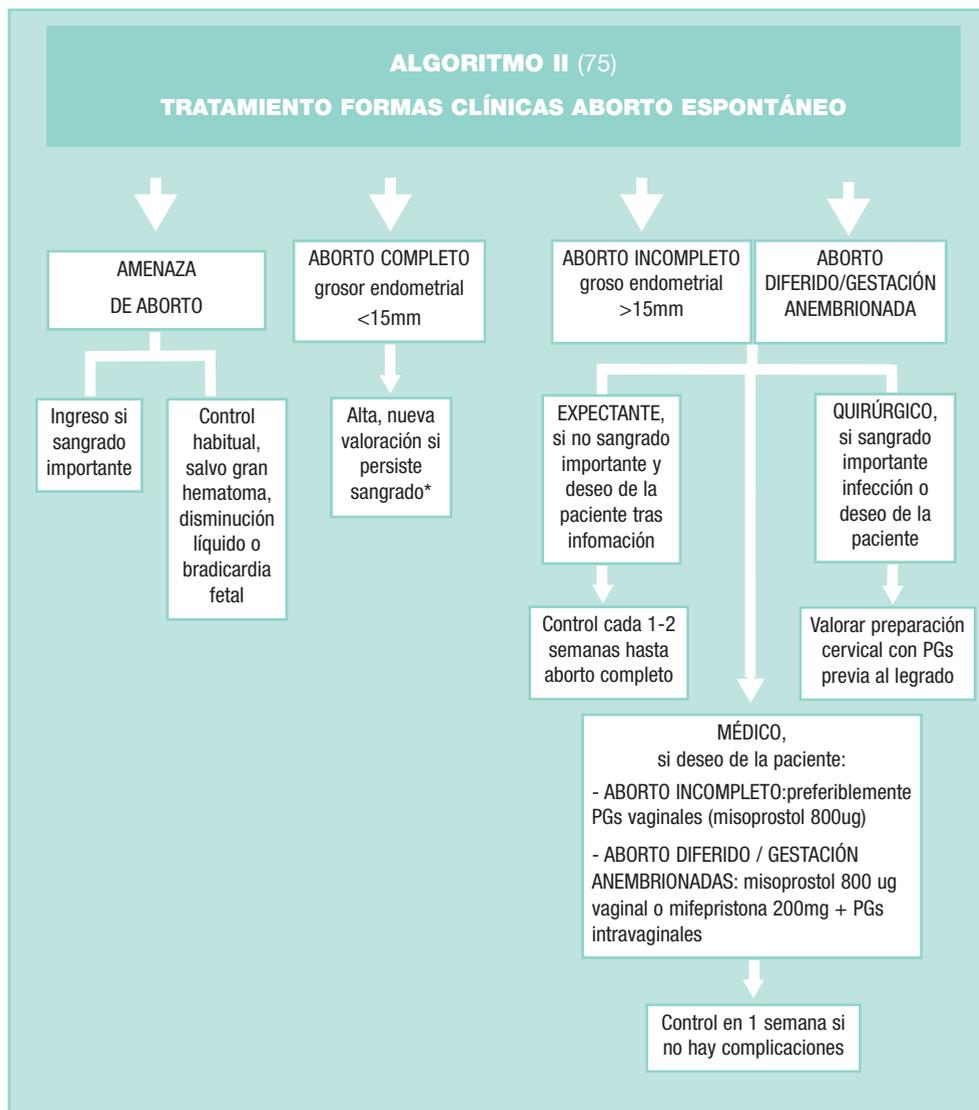
En la práctica y como norma general, la demostración de una gestación intrauterina descarta la posibilidad de gestación ectópica, si bien conviene recordar que existe la remota posibilidad de que se pueda tratar de una gestación heterotópica.

5.- Gestación molar

Niveles muy elevados de β -hCG junto con el hallazgo ecográfico de cambios hidrópicos placentarios así como la demostración de quistes tecaluteínicos deben suscitar el diagnóstico de gestación molar. En abortos precoces de molas parciales es posible no encontrar signos ecográficos, por lo que es recomendable recoger muestra de los restos abortivos, siempre que esto sea posible (tras tratamiento intrahospitalario), para su estudio anatomopatológico.



TRATAMIENTO DEL ABORTO ESPONTÁNEO. (algoritmo II)



* Se pueden administrar ergotamínicos

PGs: prostaglandinas

ABORTO ESPONTÁNEO

A.- NORMAS GENERALES ANTES DEL TRATAMIENTO

Una vez realizado el diagnóstico de aborto espontáneo y antes de proceder a su tratamiento, se recomienda la realización de las siguientes medidas generales sino se hubiesen realizado dentro del procedimiento diagnóstico:

1.- Anamnesis

Se debe orientar tanto a enfermedades familiares y personales, como a antecedentes obstétricos que pudieran influir en el manejo terapéutico: alteraciones de la coagulación, enfermedades graves que contraindiquen la anestesia o el tratamiento médico. No se debe olvidar la valoración de posibles alergias.

Es importante intentar seleccionar aquellas mujeres que se beneficiarán de ayuda que no es la habitual en el manejo del aborto (historia psiquiátrica, entorno social desfavorecido, presión social o familiar) (**grado de recomendación C**) (44).

2.- Exploración física

Se debe orientar a la evaluación de esas mismas enfermedades, la cuantía del sangrado si este existiese y su repercusión hemodinámica y a descartar una posible clínica de infección genital o sistémica.

En la exploración obstétrica hay que valorar el tamaño y la posición uterina, así como el grado de maduración y/o dilatación cervical.

3.- Hematimetría

Tiene por finalidad cuantificar la hemoglobina (**grado de recomendación C**) (44) y hematocrito para descartar una anemia basal o secundaria al sangrado.

Los valores de leucocitos y su fórmula pueden descartar una infección activa.

4.- Estudio básico de coagulación

Puede ser necesario antes del tratamiento quirúrgico con anestesia.

5.- Grupo sanguíneo y Rh

Imprescindible para seleccionar a las mujeres que requieren profilaxis de la isoimmunización anti-D, o en casos de anemia intensa con necesidad de transfusión (**grado de recomendación C**)(44).

6.- Pruebas cruzadas

Solo son imprescindibles en caso de hemorragia grave con repercusión hemodinámica. No se considera efectiva su realización sistemática (**grado de recomendación B**) (44).



7.- Otras determinaciones

El cribado de hemoglobinopatías, HIV o hepatitis B o C se realizará en función de la clínica, factores de riesgo o prevalencia local de la enfermedad (**grado de recomendación C**) (44).

8.- Preanestesia

Solo es necesario cuando se prevea el uso de anestesia general en el contexto de un tratamiento quirúrgico programado o en mujeres con alguna patología de base.

9.- Prevención de las complicaciones infecciosas

Actualmente existe insuficiente evidencia para recomendar la profilaxis antibiótica rutinaria antes de realizar el tratamiento quirúrgico del aborto (**grado de recomendación A**) (45) por lo que ésta solo se debe realizar en función de la situación clínica particular (punto de buena práctica)(45).

Las mujeres con un aborto espontáneo subsidiario de tratamiento quirúrgico que padezcan una infección en el tracto genital inferior causada por Clamidia tracomatis, Neisseria gonorrhoeae o vaginosis bacteriana tienen mayor riesgo de desarrollar una enfermedad inflamatoria pélvica. Por ello se recomienda realizar una recogida de flujo vaginal con escobillón a la mujer que presenta clínica de infección genital (**grado de recomendación C**) (45) y si ésta confirma la infección se deberá instaurar el tratamiento (**grado de recomendación B**) (45). Desde un punto de vista práctico, no siempre es posible realizar un cribado microbiológico, por lo que algunos autores recomiendan aplicar la profilaxis infecciosa a las mujeres con factores de riesgo como antecedentes de infección, múltiples parejas sexuales, inmunosupresión.

10.- Información

La elección del mejor tratamiento para cada mujer dependerá de las características de cada situación. Es muy importante transmitir a la mujer y sus familiares una información completa y clara sobre las posibles opciones, y en muchas ocasiones dejar que opte por la que considere mejor. Está demostrado que la elección del tipo de tratamiento por la mujer se asocia con un mejor resultado en cuanto a calidad de vida (**grado de recomendación A**)(45).

En caso de realizarse un tratamiento quirúrgico o de presuponerse riesgos especiales, es conveniente que la mujer firme un documento de consentimiento informado que así lo detalle.

B.- TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

1.- Indicaciones y beneficios

Hasta hace poco la mayoría de mujeres con aborto espontáneo recibían tratamiento quirúrgico porque se asumía que el tejido retenido aumentaba el riesgo de infección y hemorragia. Existen estudios que sugieren que estas complicaciones solo afectan a menos del 10% de mujeres que abortan (**grado de recomendación C**) (45), por lo que el tratamiento quirúrgico debe ser indicado ante circunstancias específicas.

ABORTO ESPONTÁNEO

Se debe ofrecer la evacuación quirúrgica del útero a las mujeres que prefieren esta opción. Las indicaciones clínicas del tratamiento quirúrgico del aborto incluyen: hemorragia intensa y persistente, inestabilidad hemodinámica, evidencia de tejidos retenidos infectados o sospecha de enfermedad trofoblástica gestacional (**grado de recomendación C**) (45).

También está indicado ante contraindicaciones del tratamiento médico tales como enfermedades hepáticas o renales, convulsiones incontroladas o enfermedad inflamatoria intestinal aguda. Además los protocolos médicos generalmente excluyen a las mujeres con anemia severa, coagulopatías o tratamiento anticoagulante actual por la posibilidad de hemorragia grave (47).

Los beneficios de tratamiento quirúrgico del aborto espontáneo incluyen la posibilidad de programación, el que el procedimiento se completa habitualmente en un periodo más corto de tiempo (lo que conlleva menor sangrado), que la expulsión de los restos abortivos ocurren siempre en un centro sanitario y que la tasa de éxito es alta (oscila entre el 93 y el 100%), siendo en la mayoría de estudios superiores al 98% (48).

2.- Maduración cervical

La maduración cervical antes de aborto quirúrgico es beneficiosa porque reduce la fuerza física necesaria para dilatar, la hemorragia y los traumatismos cervicales y uterinos (45). No existe evidencia randomizada para recomendarlo de forma sistemática, pero debe ser rutinario en mujeres de menos de 18 años o cuando la gestación supere las 10 semanas de evolución (**grado de recomendación B**) (44).

De acuerdo a la evidencia disponible, el régimen óptimo para la preparación cervical antes del aborto quirúrgico (sobre la base de eficacia, perfil de seguridad y coste) es la administración vaginal (por la propia paciente o por personal sanitario) de 400 microgramos de misoprostol 3 horas antes de la cirugía (**grado de recomendación B**) (44).

En caso de contraindicación de este fármaco se puede considerar la maduración mediante dilatadores osmóticos o la dilatación mecánica (habitualmente con tallos metálicos como los de Hegar). Esta última es la más dolorosa (requiere siempre anestesia), es más traumática (tiene un riesgo cinco veces mayor de laceración cervical y tres veces mayor de perforación uterina) y produce mayor hemorragia (49).

3.- Métodos de evacuación uterina

Antes de realizar cualquier método de evacuación uterina quirúrgico es obligado realizar una exploración ginecológica con tacto bimanual para valorar el tamaño, posición y forma del útero (47) (presencia de miomas, anomalías de desarrollo u otras formaciones que puedan influir en el procedimiento...).



