



Obstetricia y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Volumen 61

Número 5

Septiembre-Octubre 2018

Págs. 421-534

ISSN: 0304-5013

Editorial

Parto prematuro sin rotura de membranas <i>J. Santolaya Forgas y J. N. Robinson</i>	421
--	-----

Trabajo Original

Absence of the choroid plexus of the fourth ventricle in the first trimester <i>P. Martínez-Ten, T. Illescas Molina, B. Adiego Burgos, M. Estévez, C. Bermejo y W. Sepulveda</i>	431
Clinical outcomes in elective vitrification of embryos <i>R. Sellers Gil, J. Ten Morro, M. C. Tió Marquina, F. Sellers López, y R. Bernabeu Pérez</i>	438
Grade III and IV perineal tears: Risk factors and clinical progress <i>M. Lacunza Areta, G. Garay Rubio, M. José Fernández Mellado, T. Arriba Olivenza, M. Fraca Padilla y D. Andía Ortiz</i>	444
Study on the conditions of use for Caribán® and other antiemetics in the treatment of nausea and vomiting during pregnancy <i>R. Usandizaga Elio, E. Meler Barrabés, L. Frías Aldeguer, A. Serrano Olmedo, J. G. Martínez Avila y J. Frías Iniesta</i>	449
Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in Spain <i>M. Andeyro, Inmaculada Parra, F. Martínez, E. Velasco, J. C. Quílez, I. Canals, I. Cristobal</i>	458
Estudio observacional: Seguridad de Nife-Par® en amenaza de parto pretérmino <i>M. Palacio, C. Murillo, C. Rueda, J. Picas, R. Bermejo</i>	465
Prolactina cervicovaginal en la predicción de parto pretérmino <i>M. Rondon-Tapia, E. Reyna-Villasmil, J. Mejía-Montilla, N. Reyna-Villasmil, D. Torres-Cepeda, A. Fernández-Ramírez</i>	471

Práctica Clínica

Angiosarcoma de mama radioinducido <i>M. I. Reyes Rodríguez, M. Cazorla Betancor, C. Jiménez Medina, M. Pavcovich Ruíz y J. A. García Hernández</i>	476
Carcinoma Metaplásico de mama fusocelular de alto grado con diferenciación osteoclastica <i>R. Baltà i Arandes, A. Alegre García, L. Carrillo Guivernau, J. D. Alarcón Company y C. Serra Mas</i>	481
Hernia incisional con eventración de útero grávido <i>M. R. Valdés Gallardo, Y. Fernández Perea, M. J. Machado Cano y L. Cerrillos González</i>	487
Síndrome del shock séptico por Staphilococo de origen vaginal <i>M. de Soto Cardenal, L. Fernández-Villarrenaga y B. de Soto Cardenal</i>	491
Tumor anexial de probable origen Wolffiano en mujer joven con antecedente de cáncer de mama <i>V. R. Alarcón Cárdenas, I. Moslemi Yaldae, V. Sancho de Salas y S. Sanchez Aparicio</i>	495
Uso exitoso del balón de bakri en un caso de hemorragia postaborto de segundo trimestre y cesárea anterior <i>A. Espiau Romera, R. Crespo Esteras, M. Chóiz Ezquerro, M. J. Puente Luján y S. Castán Mateo</i>	498
Virilización en mujer menopáusica: limitaciones de la ecografía ginecológica en la detección de tumores ováricos <i>M. Cobos Melià, M. Celades Filella, E. Ballestar Mas, M. J. Fantova Coscolluela, P. Carabias Meseguer y E. Genover Llimona</i>	502

Revisión de Conjunto

Hydroxychloroquine in obstetrics: New outlooks for therapy <i>P. Vallejo Pérez, M. D. Montañez Quero, P. Barbero Casado, O. Patricia Villar Ruiz y A. García Burquillo</i>	508
---	-----

Guía de Asistencia Práctica

Control prenatal del embarazo normal <i>Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia</i>	517
---	-----



P R O G R E S O S D E

Obstetricia ^y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española
de Ginecología y Obstetricia

Volumen 61

Número 5

Septiembre-Octubre 2018

Págs. 421-534

ISSN: 0304-5013

© Copyright 2018. SEGO y © ARÁN EDICIONES, S.L.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin la autorización por escrito del titular del Copyright.

La editorial declina toda responsabilidad sobre el contenido de los artículos que aparezcan en esta publicación.

Tarifa suscripción anual (España): profesionales 330 € + IVA - Empresas e Instituciones 810 € + IVA

Suscripciones

C/ Castelló, 128, 1.º - Tel. 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87 - 28006 MADRID

e-mail: suscripc@grupoaran.com

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVR Núm. 128-R-CM. ISSN: 0304-5013

Depósito Legal: B. 19.117-1978

ARÁN EDICIONES, S.L.

C/ Castelló, 128, 1.º - Telf.: 91 782 00 30 - Fax: 91 561 57 87 - 28006 MADRID

e-mail: suscripc@grupoaran.com

www.grupoaran.com

ARÁN

www.sego.es/revistas/progresos

De profesional a profesional



De persona a persona

En Asisa estamos orgullosos de cuidar la posesión más valiosa de los seres humanos: su salud. De ese privilegio proviene nuestra vocación, que es invertir todos nuestros recursos en mejorar la asistencia a nuestros asegurados. Por eso contamos con un cuadro médico formado por **más de 42.000 profesionales** dedicados por entero al cuidado de las personas. Entre ellos hay muchos que, **como tú, consagran su día a día a la salud de las mujeres.**

Y porque sabemos que detrás de un gran médico siempre hay una gran persona, este anuncio está dedicado a ti.