Cuando se sospeche infección se recomienda retrasar el tratamiento quirúrgico 12 horas para administrar tratamiento intravenoso (**grado de recomendación A**) (45).

La evacuación quirúrgica del útero debe realizarse usando el legrado por aspiración (**grado de recomendación A**) (45). La revisión Cochrane (50), actualizada en 2001, que compara la evacuación uterina con aspiración y mediante legrado convencional, incluye 2 ensayos clínicos con algo más de 500 mujeres entre los dos y concluye que el legrado por aspiración se asocia con menor pérdida de sangre (17ml menos de media, con un CI del 95% de entre 24 y 10 ml menos), menor dolor (RR 0.74, CI 95% 0.61-0.90) y una duración más corta del procedimiento (1.2 minutos menos de media, CI 95% de entre 1.5 y 0.87 minutos menos) en el único ensayo que analiza estos parámetros (de 357 mujeres). No hubo diferencias en perforación uterina, necesidad de re-evacuación o sepsis al revisar conjuntamente los dos estudios, por lo que la tasa de complicaciones no varía en función del método empleado.

Los legrados por aspiración del primer trimestre se pueden realizar con dispositivos eléctricos o manuales (cánulas de aspiración conectadas a una jeringa), ya que ambos métodos son efectivos y aceptables tanto para la mujer como para el médico (**grado de recomendación A**) (44). Después de realizar la aspiración uterina no es necesario utilizar la legra metálica de forma rutinaria (**grado de recomendación A**) (45) El legrado por aspiración puede realizarse con alta precoz y no requiere un quirófano completo convencional. Con este proceder se puede reducir el coste del procedimiento en un 41%(51). Sin embargo, el legrado por aspiración debe evitarse en gestaciones menores de 7 semanas de gestación (**grado de recomendación B**) (44) por las posibilidades de fracaso.

Para las gestaciones de más de 12 semanas, el aborto mediante dilatación y evacuación (extracción de los restos abortivos introduciendo pinzas intraútero tras una dilatación cervical adecuada) es seguro y efectivo cuando lo realiza un médico experto con el instrumental adecuado (**grado de recomendación A**) (44).

El uso de oxitocina está asociado con una diferencia estadísticamente significativa, pero no clínicamente significativa, en la pérdida media de sangre (17.6 ml vs 24.5 ml) (**grado de recomendación A**) (45). Existe poca evidencia sobre la eficacia de los ergotamínicos en el tratamiento quirúrgico del aborto del primer trimestre (46).

Para la histerotomía o la histerectomía se requiere el mismo cuidado preoperatorio que para la cirugía mayor y ambas requieren anestesia general o loco regional. Suelen ser técnicas de última elección por las mayores tasas de morbilidad y mortalidad en comparación con otros procedimientos. En estos casos sería conveniente discutir su indicación previamente entre varios profesionales y es de suma importancia realizar una buena información a las pacientes. (52)

ABORTO ESPONTÁNEO

La histerotomía se realiza cuando han fracasado los restantes procedimientos, aunque en determinados casos puede ser de elección, como en los siameses, en los que puede ser difícil la extracción por vía vaginal. Hay que recordar que puesto que el segmento uterino inferior no está formado, a veces debe recurrirse a la histerotomía corporal vertical que puede ser muy hemorrágica y que condiciona la vía del parto en gestaciones posteriores (49). La histerectomía solo está indicada cuando además de la indicación de la evacuación uterina, se pretenda resolver otro problema ginecológico (como cáncer de cuello, útero miomatoso o infección grave).

4.- Anestesia

La técnica específica de analgesia, la experiencia del operador, y la duración del proceso son factores que influyen en el grado de dolor. El dolor se produce con la dilatación y tracción del cérvix, con la aspiración y el legrado (46).

El legrado por aspiración es más seguro si se realiza bajo anestesia local que con anestesia general, por lo que se debe considerar esta opción, especialmente en gestaciones de poca evolución (**grado de recomendación B**) (44). El bloqueo paracervical es efectivo al aliviar el dolor asociado con la tracción del cérvix y con la dilatación cervical, pero es más limitado en el dolor producido por la aspiración o el legrado (46). La anestesia local se utiliza raramente en el España o en el Reino Unido, pero es muy frecuente en Estados Unidos, y en muchos países europeos, africanos y asiáticos (**grado de recomendación B**) (45).

Otras técnicas complementarias o alternativas son la combinación de la anestesia local con sedación consciente (oral o intravenosa) o la administración de anestesia general.

5.- Estudio histológico

Después de un tratamiento quirúrgico del aborto, el ginecólogo/a debe examinar el tejido extraído para confirmar que son restos abortivos, que su cantidad es adecuada y para descartar la presencia de tejido extraño como grasa (47). No se recomienda el estudio histológico rutinario de los restos abortivos (**grado de recomendación B**) (44), aunque sí está indicado cuando haya que confirmar la gestación y excluir el embarazo ectópico (poco material) o la enfermedad trofoblástica gestacional (tejido con vesículas) (**grado de recomendación C**) (45).

Es aconsejable que las mujeres que interrumpen el embarazo en casa y acuden posteriormente al hospital lleven los restos abortivos para poder revisarlos.

En el algoritmo III se muestra el protocolo del tratamiento quirúrgico y en la tabla 5 se muestran los grados de recomendación más destacables del tratamiento quirúrgico



ALGORITMO III

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO

Diagnóstico de aborto espontáneo con restos intraúterino

Indicaciones:

- Hemorragia intensa y persistente
- Inestabilidad hemodinámica
- Tejidos retenidos infectados
- Sospecha de enfermedad trofoblástica
- Deseo de la mujer

Estudio preoperatorio. información y Consentimiento informado

- Recoger las siguientes pruebas:
 - Anamnesis y exploración física
 - Hematimetría
 - Grupo y Rh
- Valorar idoneidad de estudio coagulación, pruebas cruzadas, preanestesia, antibioterapia,...

Maduración cervical:

- Obligatorio: cuello no modificado en gestación >10 semanas o mujer < 18 años.
- Opcional: demás situaciones

Técnica quirúrgica:

- Legrado por aspiración (en su defecto con legra fenestrada)
- Bajo analgesia/anestesia
- Valorar si se realiza un estudio histológico de los restos abortivos

Revisión postratamiento:

- Estado físico y psicológico.
- Resultado histológico (si procede)
- Contracepción (si procede)

Cuidados postoperatorios:

- Analgesia postoperatoria
- Control de constantes, sangrado, altura uterina y dolor en las horas posteriores
- Si gestante Rh (-): administrar 150µg inmunoglobulina anti-D si <12 semanas y 300 µg si >12 semanas
- Si la mujer no desea nuevo embarazo: contracepción.
- Cita revisión en 2-3 semanas.

ABORTO ESPONTÁNEO

C.- TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTANEO

En el momento actual la medicina pretende ser lo menos intervencionista posible, de ahí que en el tratamiento del aborto espontáneo se intenten desarrollar nuevos enfoques distintos al del tratamiento quirúrgico. A lo largo de estos últimos años un gran número de países en vías de desarrollo están utilizando el tratamiento médico, también llamado farmacológico, del aborto espontáneo, debido en gran medida a la falta de recursos humanos y materiales existentes. Esta práctica clínica se está extendiendo a una cantidad importante de países, incluso desarrollados, debido a la importante reducción de costes y de complicaciones. El aborto médico o farmacológico se define como aquel en el que se produce la completa expulsión del producto de la concepción sin instrumentación quirúrgica.

El aborto farmacológico puede ser el método de elección en los siguientes casos:

- Si la mujer desea evitar una intervención quirúrgica.
- Cuando el índice de masa corporal de la paciente es mayor de 30, puesto que el tratamiento quirúrgico puede presentar mayores complicaciones.
- La presencia de malformaciones, miomas uterinos, o intervenciones a nivel del cérvix uterino ya que estas pueden hacer más difícil el tratamiento quirúrgico
- En las primeras semanas del embarazo se considera que el aborto farmacológico es más eficaz que el quirúrgico, especialmente cuando la práctica clínica no incluye una inspección detallada del tejido aspirado (53).

Los medicamentos que se emplean en el aborto farmacológico son:

1.- Prostaglandinas

1.1 Misoprostol

El misoprostol es un análogo de la prostaglandina E1 (éster metilado de la PGE1 con un grupo metilo adicional en el C-16).

a. Mecanismo de acción:

Este fármaco es aceptado por la FDA para la prevención y el tratamiento de la úlcera gástrica inducida por fármacos AINES. Pero tiene otro mecanismo de acción que favorece el ablandamiento y dilatación del cérvix al provocar la disolución de sus haces de colágeno y el aumento del contenido hídrico de la submucosa. Además, presenta una fuerte función uterotónica, debido a su unión a los receptores de las células miometriales, aumentando la frecuencia e intensidad de las contracciones del músculo liso uterino, de forma que las fibras se orientan en el sentido de la tensión ejercida sobre ellas, facilitando así la expulsión del contenido uterino. En España se dispone de la forma galénica oral (comprimidos de 200 µg).



En nuestro medio, el uso del misoprostol está sujeto a una problemática legal, puesto que la mayoría de las agencias del medicamento de los países desarrollados han aprobado su uso, exclusivamente, para la prevención de ulcus gástrico. Como consecuencia, el empleo del mismo como tratamiento médico del aborto espontáneo debe ser realizado como “uso compasivo” (Real Decreto 561/ 1993). Muy recientemente ha sido aprobado por la Agencia de Medicamentos y Productos Sanitarios dos tipos de presentaciones, una de 25 μg para la inducción del parto a término y otra de 200 μg para dilatación del cérvix en úteros no grávidos, previa a una histeroscopia. De momento no ha sido autorizado para maduración del cuello uterino en abortos espontáneos previa a su evacuación, ni para el tratamiento médico del aborto espontáneo, por lo que en estos casos, si existe necesidad de utilizarlos, tendremos que de hacerlo como medicamento de “uso compasivo”.

b. Pautas de tratamiento, Vías de administración:

b.1. Vía oral:

La absorción oral del misoprostol es rápida (88%), pero se encuentra disminuida por determinados alimentos y antiácidos. La concentración plasmática de misoprostol se eleva rápidamente, llegando al máximo a los 12,5 y 60 minutos tras la administración, y a su nivel más bajo después de 120 minutos.