Empresa Colaboradora:

**R 200**
AÑOS

902 010 010 | asisa.es

asisa 



PROGRESOS DE

Obstetricia y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Volumen 61

Número 5

Septiembre-Octubre 2018

Págs. 421-534

ISSN: 0304-5013

CONSEJO DE REDACCIÓN

Dirección

Director Ejecutivo

Luis Ortiz Quintana (Madrid)

Subdirector

Juan Mario Troyano Luque (Canarias)

Secretarios de Redacción

Augusto Pereira Sánchez (Madrid)
M^a Ángeles Anaya Baz (Ciudad Real)

EDITORES ADJUNTOS

Oncología y Patología Mamaria:

Tirso Pérez Medina (Madrid)
Javier de Santiago García (Madrid)
Matías Jurado Chacón (Pamplona)
Luis Chiva de Agustín (Madrid)
Esther Ramírez Medina (Madrid)
Peré Brescó Torras (Barcelona)

Reproducción Humana Asistida:

José Luis Carbonero Martínez (San Sebastián)
Federico Pérez Milán (Madrid)
Rafael Bernabéu Pérez (Alicante)
Juan Antonio García Velasco (Madrid)

Ginecología General y Suelo Pélvico:

Irene Díez Itza (San Sebastián)
Montserrat Espuña Pons (Barcelona)
José Eloy del Moral Santamaría (Pontevedra)
Luis Alonso Pacheco (Málaga)
Alicia Martín Martínez (Canarias)
M.^a Jesús Cancelo Hidalgo (Madrid)
José Eduardo Arjona Berral (Córdoba)

Medicina Materno Fetal:

Juan Luis Delgado Marín (Murcia)
Francisca Sonia Molina García (Granada)
Juan Antonio de León Luis (Madrid)
José Antonio Sainz Bueno (Sevilla)
Antonio Borrell Vilaseca (Barcelona)
Txantón Martínez-Astorquiza (Vizcaya)

COMITÉ EDITORIAL

Nacional

Juan Ignacio Álvarez de los Heros (Madrid)
Joaquín Díaz Recaséns (Madrid)
Fernando Martín Malavé (Málaga)
Santiago Carrasco Rico (Córdoba)

Rogelio Garrido Teruel (Sevilla)
José Manuel Bajo Arenas (Madrid)
Javier Ferrer Barriendos (Oviedo)
Juan Luis Alcázar Zambrano (Pamplona)

Antonio Cano Sánchez (Valencia)
Francisco Quereda Seguí (Alicante)

Internacional

Sabaratham Arulkumar (London, UK)
Zarko Alfirevic (Liverpool, UK)
Frank A. Chervenak (New York, USA)

Gian Carlo Di Renzo (Perugia, Italy)
Wolfgang Holzgreve (Berlin, Germany)
Javier F. Magriñà (Arizona, USA)

Kypros Nicolaidis (London, UK)
Joaquín Santolaya (New Jersey, USA)
Rubén Quintero (Miami, USA)

Cloruro de decualinio: tratamiento de primera elección ante la Vaginosis Bacteriana

Jose C. Quílez Conde

Médico especialista en Ginecología y Obstetricia. Hospital Universitario de Basurto. Centro Ginecológico y Medicina Fetal (CEGYMF). Bilbao

La vaginosis bacteriana (VB) es la infección vaginal más frecuente entre las mujeres en edad fértil en países desarrollados. Constituye la causa más común de **flujo vaginal anormal** y puede representar aproximadamente entre el 40 y el 50 por ciento de los casos¹⁻⁵.

En la VB se produce una sustitución de la microbiota normal (formada mayoritariamente por especies de *Lactobacillus spp.*) por elevadas concentraciones de bacterias anaeróbicas estrictas o facultativas. La sintomatología característica de esta patología consiste en un flujo blanquecino-grisáceo acompañado de un desagradable olor a pescado, en un ambiente vaginal sin signos inflamatorios y un pH > 4.5^{4,6}.

Las mujeres que padecen VB (sean sintomáticas o no), presentan **mayor riesgo de complicaciones** gineco-obstétricas, tales como corioamnionitis, parto pretérmino, endometritis poscesárea o aborto^{7,8}. Esta entidad constituye a su vez un factor de riesgo para la adquisición y transmisión de otras ITS (virus del herpes simple tipo 2, gonorrea, infección por Chlamydia y Tricomoniasis), siendo importante destacar la infección por VIH⁹⁻¹¹.

De forma clásica y como tratamiento de la VB, se han utilizado agentes antiinfecciosos (principalmente antibióticos, como clindamicina o metronidazol, que además de poseer un espectro de acción limitado ante ciertos patógenos, tienen el inconveniente de generar resistencias)^{12,13}.

Por otro lado, existe a nivel internacional, ya desde hace unos años, una preocupación creciente debido a un importante y progresivo aumento

de las resistencias antibióticas en nuestros días, lo que parece que puede generar un crucial problema de salud en un futuro próximo¹⁴.

Ante esta situación, la OMS, apoyada en las recomendaciones de la Comisión Europea sobre resistencias a antibióticos, publicó en 2015 un plan de acción para concienciar sobre el uso racional de los antibióticos, y así frenar el aumento de resistencias¹⁵.

Ante ello, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), ha realizado **una revisión y actualización (2018) de su guía de práctica clínica de manejo de infecciones vulvovaginales**¹⁶.

En la nueva guía de la SEGO, y con grado de recomendación A, se propone la terapia de la VB con agentes antisépticos, incluyendo el cloruro de decualinio (CDC), que se encuentra comercializado en España bajo el nombre de Fluomizin®. El CDC es un fármaco antiséptico y antimicrobiano, con amplio espectro de acción, que incluye bacterias anaerobias (destaca su acción sobre *Atopobium vaginae*, principal responsable de las recurrencias), aerobias Gram (-) y (+), hongos y protozoos. Además, su uso no se encuentra asociado al desarrollo de resistencias adquiridas¹³.