El efecto máximo a nivel uterino se alcanza a los 26 minutos. Considerando la rápida reducción de los niveles plasmáticos del fármaco, los intervalos entre dosis administradas por vía oral, podrían ser tan cortos como cada 2 ó 3 horas. El fármaco es sometido a un extenso metabolismo durante la primera circulación para formar su principal metabolito activo, el ácido misoprostólico, posteriormente metabolizado en los tejidos corporales. La vida media de eliminación del ácido misoprostólico es de 20 a 40 minutos, pero puede llegar hasta los 80 minutos en personas con disfunción renal. La excreción se hace principalmente a través de sus metabolitos. Aproximadamente 15% de la dosis es excretada por las heces, y el otro 74% eliminado por la orina. Para lograr un mayor efecto y aceptación, se ha utilizado la disolución del misoprostol en soluciones acuosas (54).

b. 2. Vía vaginal:

La biodisponibilidad del misoprostol vía vaginal es tres veces mayor que la vía oral. Tras la administración vaginal del misoprostol su concentración plasmática se eleva gradualmente, alcanzando el pico máximo a los 60-120 minutos, y declina lentamente, llegando hasta un 61% del nivel máximo 240 minutos después. Los niveles plasmáticos permanecen relativamente estables por lo menos hasta seis horas después de su administración. Además, cuando se añade agua al comprimido de misoprostol administrado vía vaginal, los niveles séricos permanecen más elevados, hasta seis horas, lo que sugiere que la absorción pudiera aumentar en esta situación. El estudio de la contractilidad uterina mostró que después de la administración vaginal el tono uterino se

ABORTO ESPONTÁNEO

modifica muy precozmente, iniciando su elevación a los 21 minutos y alcanzando su máximo cerca de los 46 minutos. Cuando el misoprostol es administrado vía vaginal se produce un mecanismo adicional de acción, mediante la liberación local de óxido nítrico (55). Los dos mecanismos de activación de la remodelación cervical originadas por las prostaglandinas y el óxido nítrico, se potencian, pudiendo explicar parcialmente una mayor efectividad clínica del misoprostol administrado por vía vaginal; siendo los niveles plasmáticos más sostenidos y su biodisponibilidad mayor que cuando es administrado por vía oral. La aplicación por vía vaginal de misoprostol parece ser superior a la administración por vía oral, al ser más efectiva y presentar menor porcentaje de efectos adversos.

b.3. Vía sublingual:

La administración vía sublingual presenta una curva de concentración plasmática semejante a la vía oral, pero con niveles más elevados. Así mismo, se observa un significativo incremento del tono uterino a los 10 minutos de la administración sublingual del misoprostol (55). Parece claro que esta propiedad tendría la ventaja de hacer que la vía sublingual sea apropiada para situaciones donde se desean niveles plasmáticos más elevados, y en corto período de tiempo. Este es el caso, por ejemplo, de la prevención, o aún más, del tratamiento de la hemorragia puerperal, pero también en la inducción del aborto, aborto incompleto o preparación cervical para instrumentación intrauterina.

b.4. Vía rectal:

La vía rectal se emplea fundamentalmente para el tratamiento de la hemorragia postparto(56). Esta vía de administración muestra un comportamiento de niveles séricos muy parecido al que se conoce vaginalmente. El pico máximo de concentración se alcanza alrededor de los 40 minutos y declina lentamente, llegando como mínimo al doble de la concentración plasmática por la vía oral a los 240 minutos (4 horas).

c. Indicaciones:

Tras una amplia revisión de la literatura (1999-2006) y una vez evaluado el riesgo-beneficio se avala la utilización de misoprostol como uso compasivo en las siguientes indicaciones obstétrico-ginecológicas.

c.1. Indicaciones obstétricas:

- Evacuación uterina durante el primer trimestre de gestación (antes de las 12 semanas).
- Evacuación uterina durante el segundo trimestre de la gestación.
- Evacuación de feto muerto intraútero.
- Recientemente se ha aprobado para la maduración cervical e inducción del parto a término, especialmente en casos de cuello uterino inmaduro, comprimidos de 25 µg por vía vaginal.



c.2. Indicaciones ginecológicas:

Procedimientos invasivos intrauterinos. Recientemente se ha aprobado un análogo de la prostaglandina E1 (misoprostol) en forma de comprimidos vaginales de 200 µg para la dilatación del cérvix no grávido previa a una histeroscopia u otros procedimientos ginecológicos que requieran acceder a la cavidad uterina.

Los regímenes de misoprostol aceptados para el tratamiento del aborto espontáneo del primer trimestre o su preparación para el legrado, así como los grados de recomendación (44,45,46). quedan reflejados en la tabla 3.

Tabla III REGÍMENES DE MISOPROSTOL PARA ABORTOS DEL PRIMER TRIMESTRE		
ABORTO ESPONTÁNEO: incompleto, diferido y gestación anembrionada	800 µg de misoprostol vaginal (repetir a las 24h si se precisa) o 200 µg vaginal/4h hasta 800 µg.	GRADO DE RECOMENDACIÓN B (57,58)
MADURACIÓN CERVICAL- PREOPERATORIA	400 µg de misoprostol vaginal 3-4h antes del legrado.	GRADO DE RECOMENDACIÓN B (44)

El protocolo del tratamiento médico del aborto espontáneo del primer trimestre puede observarse en el anexo 1.

d. Contraindicaciones:

Las circunstancias que impedirían el uso del misoprostol como tratamiento médico del aborto espontáneo serían:

- LCC > 30 mm.
- Anemia con hemoglobina <10mg/dl.
- Alergia a misoprostol.
- Gestaciones con dispositivos intrauterinos u obstrucción del canal cervical.
- Gestaciones ectópicas.
- Insuficiencia suprarrenal.

ABORTO ESPONTÁNEO

- Asma severa.
- Glaucoma.
- Estenosis mitral.
- Porfirias congénitas.
- Corticoterapia de larga duración.
- Alteraciones hemorrágicas o uso de anticoagulantes.
- Inhabilitación por ausencia de plenas facultades mentales.
- Dificultad a la hora de acceder a un centro médico de emergencia.

e. Efectos secundarios:

Los efectos secundarios observados tras la administración de misoprostol son similares a los hallados en la expulsión espontánea del aborto, e incluyen, dolor abdominal tipo cólico y sangrado similar a una menstruación pero más prolongado en el tiempo. Este sangrado ocurre durante un promedio de 9 días, pero en casos infrecuentes puede llegar a los 45 días. En general, la hemorragia posterior a un aborto farmacológico es más prolongada que después de una aspiración al vacío. Si la mujer se encuentra clínicamente bien, ni la hemorragia prolongada ni la presencia excesiva de tejido en el útero (detectado por ecografía) son una indicación para una intervención quirúrgica. Los productos de la concepción que aún permanezcan en el útero tras el tratamiento con misoprostol, si no superan los 15 mm de diámetro anteroposterior por ecografía, serán expulsados durante el sangrado subsiguiente. La evacuación quirúrgica del útero puede realizarse si la mujer lo solicita o si el sangrado es intenso, prolongado, se origina anemia o si existen pruebas de infección. En este último caso es imprescindible iniciar antibioterapia. El fracaso del tratamiento médico (restos > 15 mm o saco ovular íntegro) requerirá legrado uterino, el cual no precisará dilatación cervical y puede realizarse con una mínima aspiración utilizando cánulas de 3-5 mm. En estos casos también se ha propuesto una segunda dosis de 800 μg de misoprostol por vía vaginal y volver a esperar 7 días. Proceder de este modo evita un 50% de legrados que tendrían que efectuarse en aquellas pacientes donde fracasó el primer intento. Para esta segunda pauta terapéutica también se necesita de un consentimiento por parte de la paciente y no existir ninguna situación que contraindique dicha actitud.

Los efectos colaterales incluyen náuseas, vómitos y diarrea, siendo menos frecuentes en la administración vaginal. El 30% de las mujeres que toman misoprostol vía oral presentan vómitos y el 50% diarrea, frente a las tratadas por vía vaginal que presentan un 10 y 38% de la sintomatología respectivamente (59).



f. Consentimiento informado. Uso compasivo:

Toda paciente que sea sometida a un aborto médico debe consentir el mismo tras información tanto oral como escrita realizada por un facultativo, empleando lenguaje adecuado. El contenido del consentimiento informado debe mostrar las diferentes opciones terapéuticas del aborto espontáneo (expectante, médico o quirúrgico), para que la paciente ante la valoración de los efectos y complicaciones de uno u otro tratamiento pueda elegir el tipo que crea más adecuado. Se debe reseñar el fármaco elegido para el tratamiento médico, su forma de administración, sus efectos deseados así como sus efectos secundarios y qué otras opciones existen en caso de fracasar el tratamiento. Es necesario especificar los pasos a seguir en la evaluación de la eficacia del tratamiento, así como el régimen de visitas al centro hospitalario. Por último, debe existir un apartado donde se indique el derecho de la paciente a revocar el consentimiento. (anexo 2).

El misoprostol es un fármaco cuya indicación no está reseñada en el prospecto del medicamento para ser utilizada en el aborto espontáneo, por lo que solo se puede prescribir como medicamento de uso compasivo. Según el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, la utilización del misoprostol como tratamiento para el aborto espontáneo, adecuadamente protocolizado, deberá realizarse según el procedimiento que figura en dicho Real Decreto y donde se especifica que es necesaria: la autorización de la Dirección del Centro, un informe clínico de la paciente y un consentimiento informado de ésta para el medicamento en cuestión, en este caso el misoprostol. En este Real Decreto se especifica que no es preciso remitir los requisitos mencionados anteriormente a la Agencia Española del Medicamento para su autorización, quedando archivados en el propio Centro y siendo éste el que autoriza su uso.

g. Eficacia del tratamiento:

La tasa de expulsión del producto de la concepción tras administración oral de una dosis de 400 μg de misoprostol es de un 13 % a las 12 horas. Mientras que esta tasa se ve incrementada hasta el 50-80% cuando se repite la dosis en el transcurso de 24-48 horas. Por otra parte si el aborto tratado es incompleto la tasa de expulsión de los restos que quedan de forma completa es cercana al 70%. Se han documentado tasas de expulsión de hasta el 80-90% tras la administración vaginal de 800 μg del fármaco en mujeres con gestaciones menores de 12 semanas. En una revisión reciente de la Cochrane se confirma que la administración vaginal del misoprostol es la más eficaz(59).

h. Repercusión económica del aborto farmacológico:

El manejo quirúrgico de la evacuación uterina, tras un aborto incompleto, especialmente usando legrado y anestesia general, no está exento de complicaciones y fracasos; además, consume importantes recursos hospitalarios, con un alto costo económico para el sector público. Se hace necesario, por tanto, que los Servicios busquen la forma de ofrecer mayores opciones de tratamientos, con menos riesgos y costos reducidos, manteniendo la misma eficiencia y dando mayor comodidad a la mujer, en un contexto de Servicios de calidad.

ABORTO ESPONTÁNEO

El atractivo de los métodos médicos para la evacuación del aborto incompleto, es la posibilidad de cumplir con estos requisitos. Se estima que el costo del manejo quirúrgico, con legrado y anestesia general, es más del doble que utilizando misoprostol, sin contar el costo indirecto, social, familiar y laboral de las pacientes (60).

Alguno de los fármacos utilizados en el tratamiento médico, como el misoprostol, ofrecen la posibilidad de obtenerlos fácilmente como medicamentos compasivos, pudiendo ser de un enorme alivio para Servicios terciarios, hoy sobrecargados con la atención de numerosos casos de abortos espontáneos.

En España el precio aproximado de un legrado en régimen de cirugía mayor ambulatoria (CMA) sería de unos 1.411€ (61) y el tratamiento médico con misoprostol, que incluiría el coste del fármaco, analgésicos, dos visitas al servicio de urgencias y dos ecografías, no superaría los 700€.

1.2. Gemeprost. Carboprost

El gemeprost es un éster metílico de 16, 16- dimetil- trans Δ^2 - PGE₁, análogo de la PGE₁, empleado exclusivamente como supositorio vaginal de 1 mg, produciendo su efecto durante 3 - 6 horas, debiéndose mantener congelado hasta aproximadamente media hora antes de su uso. El carboprost se aplica como una inyección intraamniótica única de 2,5 mg, produciendo el aborto completo en el 95 % de los casos a las 24 horas en gestaciones del segundo trimestre. Los efectos adversos gastrointestinales son menos frecuentes y graves que con el gemeprost. Algunos estudios informan de que el dolor fuerte es más común tras el uso de gemeprost que con el misoprostol vía vaginal o sublingual. Está comercializado en varios países y se ha convertido en el análogo prostaglandínico más utilizado. Las ventajas del misoprostol es que es más barato que el gemeprost y es estable a temperatura ambiente (59).