Por sus características, el CDC presenta una serie de ventajas frente a los antibióticos²¹:

1. Espectro de acción más amplio
2. Ausencia de resistencias adquiridas
3. Mejor recuperación del pH y flora vaginal
4. Tendencia a menor tasa de candidiasis vulvovaginal postratamiento
5. No altera la funcionalidad de los preservativos de látex (lo cual sí ocurre con las cremas de clindamicina tópica, en el tratamiento clásico, *que nos obliga a recomendar precaución hasta 7 días tras el final del tratamiento tópico*)

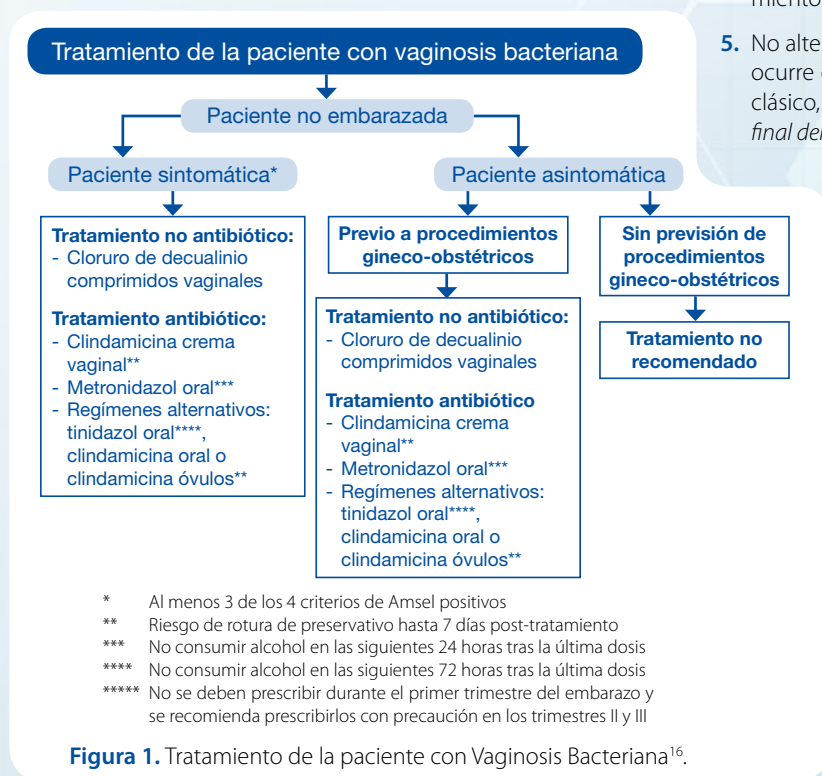


Figura 1. Tratamiento de la paciente con Vaginosis Bacteriana¹⁶.

Otra ventaja del CDC, recogida en la nueva guía de la SEGO, es su uso, en caso necesario, como fármaco de elección durante el embarazo (en cualquier trimestre) y la lactancia, debido a su efecto local y a que no existe absorción sistémica del producto. Así se presenta como la opción terapéutica adecuada para el tratamiento de la VB en estos periodos^{16,21,24,25,26}, debido a la precaución obligada de uso de antibióticos en el primer trimestre de la gestación, y al hecho de la excreción de los mismos en la leche materna, que obliga a diferir la lactancia 12-24 h tras la administración del antibiótico¹⁶.

Contamos actualmente con mucha experiencia clínica con CDC, debido a su largo uso en países de nuestro entorno. Así, sabemos que se ha empleado de forma eficiente en el tratamiento de^{22,23} VB (indicación aprobada en España), candidiasis vulvovaginal, infecciones por bacterias aeróbicas e infecciones mixtas.

PATÓGENOS		SUSTANCIAS	ANTIBIÓTICOS			ANTISÉPTICOS		ANTIFÚNGICOS	
			CLORURO DE DECUALINIO	CLINDAMICINA	METRONIDAZOL	HEXETIDINA	POVIDONA IODADA	CLOTRIMAZOL	FLUCONAZOL
BACTERIAS	ANAEROBIOS	<i>Gardnerella, Bacteroides, Prevotella</i>	●	●	●	●	●	●	●
		<i>Atopobium vaginae</i>	●	●	●	○	○	●	●
	AEROBIOS	Gram-positivos (<i>S. aureus, estreptococos, enterococos</i>)	●	●	●	●	●	●	●
		Gram-negativos (<i>E. coli, Klebsiella</i>)	●	●	●	●	●	●	●
HONGOS	<i>Candida albicans</i>	●	●	●	●	●	●	●	
	<i>Candida glabrata</i> <i>Candida krusei</i>	●	●	●	○	●	●	●	

Figura 2. Espectro de acción de los diferentes agentes antiinfecciones vaginales¹⁷⁻²⁰.

A su vez, los datos sugieren una muy buena tolerabilidad (buena/ muy buena en 90-100% de las pacientes y sus médicos)^{21,22}. El fármaco está contraindicado en caso de hipersensibilidad al principio activo o excipiente, en caso de ulceraciones vaginales y en mujeres que no han llegado a la menarquia (teóricamente no es posible padecer una VB).

En cuanto al uso clínico de CDC, se recomienda la pauta de 1 comprimido vaginal al día (10 mg), que se aplicará justo antes de acostarse (para favorecer su acción durante el decúbito) durante 6 noches consecutivas. El tratamiento con CDC comprimidos vaginales está nunciado por el SNS²¹.