1.3. Prostaglandinas F2 α y E2 (PG F2 α y PG E2)

Las prostaglandinas naturales PG F2 α y PG E2 desempeñan una función muy importante en la regulación de la actividad uterina, ambas actúan sobre el músculo liso.

A finales de los años 60 fue posible disponer de las prostaglandinas naturales PGF2 α (dinoprost) y PGE2 (dinoprostona). La dinoprostona es 5 veces más activa que el dinoprost como inductor de la actividad uterina. Ambos productos pueden obtenerse en forma de preparación intravenosa, intraamniótica (62) o extraamniótica; además la dinoprostona se distribuye en forma de supositorio vaginal.

En 1992, la dinoprostona fue aprobado por la "Food and Drug Administration" (FDA) de los Estados Unidos, con el objetivo de conseguir la maduración del cuello. Además del costo elevado tenía un tiempo de vida media corto, es necesario almacenarlo a temperatura de entre 2 a 8°C e introducirlo en forma de gel dentro del canal del cuello, a intervalos regulares. Para reducir los inconvenientes de las aplicaciones repetidas de la prostaglandina E2 en el canal del cuello,



también se desarrolló un pesario de silicona para uso intravaginal, que contiene 10 mg de dinoprostone, y libera 0,3 mg/hora del medicamento por un periodo de 24 horas, al ser colocado en el fondo del saco vaginal posterior. Esta presentación permite su extracción cuando sea necesario, como en los casos de hiperestimulación uterina. Sin embargo, hay limitaciones que se refieren al elevado costo y a la labilidad térmica, lo que dificulta el almacenamiento, además de la necesidad eventual del uso de oxitocina después que el cuello uterino esté maduro.

2. Mifepristona (RU 486):

Derivado 19-noresteroide sintético que bloquea específicamente los receptores de la progesterona y los glucocorticoides. Este bloqueo da como resultado la degradación de los capilares maternos en la decidua, la síntesis de prostaglandinas por el epitelio de las glándulas deciduales y la inhibición de la prostaglandina deshidrogenasa. La indicación de la Mifepristona por la FDA es la finalización de gestaciones menores de 49 días.

Indicaciones

1. Terminación de la gestación intrauterina de menos de 49 días.
2. Ablandamiento y dilatación del cérvix previa a la terminación quirúrgica del aborto en el 1º trimestre.
3. Preparación para la acción de los análogos de prostaglandinas en terminación de la gestación por causas médicas.
4. Inducción del parto en la muerte fetal (63).

La mifepristona fue autorizada en Francia y en China desde 1988, en Gran Bretaña desde 1991 y en Suecia desde 1992.

La tasa de éxitos con la utilización de mifepristona es de 60 - 80% de casos, según la edad gestacional y la dosis administrada. Sin embargo la combinación con una prostaglandina administrada hasta los 49 días de amenorrea conduce a un aborto completo en el 95% de los embarazos. El efecto de la mifepristona se desarrolla en un lapso de tiempo de 24-48 horas. Por tanto las prostaglandinas se deberán administrar después de 36-48 horas. Se desconoce cuál es la dosis óptima tanto de mifepristona como de misoprostol y actualmente se utilizan diferentes regímenes, siendo el recomendado por el fabricante: 600 mg ó 200 mg de mifepristona seguidos de misoprostol (800 μ g ó 400 μ g, preferiblemente por vía vaginal) o gemeprost (0.5-1 mg por vía vaginal) (59). Este régimen es empleado en abortos de hasta 49 días en Francia y 63 días de amenorrea en Gran Bretaña. Una dosis reducida de mifepristona de 200mg combinada con una prostaglandina (misoprostol 800 μ g vaginal) puede tener una efectividad similar y tiene la ventaja de ser más económica (59).

3. Metotrexato

El metotrexato es un antagonista del ácido fólico que inhibe la síntesis de purina y pirimidina, siendo citotóxico para el trofoblasto y empleado para el tratamiento de cáncer, artritis reumatoide, psoriasis y otras enfermedades.

Se ha utilizado con éxito en el tratamiento del embarazo ectópico sin rotura tubárica y en combinación con el misoprostol como método médico para abortos precoces (hasta 7 semanas completas desde la última menstruación), en algunos países donde no se dispone de mifepristona. La tasa de éxito es de 92% con 50 mg de metotrexato seguido de una a tres dosis de 800 μ g de misoprostol 2 a 5 días más tarde. La tasa de éxito es alta (superior al 83%), sin embargo un panel toxicológico de la OMS se manifestó en contra de la utilización de metotrexato para la inducción del aborto debido a la preocupación por su teratogenicidad y la imposibilidad de intentar un nuevo embarazo en 6 meses (59).

4. Oxitócicos

La oxitocina sintética, administrada por perfusión intravenosa, provoca regularmente contracciones uterinas. Su semivida en plasma es de 5-10 minutos. En fases precoces del embarazo pueden necesitarse perfusiones de más o igual a 50 mUI por minuto frente a las gestaciones a término en las cuales es suficiente con 1-10 mUI por minuto.

La administración previa de una prostaglandina a la inducción oxitócica favorece el incremento de la tasa de éxito a la hora de conseguir la expulsión completa de un aborto. Como efecto secundario de la oxitocina es preciso tener en cuenta la antidiuresis, puesto que puede llegar a comprometer de manera importante a la paciente.

Diferentes regímenes de tratamiento del aborto farmacológico (59)

La revisión de la Cochrane permite establecer unos regímenes para el tratamiento médico del aborto espontáneo, estos son (tabla 4):

- 1.- Mifepristona asociado a misoprostol: La dosis de mifepristona puede variar entre 600mg y 200mg, habiéndose demostrado que la eficacia de las mismas son similares (RR 1.07, 95% CI 0.87 a 1.32). Por otro lado el uso de misoprostol vía oral es menos efectivo que su administración vía vaginal (RR 3.00, 95% CI 1.44 a 6.24).
- 2.- Mifepristona: El empleo de mifepristona de manera aislada se comprobó que es menos efectivo que su combinación con misoprostol (RR 3.76 95% CI 2.30 a 6.15).
- 3.- Gemeprost versus misoprostol: El gemeprost ha quedado relegado a un segundo lugar puesto que el misoprostol posee una mayor eficacia y menor número de efectos secundarios.



4.- Metotrexato asociado a misoprostol: En el estudio de este régimen se objetivó que no existían diferencias estadísticamente significativas entre:

- El empleo de metotrexato vía intramuscular versus vía oral (RR 2.04, 95% CI 0.51 a 8.07).
- La administración precoz de prostaglandinas, tres días, versus tardía, cinco días, tras el empleo del metotrexato (RR 0.72, 95% CI 0.36 a 1.43).

Tabla IV
FÁRMACOS Y RÉGIMENES MÁS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO MÉDICO DEL ABORTO ESPONTÁNEO DEL PRIMER TRIMESTRE (59)

FÁRMACOS	RÉGIMENES	TASA DE ÉXITO
Mifepristona y Misoprostol	600 mg mifepristona v.o. y una o dos dosis de 400 µg misoprostol v.v. (36-48 h) ó 200 mg de mifepristona v.o y una dosis de 800 µg misoprostol v.v (36-48 h).	96.6%-99%*
Metotrexato y Misoprostol	50 mg/m ² metotrexato i.m. y una a tres dosis de 800 µg misoprostol v.v. (2-5 días)	90% (con dos dosis de misoprostol)
Misoprostol	800 µg misoprostol v.v. o 200 µg vaginal cada 4 horas hasta un total de 800 µg.	1ª dosis: 72% 2ª dosis: 85-87% 3ª dosis: 90-93%

v.o.: vía oral; v.v.: vía vaginal

*en gestaciones <49 días

Conclusiones del tratamiento farmacológico

1. El tratamiento con régimen asociado es más eficaz que tratamientos con un único medicamento.
2. En el régimen combinado la dosis de mifepristona puede ser menor sin modificar la eficacia del tratamiento.
3. Misoprostol vía vaginal es más eficaz que vía oral

ABORTO ESPONTÁNEO

Pronóstico tras el tratamiento farmacológico

La mayoría de las pacientes que tienen un aborto no sufrirán ningún tipo de secuelas a largo plazo en su salud general ni reproductiva. Las investigaciones no han demostrado asociación entre un aborto inducido sin riesgos en el primer trimestre y consecuencias adversas en embarazos subsiguientes (64). De acuerdo a una revisión minuciosa, las secuelas psicológicas adversas se presentan en un porcentaje muy pequeño de mujeres y parecen ser la continuación de condiciones preexistentes.

En todas las mujeres que se someten a un aborto farmacológico, es importante confirmar que el embarazo ha sido verdaderamente interrumpido. Si la expulsión del producto de la concepción ha sido confirmada por una persona cualificada en las horas siguientes a la administración de la prostaglandina el seguimiento posterior no es siempre necesario. De todos modos, puede concertarse una visita de seguimiento al cabo de dos semanas de la administración del fármaco, a petición de la paciente. En la visita de seguimiento, el aborto completo debe confirmarse clínicamente, sea por examen pélvico y manual o, si se dispone de los medios necesarios, por ecografía pélvica. Si se utilizan mediciones seriadas de la gonadotropina coriónica humana en sangre u orina, debe recordarse que en algunos casos los niveles bajos de esa hormona pueden seguir detectándose hasta cuatro semanas después de una expulsión completa.

Es preciso realizar mayor número de ensayos clínicos y trabajos de investigación sobre el tratamiento médico del aborto espontáneo, para establecer de manera exhaustiva los distintos niveles de evidencia así como los grados de recomendación, para poder realizar una correcta práctica clínica y ofrecer la mejor asistencia médica.

D.- MANEJO EXPECTANTE

Los datos existentes sobre el manejo expectante del aborto espontáneo son discordantes. Exclusivamente, cuatro ensayos han sido realizados para comparar este tipo de tratamiento con el quirúrgico, obteniéndose niveles de éxito con el manejo expectante equiparables a los del tratamiento quirúrgico (65). Tan solo el 12% de las pacientes con tratamiento expectante requirió una intervención quirúrgica o una dilatación cervical y posterior legrado.

En una revisión de la Cochrane de 2006 (66) se comprobó que el riesgo de hemorragia, aborto incompleto o necesidad de recurrir a la extracción quirúrgica del contenido uterino es más elevado cuando se opta por el manejo expectante. A pesar de ello ninguno de los casos registró una morbilidad grave.

La bibliografía disponible indica que la eficacia del manejo expectante oscila entre el 25 y el 80%, unos porcentajes que dependen de la edad gestacional, el tipo de aborto o el tiempo que tarda en ser eficaz el tratamiento expectante. En casos de abortos incompletos el porcentaje de éxito alcanza valores de 80-94%. Por otra parte los estudios publicados señalan que este no es un método bien aceptado por las pacientes que, en muchos casos, prefieren ser tratadas en lugar de esperar indefinidamente a que se complete el aborto (en ocasiones la espera puede ser de 3 o 4 semanas). Como conclusión cabe la posibilidad de valorar el manejo expectante como actitud ante abortos incompletos en pacientes hemodinámicamente estables.