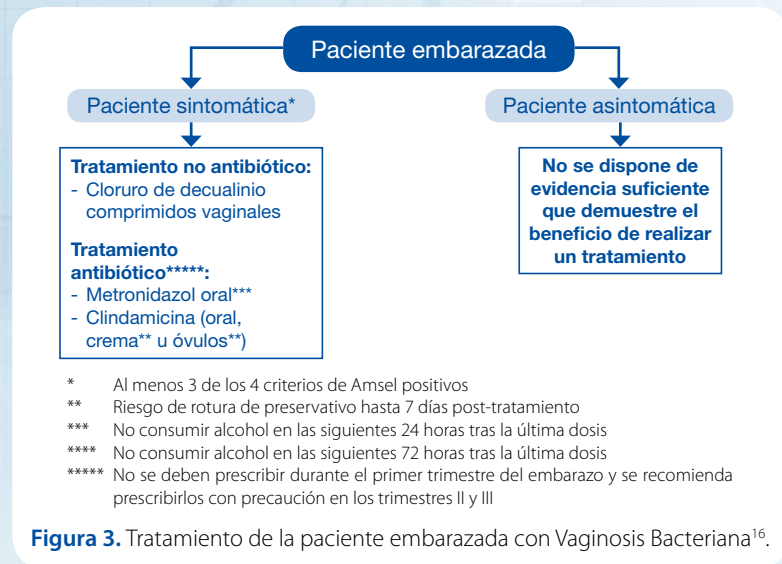


Figura 3. Tratamiento de la paciente embarazada con Vaginosis Bacteriana¹⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Joeseof, M, Schmid, G. Bacterial vaginosis. In: Clinical evidence, BMJ Publishing Group, London 2001. p.887.
2. Morris M, Nicoll A, Simms I, et al. Bacterial vaginosis: a public health review. BJOG 2001; 108:439.

3. Tolosa JE, Chaithongwongwatthana S, Daly S, et al. The International Infections in Pregnancy (IIP) study: variations in the prevalence of bacterial vaginosis and distribution of morphotypes in vaginal smears among pregnant women. Am J Obstet Gynecol 2006; 195:1198.
4. Bacterial vaginosis – UPTODATE Accessed on May 2017. <http://www.uptodate.com/contents/bacterial-vaginosis>
5. Truter et al, Afr J Pharm Pharmacol. 2013; Gráfica: Gonzales-Pedraza et al, Rev Latinoam Microbiol. 1999; Sobel et al, Annu Rev Med. 2000.
6. AEPCC Guías. Infecciones del tracto genital Inferior (2016) - ISBN 978-84-617-6554-6.
7. Oleen-Burkey MA, Hillier SL. Pregnancy complications associated with bacterial vaginosis and their estimated costs. Infect Dis Obstet Gynecol 1995; 3:149.
8. Myer L, Denny L, Telerant R, et al. Bacterial vaginosis and susceptibility to HIV infection in South African women: a nested case-control study. J Infect Dis 2005; 192:1372
9. Cohen CR, Lingappa JR, Baeten JM, et al. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples. PLoS Med 2012; 9:e1001251.
10. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Krohn MA, et al. Bacterial vaginosis is a strong predictor of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis infection. Clin Infect Dis 2003; 36:663.
11. Balkus JE, Richardson BA, Rabe LK, et al. Bacterial vaginosis and the risk of trichomonas vaginalis acquisition among HIV-1-negative women. Sex Transm Dis 2014; 41:123.
12. Truter I, Graz M. Bacterial vaginosis: Literature review of treatment options with specific emphasis on non-antibiotic treatment. Afr. J. Pharm. Pharmacol. 2013.
13. Donders GG1, Zozzika J, Rezeberga D. Treatment of bacterial vaginosis: what we have and what we miss. Expert Opin Pharmacother. 2014.
14. European Commission. Antimicrobial resistance. Brussels, 2010.
15. World Health Organization. Global action plan on antimicrobial resistance. 2015.
16. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS INFECCIONES VULVOVAGINALES. Guía Práctica de Asistencia – SEGO.
17. Della Casa V, Noll H, Gonser S, Grob P, Graf F, Pohlig G. Antimicrobial activity of dequalinium chloride against leading germs of vaginal infections. Arzneim.-Forsch./Drug Res 2002; 52:699-705.
18. AHFS Drug Information. American Society of Health-System Pharmacists 2010. www.medicinescomplete.com
19. D'Auria FD, Simonetti G, Strippoli V. Caratteristiche antimicrobiche di una tintura al dequalinio cloruro. Ann Ig 1989; 1:1227-1241.
20. Lopes dos Santos et al, Susceptibility testing of Atopobium vaginae for dequalinium chloride BMC. 2012.
21. Ficha técnica de Fluomizin.
22. Weissenbacher ER1, Donders G, Unzeitig V, Martinez de Tejada B, Gerber S, Halaška M, Špaček J; Fluomizin Study Group. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin®) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. Gynecol Obstet Invest. 2012;73(1):8-15. doi: 10.1159/000332398. Epub 2011 Dec 24.
23. Petersen EE1, Weissenbacher ER, Hengst P, Spitzbart H, Weise W, Wolff, Dreher E, Ernst U, Della Casa V, Pohlig G, Graf F, Kaiser RR. Local treatment of vaginal infections of varying etiology with dequalinium chloride or povidone iodine. A randomised, double-blind, active- controlled, multicentric clinical study. Arzneimittelforschung. 2002;52(9):706-15.
24. Demina TN, Pilipenko ON, Jotenko, B.A., Baksheeva OL. The role of anti-microbial therapy in complex treatment of women with miscarriage. "Women Reproductive Health" (WHR) 2005.
25. Mendling W, Weissenbacher ER, Gerber S, Prasauskas V, Grob P. Use of locally delivered dequalinium chloride in the treatment of vaginal infections: a review. Arch Gynecol Obstet. 2016 Mar;293(3):469-84. doi: 10.1007/s00404-015-3914-8. Epub 2015 Oct 27. Review.
26. PSUR. (Periodic Safety Update Reports) EMA, Diciembre 2013.



DOBLE ACCIÓN ^(1,2,3)

EN INCONTINENCIA URINARIA

1A*



1
cápsula
al día



ANTIMUSCARÍNICO “PLUS”

Doble Acción

Anticolinérgica +
calcio-moduladora ^(1,2,3)

Eficacia

En nuevos pacientes, y en
pacientes con escasa respuesta
a otros antimuscarínicos ^(4,5)

Adherencia

Menor riesgo de abandono del
tratamiento comparado con
otros antimuscarínicos ^(6,7)





Obstetricia y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Volumen 61

Número 5

Septiembre-Octubre 2018

Págs. 421-534

ISSN: 0304-5013

Sumario

Vol. 61

Septiembre-Octubre

N.º 5

Editorial

- Parto prematuro sin rotura de membranas
J. Santolaya Forgas y J. N. Robinson 421

Trabajo Original

- Absence of the choroid plexus of the fourth ventricle in the first trimester
P. Martínez-Ten, T. Illescas Molina, B. Adiego Burgos, M. Estévez, C. Bermejo y W. Sepulveda 431
- Clinical outcomes in elective vitrification of embryos
R. Sellers Gil, J. Ten Morro, M.ª C. Tió Marquina, F. Sellers López, y R. Bernabeu Pérez 438
- Grade III and IV perineal tears: risk factors and clinical progress
M. Lacunza Areta, G. Garay Rubio, M. José Fernández Mellado, T. Arriba Olivenza, M. Fraca Padilla y D. Andía Ortiz 444
- Study on the conditions of use for Caribán® and other antiemetics in the treatment of nausea and vomiting during pregnancy
R. Usandizaga Elío, E. Meler Barrabés, L. Frías Aldeguer, A. Serrano Olmedo, J. C. Martínez Avila y J. Frías Iniesta 449
- Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in Spain
M. Andeyro, Inmaculada Parra, F. Martínez, E. Velasco, J. C. Quílez, I. Canals, I. Cristobal 458
- Estudio observacional: Seguridad de Nife-Par® en amenaza de parto pretérmino
M. Palacio, C. Murillo, C. Rueda, J. Picas, R. Bermejo 465
- Prolactina cervicovaginal en la predicción de parto pretérmino
M. Rondon-Tapia, E. Reyna-Villasmil, J. Mejía-Montilla, N. Reyna-Villasmil, D. Torres-Cepeda, A. Fernández-Ramírez 471

Práctica Clínica

- Angiosarcoma de mama radioinducido
M. I. Reyes Rodríguez, M. Cazorla Betancor, C. Jiménez Medina, M. Pavcovich Ruiz y J. A. García Hernández 476
- Carcinoma Metaplásico de mama fusocelular de alto grado con diferenciación osteoclastica
R. Baità i Arandes, A. Alegre García, L. Carrillo Guivernau, J. D. Alarcón Company y C. Serra Mas 481
- Hernia incisional con eventración de útero grávido
M. R. Valdés Gallardo, Y. Fernández Perea, M. J. Machado Cano y L. Cerrillos González 487
- Síndrome del shock séptico por Staphilococo de origen vaginal
M. de Soto Cardenal, L. Fernández-Villarrenaga y B. de Soto Cardenal 491
- Tumor anexial de probable origen Wolffiano en mujer joven con antecedente de cáncer de mama
V. R. Alarcón Cárdenas, I. Mostemi Yaldaeí, V. Sancho de Salas y S. Sanchez Aparicio 495
- Uso exitoso del balón de bakri en un caso de hemorragia postaborto de segundo trimestre y cesárea anterior

OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

Mictonorm 30mg

cápsulas de liberación modificada
Hidrocloruro de propiverina

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Mictonorm 30 mg cápsulas de liberación modificada.