E.- NORMAS GENERALES TRAS EL TRATAMIENTO

El cuidado tras el aborto se encamina a facilitar la recuperación a la mujer, evitar riesgos e iniciar una pronta intervención o tratamiento si estos están indicados.

1.- Dolor

El cuidado postoperatorio depende de la anestesia recibida. Si solo se utiliza anestesia local es suficiente un corto periodo de observación. La mayoría de mujeres tienen dolor abdominal intenso inmediatamente después de la evacuación que suele mejorar en unos 20-30 minutos. Los analgésicos no narcóticos suelen ser suficientes para aliviar este dolor. Si continúa un dolor abdominal intenso se debe descartar complicaciones.

2.- Detección de complicaciones

El dolor postoperatorio intenso, el sangrado abundante, el síncope y/o el aumento de la altura uterina son signos que requieren una atención inmediata para descartar la retención de restos abortivos, la perforación uterina, la laceración cervical, el hematometra o la gestación heterotópica (52).

Al alta se debe indicar a la mujer que consulte si existe dolor intenso o progresivo, sangrado mayor que regla o que dure más de dos semanas, fiebre o sensación de febrícula y/o síncope o sensación parecida (52).

3.- Profilaxis de la isoimmunización anti-D

Todas las pacientes que son Rh negativas, que no están sensibilizadas y que han tenido un aborto espontáneo completo o incompleto, por métodos médicos o quirúrgicos deben recibir profilaxis de la isoimmunización Rh cuando la gestación es de más de 12 semanas (**grado de recomendación B**) (44). Esta profilaxis consiste en la administración intramuscular (preferentemente en el deltoides) de 300 μ g de inmunoglobulina anti-D (dosis válida para gestaciones de menos de 20 semanas) lo antes posible después de la intervención y siempre antes de las primeras 72 horas. Pese a todo, sino se puede realizar en este periodo por circunstancias excepcionales, parece que hasta 10 días después del evento la profilaxis puede producir algún beneficio (**grado de recomendación B**) (67). Existe escasa documentación sobre su aplicación en gestaciones de menos de 12 semanas y el RCOG en 2002 ya limitaba la profilaxis a abortos de mayor edad gestacional (68).

Cabe destacar que el antígeno D está bien desarrollado desde la 5ª semana de gestación y que desde la 10ª-12ª semana los hematíes fetales tienen capacidad antigénica. La SEGO en el protocolo de isoimmunización Rh advierte de que pueden existir sensibilizaciones en gestaciones por debajo de las 12 semanas y que en estos casos sería suficiente con administrar 150 μ g de inmunoglobulina anti-D.

ABORTO ESPONTÁNEO

4.- Contracepción

Debido a que la ovulación generalmente se reinicia en el primer ciclo después del aborto (en el 83% de las mujeres) (52), todas las mujeres deben recibir información acerca de la anticoncepción, y si es su deseo, iniciarla inmediatamente después del aborto (**grado de recomendación B**) (44). En ausencia de contraindicación, la mujer puede utilizar cualquier método anticonceptivo desde el momento del aborto (47), incluido el DIU (**grado de recomendación B**) (44). La esterilización se puede realizar simultáneamente al tratamiento quirúrgico del aborto, pero la combinación de ambos procedimientos se asocia con mayor tasa de fallos y de arrepentimiento por parte de la mujer (**grado de recomendación B**) (44).

5.- Revisión

A todas las pacientes se les debe ofrecer una revisión a las 2-3 semanas después de la intervención (**grado de recomendación C**) (44) para valorar cualquier problema o complicación surgida, iniciar la contracepción si antes no se había iniciado y la mujer así lo desea, comunicar el resultado histológico si este se solicitó y para evaluar el estado psíquico. La mayoría de las complicaciones se presentan en las dos primeras semanas postevacuación uterina (46) (algoritmo III).

COMPLICACIONES

Las complicaciones y cuidados asociados al tratamiento quirúrgico del aborto espontáneo deben ser cuidadosamente explicadas a la mujer, debiendo dejar constancia por escrito de ello.

1.- Fallo de la técnica

Todos los métodos de aborto del primer trimestre conllevan un riesgo de fallo que requiere otro procedimiento adicional. Para el aborto quirúrgico este riesgo es de alrededor del 2.3 por mil y en el aborto médico oscila entre el 1 y el 4 por mil (**grado de recomendación B**) (44).

Los factores que aumentan esta posibilidad son la presencia de una gestación múltiple, malformaciones congénitas de útero, miomas, gestación extrauterina o la inexperiencia del operador (47). Como ya se ha comentado es muy importante revisar la cantidad y la calidad del tejido al finalizar el procedimiento quirúrgico o si la mujer aporta material expulsado fuera del hospital y ante cualquier duda hacer uso de la ecografía para confirmar que el útero está vacío (47).

Las mujeres con retención de restos abortivos con frecuencia presentan dolor abdominal y sangrado en los primeros días tras la evacuación (47).



2.- Hemorragia

El riesgo de hemorragia en el momento de la evacuación uterina es baja (1 de cada 1.000 abortos aproximadamente), y es menor en gestaciones más precoces (**grado de recomendación B**) (44). Otros factores de riesgo son la edad materna avanzada, la paridad, el uso de anestesia general o la presencia de miomas (46). La hemorragia ocurre habitualmente como consecuencia de una atonía uterina, pero también puede estar causada por un desgarro cervical, una perforación uterina o un aborto incompleto. Las coagulopatías raramente complican el aborto y las anomalías de la inserción placentaria no se han asociado con hemorragia del primer trimestre (47).

La atonía uterina suele cursar con sangrado excesivo durante la cirugía o inmediatamente después de la evacuación. El tratamiento de la misma incluye el masaje uterino, la administración de uterotónicos y la extracción de los restos retenidos si estos existen (47). A pesar de que los alcaloides ergotámicos se utilizan frecuentemente para disminuir el sangrado tras la evacuación uterina en el primer trimestre, hay poca evidencia sobre la que basar su utilización para este fin, por lo que parece razonable limitar su uso con indicación profiláctica y reservarla para el tratamiento una vez descartadas las contraindicaciones médicas para la utilización de este fármaco (46). La hemorragia resultante de aborto incompleto o de traumas cervicales o uterinos son fácilmente prevenibles con una buena técnica (46). Si a pesar de adoptar las medidas terapéuticas indicadas la hemorragia no cede, se puede optar por la embolización selectiva, si esta está disponible, o por la histerectomía (52).

3.- Desgarros cervicales

La posibilidad de laceración del cérvix durante la evacuación uterina por aspiración o legrado convencional es moderada en frecuencia (inferior a 1 en 100) (44). Es menor en gestaciones más precoces y disminuye cuando lo realiza profesionales entrenados (**grado de recomendación B**) (44) y con el uso de preparados para la maduración cervical. Suelen estar provocadas por el uso inadecuado de dilatadores, generalmente metálicos, o por la tracción excesiva con pinzas para favorecer la introducción de material quirúrgico dentro del útero. Si cursan con lesión de los vasos paracervicales puede dar lugar a sangrado o formación de hematomas en el parametrio. Si la clínica no permite el tratamiento expectante, se puede reparar por vía vaginal, o si esto no es suficiente, por vía laparoscópica o laparotómica (52).

4.- Perforación uterina

El riesgo de perforación uterina por tratamiento quirúrgico es moderado, con una incidencia que oscila entre el 1 y 4 por 1.000 (44), aunque probablemente está infraestimada puesto que algunas pasan desapercibidas (47). Al igual que con el traumatismo cervical disminuye en gestaciones precoces y con la realización del tratamiento quirúrgico por profesionales entrenados (**grado de recomendación B**) (44). El riesgo se aumenta con la cirugía cervical o uterina previa, la gran multiparidad, etc (52). Pudiera ser que su frecuencia se incremente cuando se utiliza anestesia general (46).

ABORTO ESPONTÁNEO

Su prevención consiste en la preparación cervical previa a la evacuación uterina, en el uso adecuado de la pinza de tracción cervical para rectificar el ángulo formado entre el cuello y el cuerpo uterino y en el uso cuidadoso del instrumental quirúrgico que se debe introducir en la cavidad de manera suave y sin vencer gran resistencia (46). El tradicional “chasquido uterino”, ruido producido por la legra al llegar al miometrio, es un dato que indica que el legrado es excesivamente agresivo (49). Ante cualquier dificultad se debe utilizar apoyo ecográfico tanto para realizar la permeación cervical, como para comprobar la localización del instrumental quirúrgico o evaluar la evacuación completa de los restos abortivos (46).

Las perforaciones más frecuentes afectan al fondo y suelen curar sin tratamiento. Las perforaciones laterales pueden afectar a las ramas ascendentes de las arterias uterinas dando lugar a un hematoma o a un sangrado activo. Los síntomas incluyen dolor abdominal atípico y refractario, hemorragia persistente a pesar de la presencia de un útero bien contraído o la presencia de un cuadro vaginal. Los hematomas pueden ser palpables o detectables por ecografía (47).

El tratamiento conservador está indicado en perforaciones pequeñas de la parte media del útero, cuando no se sospechan lesiones adicionales, e incluye terminar la evacuación uterina (a ser posible bajo control ecográfico), administrar antibióticos, realizar un seguimiento hemodinámico de la paciente un mínimo de 2-4 horas y un seguimiento posterior cuidadoso. Si el saco gestacional no está roto, se puede demorar el aborto algunos días. El tratamiento alternativo, indicado cuando la paciente está hemodinámicamente inestable y no se ha completado el aborto quirúrgico (52), consiste en la evacuación uterina bajo control laparoscópico/laparotómico y la sutura del defecto (47).

5.- Hematometra

La acumulación de coágulos dentro del útero puede ocurrir tras el tratamiento quirúrgico. Los síntomas pueden ser inmediatos o tardíos dependiendo de la velocidad de acumulación y del volumen. Las mujeres suelen sentir presión pélvica o rectal. En los casos agudos el sangrado suele ser mínimo y en los crónicos puede existir un sangrado intermitente oscuro. En la exploración el útero está duro y la ecografía revela ecos heterogéneos intracavitarios. El tratamiento consiste en la evacuación uterina y la administración posterior de uterotónicos. Pudiera ser que la administración profiláctica de estos fármacos tras el tratamiento quirúrgico disminuya la frecuencia de esta complicación (47).

6.- Infección genital

La infección del tracto genital, incluyendo la enfermedad inflamatoria pélvica de diferente gravedad, ocurre hasta en un 10% de los casos. Este riesgo se reduce con la profilaxis antibiótica o cuando se excluye la infección genital baja mediante cribado microbiológico (**grado de recomendación B**) (44). Se debe considerar que existe un aborto séptico cuando aparece fiebre mayor de 39° C en las primeras 72 horas tras la evacuación (52).



El tratamiento incluye la extracción de restos abortivos retenidos si fuese necesario y antibióticos de amplio espectro vía oral en régimen ambulatorio. Se debe hospitalizar e instaurar tratamiento parenteral a la mujer con infección grave incluido el aborto séptico, la que presenta abscesos, la inmunodeprimida, la que no tolera el tratamiento oral o la que no responda al tratamiento ambulatorio (47).

7.- Síndrome de Asherman

Es una complicación tardía del legrado quirúrgico demasiado agresivo. Consiste en la formación de sinequias uterinas, parciales o totales, que excluyen funcionalmente el endometrio. El tratamiento de estas sinequias consiste en el desbridamiento por vía vaginal y en la colocación de un dispositivo intrauterino (49).