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA: Cada cápsula contiene 30 mg hidrocloreuro de propiverina (equivalente a 27,28 mg propiverina). **Excipiente (s) con efecto conocido:** Lactosa monohidrato (5,7 mg) Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección Lista de excipientes. **FORMA FARMACÉUTICA:** Cápsulas duras de liberación modificada. Cápsulas N° 3 de color naranja y blanco que contienen microgránulos de color blanco a blanquecino. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Mictonorm 30 mg cápsulas de liberación modificada está indicado en adultos para el tratamiento sintomático de la incontinencia urinaria y/o incremento de la frecuencia y urgencia urinarias en pacientes con síndrome de vejiga hiperactiva. **Posología y forma de administración:** **Posología:** La dosis diaria recomendada es la siguiente: **Adultos:** Como dosis habitual se recomienda una cápsula (= 30 mg hidrocloreuro de propiverina) una vez al día. **Uso en personas de edad avanzada:** En general no se requiere ajuste de dosis en personas de edad avanzada. **Población pediátrica:** Debido a la escasez de datos, este medicamento no está recomendado para su uso en niños. Se recomienda re-evaluar la eficacia del medicamento a partir de las 4 semanas de tratamiento. **Se debe tener precaución y los médicos deben monitorizar atentamente al paciente en cuanto a los efectos adversos en las siguientes condiciones** (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción): **Uso en insuficiencia renal:** En pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado, no se requiere ajuste de dosis (ver Advertencias y precauciones especiales de empleo). **Uso en insuficiencia hepática:** En pacientes con insuficiencia hepática de grado leve, no se requiere ajuste de dosis; sin embargo, debe administrarse el tratamiento con precaución. No se han llevado a cabo estudios para investigar el uso de propiverina en pacientes con insuficiencia hepática de grado moderado a severo, por lo que no se recomienda su uso en este tipo de pacientes (ver Contraindicaciones). **Forma de administración:** Cápsulas para uso oral. No aplastar o masticar las cápsulas. No se observa un efecto significativo de la comida en la farmacocinética de propiverina. En base a ello, no hay recomendaciones particulares para la ingesta de propiverina en relación con la dieta. **Contraindicaciones:** Este medicamento está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes listados en la lista de excipientes, así como en pacientes que padezcan las alteraciones siguientes: obstrucción intestinal, obstrucción significativa del flujo urinario en presencia de retención urinaria precoz, miastenia grave, atonía intestinal, colitis ulcerativa severa, megacolon tóxico, glaucoma de ángulo cerrado no controlado, lesión hepática de grado moderado o severo, taquiarritmias. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Este medicamento debe ser utilizado con precaución en pacientes que padecen: neuropatía autonómica, insuficiencia renal (ver posología y forma de administración), insuficiencia hepática (ver posología y forma de administración). Tras la administración del fármaco, pueden agravarse los síntomas de las patologías siguientes: insuficiencia cardíaca congestiva severa (NYHA IV), hipertrofia prostática, hernia de hiato con reflujo esofágico, arritmia cardíaca, taquicardia. Al igual que otros anticolinérgicos, propiverina puede inducir midriasis. Por lo tanto, puede incrementarse el riesgo de inducirse glaucoma agudo de ángulo cerrado en sujetos con predisposición a ángulos estrechos de la cámara anterior. Los fármacos de este grupo, incluido propiverina, han evidenciado inducción de glaucoma agudo de ángulo cerrado. Antes del tratamiento, debería ser descartada la presencia de poliaquiuria y nocturia debidas a lesión renal o insuficiencia cardíaca congestiva, así como patologías orgánicas de la vejiga (ej. infecciones del tracto urinario, lesiones malignas). Este medicamento contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa, no deben tomar este medicamento. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** Incremento del efecto debido a tratamiento concomitante con antidepresivos tricíclicos (ej. imipramina), tranquilizantes (ej. benzodiazepinas), anticolinérgicos (si se administran vía sistémica), amantadina, neurolepticos (ej. fenotiazinas) y agonistas de los beta-adrenoreceptores (beta-simpaticomiméticos). Disminución del efecto debido a tratamiento concomitante con fármacos colinérgicos. Disminución de la presión sanguínea en pacientes tratados con isoniazida. Puede reducirse el efecto de procinéticos como la metoclopramida. Pueden observarse interacciones con otros fármacos que se metabolizan a través del citocromo P4503A4 (CYP 3A4). No obstante, no se espera un incremento significativo en las concentraciones de estos fármacos, ya que el efecto de propiverina es reducido cuando se compara con otros inhibidores enzimáticos clásicos (ej. ketoconazol o zumo de pomelo). Propiverina puede ser considerado como un inhibidor débil del CYP 3A4. No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en pacientes sometidos a tratamiento concomitante con inhibidores potentes del CYP 3A4 tales como antifúngicos azólicos (ej. ketoconazol, itraconazol) o antibióticos macrólidos (ej. eritromicina, claritromicina). Pacientes en tratamiento concomitante con fármacos inhibidores potentes del CYP 3A4 en combinación con metimazol. En pacientes en tratamiento con fármacos inhibidores potentes de la flavina monooxigenasa (FMO), tales como metimazol, en combinación con inhibidores potentes del CYP 3A4/5, el tratamiento con propiverina debería iniciarse con dosis de 15 mg/día. La dosis puede ser incrementada posteriormente. Sin embargo, debe tenerse precaución y los médicos deberían monitorizar cuidadosamente estos pacientes en virtud de potenciales efectos secundarios (ver posología y forma de administración). **Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Fertilidad:** No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de propiverina en la fertilidad. Los estudios en animales no indican de forma directa o indirecta efectos nocivos en la fertilidad. **Embarazo:** No se dispone de datos sobre el efecto de propiverina en el embarazo. Los estudios en animales han evidenciado toxicidad reproductora. Se recomienda no administrar Mictonorm 30 mg durante el embarazo o en mujeres fértiles que no utilicen anticonceptivos. **Lactancia:** Se desconoce si propiverina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han evidenciado excreción de propiverina o sus metabolitos en la leche materna. No se puede descartar un riesgo en recién nacidos o niños. Se debe decidir si discontinuar la lactancia o discontinuar/abstenerse de administrar Mictonorm 30 mg teniendo en consideración bien el beneficio de la lactancia para el niño frente al beneficio del tratamiento en la mujer. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios sobre el efecto para conducir o utilizar máquinas. Propiverina puede producir somnolencia y visión borrosa. Esto puede limitar la capacidad del paciente para actividades que requieren estar en alerta, como conducir vehículos de motor u otra maquinaria, o producir un riesgo en el ejercicio del trabajo mientras está en tratamiento con este fármaco. Los fármacos tranquilizantes pueden potenciar la somnolencia producida por propiverina. **Reacciones adversas:** Las reacciones adversas se clasifican para cada sistema de órganos afectados en función de su frecuencia, de la manera siguiente: Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas), Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas), Poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 pacientes), Raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 1000 pacientes), Muy raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 10.000 pacientes). No conocidas (no pueden estimarse a partir de los datos disponibles). Todas las reacciones adversas son transitorias y remiten tras una reducción de la dosis o al final del tratamiento en un máximo de 1-4 días. **Trastornos del sistema inmunológico:** Rara: hipersensibilidad. **Trastornos psiquiátricos:** Muy raras: inquietud, confusión. No conocida: alucinaciones. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: cefalea. Poco frecuentes: temblor, mareos, disgeusia. No conocida: alteración en el habla. **Trastornos oculares:** Frecuentes: Trastornos de la acomodación, discapacidad visual. **Trastornos cardíacos:** Rara: taquicardia. Muy raras: palpitaciones. **Trastornos vasculares:** Poco frecuentes: descenso de la presión arterial con somnolencia, enrojecimiento. **Trastornos gastrointestinales:** Muy frecuente: sequedad de boca. Frecuentes: estreñimiento, dolor abdominal, dispepsia. Poco frecuentes: náuseas/vómitos. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** Poco frecuentes: prurito. Rara: erupción. **Trastornos renales y urinarios:** Poco frecuentes: retención urinaria, síntomas en vejiga y uretra. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Frecuente: fatiga. Los enzimas hepáticos deben ser monitorizados durante el tratamiento a largo término, ya que en raras ocasiones pueden producirse alteraciones reversibles en los enzimas hepáticos. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de uso humano: www.notificaram.es. **Sobredosis: Síntomas:** Una sobredosis con el antagonista del receptor muscarínico propiverina puede potencialmente desencadenar efectos anticolinérgicos severos. Pueden producirse alteraciones en el sistema nervioso central y periférico tales como: sequedad de boca severa, bradicardia, que puede inducir taquicardia al cabo de un tiempo, midriasis y alteraciones de la acomodación, retención urinaria, inhibición de la motilidad intestinal, inquietud, confusión, alucinaciones, confabulación, mareos, náuseas, alteraciones del habla, debilidad muscular. **Tratamiento:** En caso de sobredosis por propiverina el paciente debe ser tratado con carbón activado en suspensión con una cantidad elevada de agua. El lavado gástrico sólo debe realizarse con intubación protectora con un tubo engrasado (sequedad de la mucosa) y aplicado en la hora siguiente a la ingestión de propiverina. No se debe inducir el vómito. La diuresis forzada o la hemodiálisis no resulta eficaz para favorecer la eliminación renal. En caso de efectos severos centrales de tipo anticolinérgico tales como alucinaciones o excitación masiva, se debe administrar un tratamiento antídoto con fisostigmina. Convulsiones o excitación masiva: tratamiento con benzodiazepinas. Insuficiencia respiratoria: tratamiento con respiración asistida. Retención urinaria: aplicar cateterización. Midriasis: tratamiento con pilocarpina en gotas oftálmicas y/o mantener al paciente en oscuridad. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Microgránulos: ácido cítrico, povidona, lactosa monohidrato, talco, trietil citrato, estearato de magnesio, ácido metacrílico –metil metacrilato copolímero (1:1), ácido metacrílico –metil metacrilato copolímero (1:2), copolímero de metacrilato de amonio tipo A, copolímero de metacrilato de amonio tipo B. **Cápsula:** gelatina, dióxido de titanio E171, óxido de hierro rojo E172, óxido de hierro amarillo E172. **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 3 años. **Precauciones especiales de conservación:** Conservar en el embalaje original para proteger de la humedad. No conservar a temperatura superior a 25°C. **Naturaleza y contenido del envase:** Blisters de PVC/PVDC con una lámina de aluminio en envases con 7, 14, 20, 28, 30, 49, 50, 56, 60, 84, 98, 100, 112 o 280 cápsulas. Pueden no ser comercializados todos los formatos. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:** LACER, S.A. C/ Sardenya, 350. 08025 Barcelona (España). **FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN:** Marzo 2017. **FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO:** Marzo 2017. **PRESENTACIÓN Y PVP iva:** Mictonorm 30 mg cápsulas de liberación modificada, envase con 28 cápsulas 30,91 €. Medicamento sujeto a prescripción médica. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud con aportación normal. **LOS MEDICAMENTOS DEBEN MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. CONSULTE LA FICHA TÉCNICA COMPLETA ANTES DE PRESCRIBIR.**