8.- Mortalidad

La tasa de mortalidad del aborto tratado en centros sanitarios de países desarrollados es del 0.5/100.000 (**grado de recomendación B**) (45), y tanto la morbilidad como la mortalidad aumentan con la edad gestacional (47) y lo invasivo del procedimiento (52).

Entre las causas de muerte se incluyen la infección, la hemorragia, el embolismo pulmonar, las complicaciones anestésicas y el embolismo de líquido amniótico (52).

9.- Otras

No existe relación probada entre el aborto y un mayor riesgo de gestación ectópica posterior, placenta previa en sucesivos embarazos o infertilidad (**grado de recomendación B**) (44). El aborto puede estar asociado a un pequeño aumento en el riesgo de abortos o partos pretérmino posteriores (**grado de recomendación B**) (44).

10.- Repercusión psicológica

La mayoría de los estudios describen en las semanas o meses que siguen al aborto espontáneo un porcentaje mayor de mujeres con síntomas psiquiátricos en comparación con mujeres que han dado a luz o a mujeres no embarazadas de la misma edad (44). Estos hallazgos no tienen porqué tener una relación causal y pueden reflejar una situación preexistente (**grado de recomendación B**) (44). Se consideran factores de riesgo para presentar alteraciones psíquicas el no tener hijos y el que fuera un embarazo muy deseado. Sin embargo, una buena información previa y dejar a la mujer elegir el tratamiento tiene un impacto psicológico positivo.

Todos los profesionales deber estar en alerta frente a las posibles secuelas asociadas a la pérdida gestacional, y deben prestar apoyo, realizar un seguimiento y facilitar el acceso a un profesional cualificado cuando se considere necesario (**grado de recomendación A**) (45).

ABORTO ESPONTÁNEO

Los grados de recomendación más importantes quedan reflejados en la tabla 5.

TABLA V GRADOS DE RECOMENDACIÓN DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN EL ABORTO ESPONTÁNEO	
CONCLUSIONES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:	GRADOS DE RECOMENDACIÓN:
Mejor calidad de vida si el tipo de tratamiento es elegido por la mujer	A (45)
Tratamiento quirúrgico indicado si: hemorragia intensa y persistente, inestabilidad hemodinámica, tejidos retenidos infectados, sospecha de enfermedad trofoblástica gestacional o contraindicación del tratamiento médico	C (45)
Maduración cervical previa al tratamiento quirúrgico si: mujeres <18 años o edad gestacional >10 semanas	B (44)
Régimen óptimo para preparación cervical preoperatorio: 400 µg misoprostol vaginal, 3 horas antes de la cirugía	B (44)
La evacuación quirúrgica del útero en gestaciones de más de 7 semanas debe realizarse usando el legrado por aspiración	A (45)
No se recomienda el estudio histológico rutinario de restos abortivos	B (44)
Todas las pacientes Rh negativas, no sensibilizadas y que han tenido aborto espontáneo completo o incompleto, por métodos médicos o quirúrgicos deben recibir profilaxis de isoimmunización Rh, si la gestación es de más de 12 semanas*	B (44)

*El protocolo de isoimmunización Rh de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) aconseja la administración de 150 µg de inmunoglobulina anti-D en el aborto espontáneo de <12 semanas y de 300 µg si el aborto ocurre por >12 semanas



GRADOS DE RECOMENDACIÓN:

- A Evidencia consistente basada en ensayos clínicos aleatorizados y randomizados y/o metaanálisis de calidad (recoge los niveles de evidencia científica I a y I b)
- B Evidencia basada en estudios no randomizados prospectivos, o retrospectivos bien diseñados (recoge los niveles de evidencia científica II a, II b y III)
- C Evidencia basada en el consenso, opinión de expertos, práctica habitual o series de casos (recoge el nivel de evidencia IV)

RECOMENDACIONES CRITERIOS DE ASESORAMIENTO REPRODUCTIVO

Las mujeres que se someten a un aborto médico deben recibir instrucciones claras, simples, orales y por escrito sobre los cuidados a seguir, incluyendo cómo reconocer complicaciones que puedan requerir asistencia médica. Deben tener la posibilidad de ponerse en contacto con el profesional para que pueda responder a sus preguntas y brindarle su apoyo. La mayoría de las pacientes pueden retomar su actividad al cabo de horas o días.

Pacientes que han sufrido un aborto temprano están casi inmediatamente expuestas a quedarse embarazadas de nuevo. La ovulación puede producirse ya en el día 10° después de un aborto del primer trimestre; en un estudio, hasta el 78% de las mujeres habían ovulado cuando se presentaron al examen de seguimiento de las seis semanas (70).

Tras un aborto farmacológico se pueden emplear cualquier método anticonceptivo actual. Los anticonceptivos orales combinados pueden iniciarse el mismo día en que se administra el misoprostol, cuando suele producirse la expulsión. Dos estudios de cohortes controlados aleatorizados en los que se evaluaron los efectos del uso inmediato de anticonceptivos orales combinados frente a un placebo tras un aborto farmacológico, no encontraron diferencia alguna en la tasa de aborto completo, efectos secundarios y duración del sangrado (70). Los métodos a base de progestágenos suelen ir asociados a un sangrado intermenstrual, que puede confundirse con un aborto incompleto.

ABORTO ESPONTÁNEO

Anexo 1:

Protocolo de tratamiento médico del aborto espontáneo del primer trimestre con misoprostol

Indicaciones:

- 1.- Abortos incompletos con restos >15 mm.
- 2.- Aborto diferido con embrión con LCC <30 mm.
- 3.- Gestación anembrionada.

Criterios de inclusión:

- 1.- Gestación única.
- 2.- Hemoglobina ≥ 10.0 g/dl.
- 3.- Posibilidad de administrar tratamiento como “uso compasivo” según Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio (BOE 20 de julio 2009)
- 4.- La paciente debe firmar el consentimiento informado.
- 5.- No tener antecedentes de coagulopatías.
- 6.- No padecer alergias o hipersensibilidad para el uso de prostaglandinas, ni padecer enfermedades médicas que contraindiquen su uso.
- 7.- Posibilidad de localización telefónica.

Primera visita:

- 1.- Explicar detenidamente a la paciente el proceso tras el diagnóstico.
- 2.- Firma del Consentimiento informado.
- 3.- Analítica: hemograma, coagulación, grupo sanguíneo y Rh.
- 4.- Prescripción de 150 μg inmunoglobulina anti-D si Rh(-).

Administración de la medicación:

- Misoprostol 800 μg vía vaginal en dosis única. Se administra tras confirmación diagnóstica por ecografía. Se depositan 4 comprimidos en el fondo de saco vaginal posterior, o 200 mg cada 4 horas hasta un total de 800 μg .



- Pauta de analgesia.

Paracetamol: 1 g cada 8 horas

Dexketoprofeno: 25 mg cada 8 horas intercalando con el Paracetamol

Se adjunta hoja de recomendaciones a seguir en el domicilio (ver anexo 3).

Se proporciona un número de teléfono con el que pueda contactar.

Se dan instrucciones para volver en 7 días.

Actuación con las visitas urgentes entre el 1º y el 7º día

- Valoración del estado general: sólo se realizará legrado cuando habiendo confirmado la existencia de restos ≥ 15 mm exista dolor que no cede con analgesia hospitalaria o sangrado excesivo con $Hb < 10.0$ g/dl.
- En el resto de casos no se realizará legrado y se esperará a la cita de los 7 días.

Segunda visita: 7º día:

Examen clínico.

Ecografía vaginal.

El fracaso del tratamiento médico (restos > 15 mm o saco gestacional íntegro) requerirá legrado uterino, el cual, salvo que el saco ovular estuviese íntegro, no precisará dilatación cervical ni nueva dosis de prostaglandinas para maduración cervical preoperatoria y puede realizarse con una mínima aspiración utilizando cánulas de 3-5 mm. En estos casos también se podría valorar, y siempre que lo acepte la paciente, una segunda dosis de misoprostol y volver a esperar 7 días.

ABORTO ESPONTÁNEO

Anexo 2

Propuesta de consentimiento informado del tratamiento médico del aborto espontáneo

DOÑA.....

CON Nº HISTORIA CLÍNICA..... Y FECHA DE NACIMIENTO

CON DOMICILIO EN

Y DNI

DON/A.....

CON FECHA DE NACIMIENTO CON DOMICILIO EN.....

..... Y DNIEN CALIDAD DE (REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO)

Declaro que:

La Dra./Dr.....me ha explicado que en mi situación es necesaria la evacuación del contenido de la cavidad uterina y que en mi caso puedo optar por un tratamiento médico, quirúrgico o expectante de los que se me ha informado adecuadamente.

El tratamiento médico del aborto del primer trimestre pretende evacuar el contenido uterino sin tener que recurrir al legrado. El legrado es una intervención quirúrgica que requiere anestesia y que como todo tratamiento quirúrgico no está exento de riesgos. Otra opción terapéutica válida es el manejo expectante, que consiste en esperar a que se produzca la expulsión de los restos de forma espontánea, la cual puede tardar varias semanas en producirse.

El tratamiento médico del aborto del primer trimestre está indicado para pacientes con diagnóstico de aborto incompleto, aborto diferido o gestación anembrionada dentro del primer trimestre de la gestación.

El tratamiento médico se administra con una dosis única, en forma de comprimidos vaginales.

Los comprimidos vaginales contienen prostaglandinas E1 (misoprostol), unas proteínas que ablandan y dilatan el cuello del útero y activan las contracciones uterinas para que se produzca su vaciamiento. Dicho vaciamiento tiene lugar en el domicilio. Su duración es muy inconstante, desde unas horas a varios días, se acompaña de sangrado vaginal más o menos abundante y grados variables de dolor abdominal, que con frecuencia precisan tratamiento analgésico.



A la semana de la administración del medicamento es preciso realizar un control ecográfico que confirme el éxito del tratamiento. En caso contrario, habrá que hacer legrado bajo anestesia. En cualquier caso, el legrado sería técnicamente más sencillo al estar dilatado el cuello del útero por la acción de los comprimidos vaginales de prostaglandinas. También existe otra opción que es volver a repetir la misma dosis de misoprostol por vía vaginal, ya que hasta un 50% responden y se puede evitar el legrado. Si se opta por esta opción se deberá volver a firmar un consentimiento informado específico.

El tratamiento médico del aborto puede conllevar una serie de posibles complicaciones:

- Sangrado excesivo con anemia secundaria y necesidad eventual de transfusión sanguínea
- Infección del aparato genital femenino (endometritis)
- Hipersensibilidad o alergia al medicamento

Por mi situación personal, el médico me ha explicado que pueden aumentar o aparecer riesgos o complicaciones como:

.....

He comprendido las explicaciones que se me han facilitado en un lenguaje claro y sencillo y el facultativo que me ha atendido me ha permitido realizar todas las observaciones y me ha dado la oportunidad de aclarar todas las dudas que le he planteado.

Se me ha comunicado que está garantizada la confidencialidad de los datos obtenidos según la Ley Orgánica 15/99 de protección de datos de carácter personal. En ningún caso se revelará mi identificación o se divulgará información a partir de la cual pueda ser identificada

También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, tengo el derecho de poder revocar el consentimiento que ahora presto.

También he comprendido que en caso de no aceptar el tratamiento médico del aborto espontáneo se me realizará legrado uterino evacuador.

Por ello, manifiesto que estoy satisfecha con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento. Y en tales condiciones:

Consiento realizar un tratamiento médico del aborto espontáneo

ABORTO ESPONTÁNEO

En.....

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (si procede)

REVOCACIÓN

DÑA:..... DE AÑOS DE EDAD, CON
DOMICILIO EN

DÑA:..... DE AÑOS DE EDAD, CON
DOMICILIO EN

Y DNI Nº..... EN CALIDAD DE.....

(REPRESENTANTE LEGAL, FAMILIAR O ALLEGADO) DE DÑA

.....(NOMBRE y DOS APELLIDOS DE LA PACIENTE)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha.....y no deseo proseguir el
tratamiento propuesto, que doy con esta fecha por finalizado.

En.....

Fdo: EL/LA MÉDICO

Fdo: LA PACIENTE

Fdo: EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (si procede)



Anexo 3.

Información para la mujer con diagnóstico de aborto espontáneo.

Tratamiento médico del aborto espontáneo del primer trimestre de la gestación

El aborto espontáneo del primer trimestre es una patología que afecta hasta el 15% de los embarazos diagnosticados clínicamente. Lo definimos como aquel que ocurre antes de la viabilidad fetal, es decir antes de las 22 semanas y de modo natural. En este apartado incluimos los abortos en curso, abortos completos e incompletos, los retenidos o gestaciones interrumpidas (abortos diferidos y huevos hueros o sin embrión o anembrionados) y los abortos de repetición. No es un aborto espontáneo el provocado, legal o terapéutico.

En el momento actual la medicina pretende ser lo menos intervencionista posible, de ahí que en el tratamiento del aborto espontáneo se intenten desarrollar nuevos enfoques distintos al del tratamiento quirúrgico. A lo largo de estos últimos años un gran número de países están utilizando el tratamiento médico, también llamado farmacológico, del aborto espontáneo, debido a la importante reducción de costes y de complicaciones. El aborto médico o farmacológico se define como aquel en el que se produce la completa expulsión del producto de la concepción sin instrumentación quirúrgica.

El objetivo es tratar de modo farmacológico a los que hasta ahora se necesita realizar legrado uterino, nos referimos fundamentalmente a los abortos retenidos (diferidos y anembrionados) y algunos de los abortos incompletos

El aborto se suele presentar en forma de sangrado vaginal y es el ginecólogo/a el que confirma el diagnóstico mediante la exploración y la ecografía. En otras ocasiones no hay sangrado y al diagnóstico de aborto se llega por una ecografía programada con anterioridad.

El tratamiento del aborto busca evacuar el contenido uterino, para evitar que los restos abortivos retenidos puedan originar trastornos posteriores.

El legrado uterino es la forma más habitual de conseguir evacuar el contenido uterino. Requiere ingreso en el hospital, anestesia (habitualmente general) y como toda técnica quirúrgica no está exenta de complicaciones, algunas incluso con posibilidad de repercutir en la futura fertilidad.

Actualmente disponemos de un tratamiento que logra vaciar el útero y evitar el legrado en un porcentaje elevado de los casos de aborto. Consiste en introducir en la vagina una dosis única de una sustancia llamada prostaglandina E1 (misoprostol) que dilata el cuello del útero y facilita la expulsión de los restos abortivos. Este objetivo se consigue en aproximadamente un 80% de las ocasiones y, aunque existen efectos secundarios, estos son tolerables y las pacientes suelen sentirse satisfechas.

ABORTO ESPONTÁNEO

Esta forma de tratar los abortos se conoce con el nombre de “Tratamiento Médico del Aborto Espontáneo del Primer Trimestre de la Gestación”. Los centros sanitarios cuentan con organización suficiente para ofrecerlo a las pacientes con esta patología.

Usted debe saber que actualmente el tratamiento con misoprostol del aborto espontáneo en España no está reseñado con esa indicación en el prospecto del medicamento, por lo que solo se puede prescribir como medicamento de uso compasivo. Según el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales, la utilización del misoprostol como tratamiento para el aborto espontáneo, adecuadamente protocolizado, deberá realizarse según el procedimiento que figura en dicho Real Decreto y donde se especifica que es necesaria: la autorización de la Dirección del Centro, un informe clínico de la paciente y un consentimiento informado de ésta para el medicamento en cuestión, en este caso el misoprostol. En este Real Decreto se especifica que no es preciso remitir los requisitos mencionados anteriormente a la Agencia Española del Medicamento para su autorización, quedando archivados en el propio Centro y siendo éste el que autoriza su uso. En este sentido debemos comunicarle que este fármaco lo estamos utilizando, con el debido consentimiento por parte de las autoridades sanitarias, para otras muchas indicaciones en Ginecología y Obstetricia y que tenemos sobrada experiencia en sus efectos tanto beneficiosos como secundarios.

¿Para quién está indicado el tratamiento médico del aborto?

Para aquellas pacientes con diagnóstico de aborto espontáneo y que precisen evacuar la cavidad uterina.

¿Cómo se lleva a cabo el tratamiento médico del aborto?

Una vez hecho el diagnóstico de aborto y confirmada la necesidad de vaciar el útero, es el médico especialista el que prescribe el tratamiento.

Previamente se realizan análisis de sangre y grupo sanguíneo. A continuación y si no hay ninguna contraindicación, el ginecólogo/a introduce el misoprostol en vagina, pudiendo usted regresar a su domicilio donde se producirá la expulsión del contenido uterino.

A los 7 días de la administración del medicamento, usted tendrá una visita programada para confirmar que el útero ha quedado vacío. En esa visita se realizará un nuevo análisis de sangre, exploración y ecografía que confirmará el éxito del tratamiento (esto ocurre aproximadamente en el 80%). En los pocos casos en los que no se haya conseguido vaciar el útero, existen dos posibilidades: la primera consiste en hacer un legrado, que resultará más sencillo al estar el cuello del útero dilatado por el misoprostol, y la segunda en repetir la administración de una segunda dosis de misoprostol, que puede ser exitosa hasta en el 50% de las pacientes en las que ha fracasado la primera.



¿Qué puede pasar en el domicilio mientras se produce la expulsión de los restos abortivos?

Las prostaglandinas (misoprostol) administradas empiezan pronto a tener efecto. Aparece sangrado vaginal o aumento del mismo si antes ya existía. El sangrado puede llegar a ser más o menos abundante y durar varios días.

Es habitual la existencia de dolor en grados variables por lo que es muy eficaz tener una pauta de analgesia que evite incluso la aparición del dolor.

En menos ocasiones hay algún vómito y diarrea.

Las prostaglandinas aumentan la temperatura corporal y es frecuente que aparezca febrícula (temperatura menor de 38°C) o incluso fiebre franca (temperatura superior a 38°C).

¿Qué hay que hacer en el domicilio mientras se produce la expulsión de los restos abortivos?

Es necesario quedarse en casa tranquila y acompañada por un adulto, las primeras 24 horas después de la administración del fármaco.

La dieta debe ser normal, no es preciso el reposo en cama, deben evitarse las relaciones sexuales y en el aseo diario será preferible la ducha al baño.

Se debe vigilar el sangrado, que puede llegar a ser mayor que una regla en intensidad y duración. Solo cuando el sangrado es muy abundante o se acompaña de mareo hay que volver a urgencias.

Para las pacientes no alérgicas a analgésicos, una buena pauta para controlar el dolor es la siguiente:

Paracetamol: 1 gr cada 8 horas

Dexketoprofeno: 25 mg cada 8 horas intercalando con el Paracetamol

Si hay aumento de temperatura esta pauta también la controlará.

Las nauseas, vómitos y diarrea no precisan habitualmente más tratamiento que una buena hidratación (ingerir una buena cantidad de líquidos y hacer una dieta blanda).

Se le proporcionará un teléfono de contacto para que pueda consultar en caso de que aparezcan síntomas que le preocupen. Ante cualquier duda se puede acudir a urgencias.

Si es usted Rh (-) se le proporcionará una receta para que se ponga en los primeros tres días tras la expulsión del contenido intrauterino 150 µg de inmunoglobulina anti-D.

ABORTO ESPONTÁNEO

¿Cómo se confirmará que el tratamiento ha sido eficaz y se ha vaciado el útero?

En todos los casos de tratamiento médico hay que confirmar el vaciamiento uterino.

A todas las pacientes, tras la administración del misoprostol, se les habrá concertado una cita en los próximos 7 días.

A la cita de los 7 días hay que acudir en ayunas ya que si la ecografía no confirma el vaciamiento del útero existe la posibilidad de hacer un legrado convencional, preferentemente el mismo día de la cita.

A modo de resumen ¿qué hay que recordar sobre el tratamiento médico del aborto espontáneo del primer trimestre de la gestación?

- ✓ El tratamiento médico del aborto espontáneo pretende vaciar el útero sin necesidad de cirugía.
- ✓ El medicamento se administra inicialmente por vía vaginal en dosis única.
- ✓ El proceso de vaciamiento del útero ocurre en el domicilio y dura desde varias horas a varios días.
- ✓ Como efectos secundarios son frecuentes el sangrado vaginal y el dolor abdominal moderado. Es preciso, por lo tanto, seguir la pauta de analgésicos prescritos.
- ✓ A los 7 días del tratamiento hay que hacer un control para confirmar que el útero ha quedado vacío.

Bibliografía

1. Documentos de Consenso de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Aborto. Madrid SEGO 1996.
2. Kline J, Stein Z, Susser M. Conception to Birth. Epidemiology of Prenatal Development. Monograph in epidemiology and biostatistics, vol 14. Oxford: University Press. 1989.
3. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. BMJ 2000; 320:1708-12.
4. Knudsen UB, Hansen V, Juul S, Secher NJ. Prognosis of a new pregnancy following previous spontaneous abortions. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991; 39:31-6.
5. Cunningham FG; Leveno KJ; Bloom SL; Hauth JC; Gilstrap LC; Wenstrom KD. Aborto. En Obstetricia de Williams. Mc Graw Hill; 22ª Ed, 2006:231-51.



6. Hertig AT, Sheldon WH. Minimal criteria required to prove prima facie case of traumatic abortion or miscarriage: An analysis of 1,000 spontaneous abortions. *Ann Surg* 1943; 117:596-601
7. Fantel AG, Shepard TH, Vadheim-Roth C, Stephens TD, Coleman C. Embryonic and fetal phenotypes: Prevalences and other associated factors in a large study of spontaneous abortion. In Porter IH, HooK EM (eds):*Human embryonic and fetal death*. New York, Academic Press,1980.
8. Warbuton D, Stein Z; Kline J et al. Chromosome abnormalities in spontaneous abortion: Data from the New York study. En Porter IH, Hoo K EM (eds):*Human embryonic and fetal death*. New York, Academic Press,1980
9. De la Fuente P. Aborto espontáneo. En: *Manual de asistencia a la patología obstétrica*. Fabre E (edit)..Zaragoza 1997 pp:73-87.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Management of recurrent early pregnancy loss. *Practice Bulletin* 24, 2001.
11. Kutteh WH. Antiphospholipid antibody-associated recurrent pregnancy loss: Treatment with heparin and low-dose aspirin is superior to low-doses aspirin alone. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1584-97.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Antiphospholipid syndrome. *Technical Bulletin* 244. Washington DC: ACOG 1998
13. Cnattingius S, Signorello LB, Anneren G et al. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N Engl J Med* 2000; 343:1839-46.
14. Signorello LB; McLaughlin JK. Maternal caffeine consumption and spontaneous abortion: A review of the epidemiologic evidence. *Epidemiology* 2004; 15: 229-37.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy. *Committee Opinion* 299, 2004
16. Nogales F, Ruiz-Ávila I. Morfología de la placenta en el aborto espontáneo. En: Botella Llusá. J (editor). *La Placenta Fisiología y Patología*. Ediciones Díaz de Santos, S.A. Madrid 1993 p289-298.
17. Jauniaux E, Burton GL. Pathophysiology of histological changes in early pregnancy loss. *Placenta* 2005; 26:114-23.
18. Puras A, Ezpeleta JM. Hallazgos morfológicos en la unidad fetoplacentaria relacionados con la interrupción espontánea del embarazo en casos de mortalidad precoz (1990-1996): protocolo de estudio. *Rev Esp Patol* 1998; 31(3):237-46.