Referencias: 1. Sugiyama Y, et al. Int J of Urol 2008;15(1):76–81. 2. McKeage K. Clin Drug Investig 2013;33(1):71-91. 3. Caballero R, Tamargo J. Propiverina. Drugs in Practice. 2017;5:1-24. 4. Jünemann KP, et al. Urol Int 2006 ;77 :334-339. 5. Masumori N, et al. LUTS 2016. Doi: 10.1111/luts.12145. 6. Leng J, et al. BJU int 2017;119(1):148-57. 7. Kalder M, et al. Obstet Gynecol 2014;124(4):794-800. 8. Abrams P, Cardozo L, Wagg A, Wein A, editors. Incontinence. 6th Ed. Tokyo: International Continence Society (ICS) and International Consultation on Urological Disease (ICUD); 2017

LACER, S.A.

SARDENYA, 350
E-08025 BARCELONA
www.lacer.es

Lacer



Obstetricia ^y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Volumen 61

Número 5

Septiembre-Octubre 2018

Págs. 421-534

ISSN: 0304-5013

Sumario

Vol. 61

Septiembre-Octubre

N.º 5

A. Espiau Romera, R. Crespo Esteras, M. Chóliz Ezquerro, M. J. Puente Luján y S. Castán Mateo 498

Virilización en mujer menopáusica: limitaciones de la ecografía ginecológica en la detección de tumores ováricos
M. Cobos Melià, M. Celades Filella, E. Ballestar Mas, M. J. Fantova Cosculluela, P. Carabias Meseguer y E. Genover Llimona..... 502

Revisión de Conjunto

La hidroxycloroquina en obstetricia. Nuevas perspectivas terapéuticas
P. Vallejo Pérez, M. D. Montañez Quero, P. Barbero Casado, O. Patricia Villar Ruiz y A. García Burguillo 508

Guía de Asistencia Práctica

Control prenatal del embarazo normal
Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia 517

Sumario

Fluomizin®

Cloruro de decualinio 10 mg

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Fluomizin 10 mg comprimidos vaginales. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido contiene 10 mg de cloruro de decualinio. Para ver la lista completa de los excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido vaginal. Los comprimidos vaginales son de color blanco o casi blancos, ovalados y biconvexos, con unas dimensiones aproximadas de 19 mm de longitud, 12 mm de ancho y 6,3 mm de grosor.