ABORTO ESPONTÁNEO

19. Farquharson RG, Jauniaux E, Exalto N. Updated and revised nomenclature for description of early pregnancy events. *Hum Reprod* 2005; 20:3008-11.
20. Deaton JL, Honore GM, Huffman CS, Bauguess P. Early transvaginal ultrasound following an accurately dated pregnancy: the importance of finding a yolk sac or fetal heart motion. *Human Reprod* 1997; 12(12):2820-3.
21. Johns J, Jauniaux E. Threatened miscarriage as a predictor of obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2006; 107:845-50.
22. Wijesiriwardana A, Bhattacharya S, Shetty A, Smith N. Obstetric outcome in women with threatened miscarriage in the first trimester. *Obstet Gynecol* 2006; 107(3):557-62.
23. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Timor-Tritsch IE, D'Alton ME; FASTER Consortium. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol*. 2004 Mar; 190(3):745-50.
24. Sawyer E, Ofuasia E, Ofili-Yebovi D, Helmy S, Gonzalez J, Jurkovic D. The value of measuring endometrial thickness and volume on transvaginal ultrasound scan for the diagnosis of incomplete miscarriage. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29(2):205-9.
25. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Definitions of infertility and recurrent pregnancy loss. *Fertil Steril* 2008; 89(6):1603.
26. Wilcox AJ, Winberg CR, O'Connor JF, Baird DD; Schlatterer JP; Canfield RE; Armstrong EG; Nisula BC. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med* 1988; 319(4):189-4.
27. Promislow JH, Baird DD, Wilcox AJ, Weinberg CR. Bleeding following pregnancy loss before 6 weeks' gestation. *Hum Reprod* 2007; 22(3):853-7.
28. Cabill DJ, Wardle PG. Bleeding and pain in early pregnancy. En: James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B (eds) *High risk pregnancy: management options*. 3rd Ed, Elsevier Saunders. Philadelphia, US: 2006, p84-104.
29. Cullen MT, Green JJ, Reece EA, Hobbins JC. A comparison of transvaginal and abdominal ultrasound in visualizing the first trimester conceptus. *J Ultrasound Med* 1989; 10:565-9.
30. Jauniaux E, Johns J, Burton J. The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigating early pregnancy failure. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 613-24.
31. Hatley W, Case J, Campbell S. Establishing the death of an embryo by ultrasound: report of a public inquiry with recommendations. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 5:353-7.



32. Trinder J, Brocklehurst P, Porter R, Read M, Vyas S, Smith L. Management of miscarriage: expectant, medical or surgical? Results of randomized controlled trial (miscarriage treatment (MIST) trial). *BMJ* 2006; 332:1235-8.
33. Nyberg DA, Filly RA, Mahony BS, Monroe S, Laing FC, Jeffrey RB Jr. Early gestation: Correlation of HCG levels and sonographic identification. *Am J Roentgenol* 1985; 144:951-4.
34. Nyberg DA, Mack LA, Laing FC, Patten RM. Distinguishing normal from abnormal gestational sac growth in early pregnancy. *J Ultrasound Med* 1987; 6:23-7.
35. Hadlock FP, Shah YP, Kanon DJ, Lindsey JV. Fetal crown-rump length: re-evaluation of relation to menstrual age (5-18 weeks) with high resolution real time US. *Radiology* 1992; 182: 501-5.
36. Ultrasound is not unsound, but safety is an issue. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:502-5
37. Doubilet PM, Benson CB. Embryonic heart rate in the early first trimester: what rate is normal? *J Ultrasound Med* 1995; 14:431-4.
38. Nielsen S, Hablin M. Expectant management of first-trimester spontaneous abortion. *Lancet* 1995; 345:84-6.
39. Digue M, Cuevas C, Moshiri M, Dubinsky T, Dogra VS. Sonography in first trimester bleeding. *J Clin Ultrasound* 2008; 36:352-66.
- 40 Chung K, Allen R. The use of serial human chorionic gonadotropin levels to establish a viable or a nonviable pregnancy. *Semin Reprod Med* 2008; 26:383-90.
41. Savaris RF, Braun RD, Gibson M. When a pregnancy seems like an ectopic but isn't. *Obstet Gynecol* 2007; 109:1439-42.
42. Harville EW, Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Vaginal bleeding in very early pregnancy. *Hum Reprod* 2003; 18:1944-7.
43. Nyberg DA, Filly RA, Laing FC, Mack LA, Zarutskie PW. Ectopic pregnancy. Diagnosis by sonography correlated with quantitative HCG levels. *J Ultrasound Med* 1987; 6:145-50.
44. The care of women requesting induced abortion. Evidence-based Clinical Guideline nº7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. September 2004.
45. The management of early pregnancy loss. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top guideline 25. October 2006.
46. Keder LM. Best practices in surgical abortion. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:418-22.

ABORTO ESPONTÁNEO

47. Maureen P. Office management of early induced abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1999; 42: 290-305.
48. Chen BA, Creinin MD. Contemporary management of early pregnancy failure. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50:67-88.
49. Devesa R, Ruiz J, López-Rodó V, Carrera JM. Evacuación uterina en el aborto espontáneo y provocado. En: Carrera JM, Kurjak A editores. *Medicina del embrión*. Masson: Barcelona, 1997; p:559-79.
50. Forna F, Gülmezoglu AM. Surgical procedures to evacuate incomplete miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001, Issue 1. Art. No.: CD001993. DOI: 10.1002/14651858.CD001993.
51. Blumenthal PD, Remsburg RE. A time and cost analysis of the management of incomplete abortion with manual vacuum aspiration. *Int J Gynaecol Obstet* 1994; 45:261-67.
52. Roche NE, Park SJ. Surgical management of abortion. *Emedicine.medscape.com*, 2006.
53. Revista oficial de la Sociedad Española de Fertilidad. Especial. 8º Congreso Nacional SEC." Barcelona 21-24 Junio 2006.
54. Chong YS, Chua S, Shen L, Arulkumaran S. Does the route of administration of misoprostol make a difference? The uterotonic effect and side effects of misoprostol given by different routes after vaginal delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113(2):191-8.
55. Vaisanen-Tommiska M, Mikkola TS, Ylikorkala O. Misoprostol induces cervical nitric oxide release in pregnant, but not in non pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193(3 Pt 1):790-6.
56. O'Brien P, El-Refaey H, Gordon A, Geary M, Rodeck CH. Rectally administered misoprostol for the treatment of postpartum hemorrhage unresponsive to oxytocin and ergometrine: a descriptive study. *Obstet Gynecol* 1998; 92(2):212-4.
57. Goldberg AB, Greenberg BS, Darney PD. Misoprostol and pregnancy. *N Engl J Med* 2001; 344:38-47.
58. Scott JR, Cramer DW, Peterson HB. Reading the medical literature: applying evidence to practice. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1998:1-8.
59. Kulier R, Gülmezoglu AM, Hofmeyr GJ, Cheng LN, Campana A. Métodos médicos para el aborto en el primer trimestre. *Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas* 2004, Issue 1. No.: CD002855. DOI: 10.1002/14651858.CD002855.pub3.



60. You J and Chung T. Expectant, medical or surgical treatment for spontaneous abortion in first trimester of pregnancy: a cost analysis. *Hum Reprod* 2005; 20(10):2873–78.
61. Los costes de hospitalización en el Sistema Nacional de Salud. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Agenda de Calidad del Sistema Nacional de Salud. Instituto de Información Sanitaria. Julio de 2007.
62. Grimes DA, Hulka JF, McCutchen ME. Midtrimester abortion by dilatation and evacuation versus intra-amniotic instillation of prostaglandin F2 alpha: a randomized clinical trial. *Ame J Obstet Gynecol* 1980; 137:785-90.
63. Centro de información de medicamentos. Boletín informativo nº4. Mifepristona: La píldora RU-486.
64. Hogue CJ, Boardman LA, Stotland NL, Peipert JF. Answering questions about long-term outcomes. In Paul M, Lichtenber ES, Borgatta L, Grimes D and Stubblefield PD (eds). *A clinician's guide to medical surgical abortion*. Philadelphia, Churchill Livingstone, pp. (1999):217-22.
65. Hurd WW, Whitfiel RR, Randolph JF jr, et al. Expectant management versus elective curettage for the treatment of spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1997; 68:601-6.
66. Nanda K, Peggia A, Grimes D, et al. Expectant care versus surgical treatment for miscarriage. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003518.
67. National Guideline Clearinghouse. Parker J, Wray J, Gooch A, Robson S, Qureshi. Guidelines for the use of prophylactic anti-D immunoglobulin. London (UK): British Committee for Standards in Haematology (BCSH); 2006. Disponible en www.guideline.gov/summary.aspx?doc_id=12011. Consultado el 23-09-2009.
68. Rh Prophylaxis, Anti-D Immunoglobulin (Green-top 22). Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 2002. Disponible en www.rcog.org.uk/womens-health/clinical-guidance/use-anti-d-immunoglobulin-rh-prophylaxis-green-top-22. Consultado el 23-09-2009
69. Sur SD, Raine-Fenning NJ. The management of miscarriage. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009; 23:479-91.
70. Lahteenmaki P, Ylostalo P, Sipinen S, Toivonen J, Ruusuvaara L, Pikkola P, Nilsson CG, Luukkainen T. Return of ovulation after abortion and after discontinuation of oral contraceptives. *Fertil Steril* 1980; 34:246–49.
71. Tang OS, Xu J, Cheng L, Lee SWH, Ho PC. The Effect of Contraceptive Pills on the Measured Blood Loss in Medical Termination of Pregnancy by Mifepristone and Misoprostol: a Randomized Placebo Controlled Trial. *Hum Reprod* 2002; 17:99-102.

ABORTO ESPONTÁNEO

72. Brown DL, Emerson DS, Felker RE, Cartier MS, Smith WC. Diagnosis of early embryonic demise by endovaginal sonography. *J Ultrasound Med* 1990; 9:631-6.
73. Abaid LN, As-Sanie S, Wolfe HM. Relationship between crown-rump length and early detection of cardiac activity. *J Reprod Med* 2007; 52:374-8.
74. Rowling SE, Coleman BG, Langer JE, Arger PH, Nisenbaum HL, Horii SC. First-trimester US parameters of failed pregnancy. *Radiology* 1997; 203:211-7.
75. Sagili H, Divers M. Review Modern management of miscarriage. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists*. 2007; 9:102-8.