4. DATOS CLÍNICOS. **4.1. Indicaciones terapéuticas.** Fluomizin está indicado para el tratamiento de la vaginosis bacteriana (ver sección 4.4). Se deben tener en cuenta las recomendaciones oficiales sobre el uso adecuado de los agentes antibacterianos. **4.2. Posología y forma de administración.** **Posología.** Un comprimido vaginal diario durante seis días. Los comprimidos vaginales se insertan profundamente en la vagina por la noche antes de irse a dormir. Esto se puede realizar mejor en posición reclinada con las piernas ligeramente flexionadas. El tratamiento debe interrumpirse durante la menstruación y continuarse posteriormente. Aunque el flujo y la inflamación suelen aliviarse al cabo de 24 a 72 horas, se continuará el tratamiento incluso en caso de no sentir molestias subjetivas (prurito, flujo, olor). Si el tratamiento dura menos de 6 días puede ocurrir una recaída. Fluomizin contiene excipientes que no se disuelven totalmente, de forma que ocasionalmente se pueden encontrar restos del comprimido en la ropa interior. Esto no reviste importancia en relación con la eficacia del tratamiento con Fluomizin. En casos raros de vagina muy seca, es posible que el comprimido vaginal no se disuelva y se expulse en forma intacta. Como consecuencia, el tratamiento no resulta óptimo. Con el fin de prevenir este efecto, se puede humedecer el comprimido vaginal con una gota de agua antes de su inserción en una vagina muy seca. El paciente debe usar una compresa sanitaria o un salvaslip. No se producen alteraciones en el color en la ropa interior. **Mujeres mayores de 55 años.** No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del cloruro de decualinio en mujeres mayores de 55 años. **Población pediátrica.** No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del cloruro de decualinio en menores de 18 años. **Forma de administración.** Vía vaginal. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al (a los) principio(s) activo(s) o a alguno de los excipientes mencionados en la sección 6.1 Ulceración del epitelio vaginal y de la porción vaginal del útero. Las mujeres jóvenes que no han tenido la menstruación y que, por tanto, no han alcanzado la madurez sexual no deben usar Fluomizin. **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Para minimizar la exposición del neonato al cloruro de decualinio, los comprimidos vaginales no deben utilizarse durante las 12 horas anteriores al nacimiento. No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento repetido en pacientes que no han respondido o han sufrido una recaída inmediatamente después del tratamiento inicial con Fluomizin. Si los síntomas persisten al final del tratamiento o en caso de recidiva, los pacientes deben consultar a su médico. La administración de una dosis diaria más elevada o de un tratamiento inicial más prolongado de lo recomendado puede aumentar el riesgo de ulceración vaginal. No se dispone de datos sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento de la vaginosis bacteriana en mujeres menores de 18 años o mayores de 55 años. **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Las sustancias aniónicas, como jabones, detergentes y surfactantes, pueden reducir la actividad antimicrobiana del cloruro de decualinio. Por tanto, no se recomienda el uso intravaginal simultáneo de jabones, espermicidas o lavados vaginales. Fluomizin no debilita la funcionalidad de los preservativos de látex. No se dispone de datos sobre su interacción con preservativos que no sean de látex ni con otros métodos anticonceptivos intravaginales, por lo que no se recomienda su uso concomitante con Fluomizin durante al menos 12 horas después del tratamiento. **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** Los datos limitados de cuatro estudios clínicos en 181 pacientes embarazadas no indicaron ningún efecto adverso sobre la gestación ni sobre el feto o el neonato. No se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción con animales porque la exposición sistémica al cloruro de decualinio que puede esperarse después de la administración vaginal es reducida. Fluomizin sólo debe administrarse durante el embarazo, si es estrictamente necesario. **Lactancia.** La exposición sistémica de la mujer lactante a Fluomizin es reducida. Por tanto, no se esperan efectos nocivos para el neonato o el lactante durante el periodo de lactancia. Fluomizin puede administrarse durante la lactancia si se indica clínicamente. Para minimizar la exposición del neonato al cloruro de decualinio, los comprimidos vaginales no deben utilizarse durante las 12 horas anteriores al nacimiento. **Fertilidad.** No se han realizado estudios en animales sobre los efectos en la fertilidad. **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8. Reacciones adversas.** En ensayos clínicos se han notificado los siguientes efectos adversos que posible o probablemente pueden estar relacionados con el cloruro de decualinio. Dentro de cada intervalo de frecuencia se presentan los efectos adversos en orden decreciente de gravedad. **Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$):** - Infecciones e infestaciones: candidiasis vaginal. - Trastornos del aparato reproductor y de la mama: flujo vaginal, prurito vulvovaginal, sensación de ardor vulvovaginal. **Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$):** - Infecciones e infestaciones: vaginitis bacteriana, infección dérmica fúngica, vulvitis, vulvovaginitis. - Trastornos del sistema nervioso: cefalea. - Trastornos gastrointestinales: náuseas. - Trastornos del aparato reproductor y de la mama: hemorragia vaginal, dolor vaginal. **Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles):** - Infecciones e infestaciones: cistitis. - Trastornos del aparato reproductor y de la mama: ulceración y maceración del epitelio vaginal, sangrado uterino, enrojecimiento, sequedad vaginal. - Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: reacciones alérgicas con síntomas como urticaria, eritema, exantema, inflamación, erupción o prurito, fiebre. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9. Sobredosis.** No se han comunicado casos de sobredosis. No obstante, la administración de una dosis diaria más elevada puede causar ulceraciones vaginales. En caso de sobredosis con efectos adversos, se puede realizar un lavado vaginal. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1. Lista de excipientes:** lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, estearato de magnesio. **6.2. Incompatibilidades.** Fluomizin es incompatible con jabones y otros surfactantes aniónicos. **6.3. Periodo de validez.** 3 años. **6.4. Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5. Naturaleza y contenido del envase.** Blísters de PVC/PE/PVdC/aluminio. Envases de 6 comprimidos vaginales. **6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Gedeon Richter Plc., H-1103 Budapest, Gyömrí út 19-21, Hungría. **REPRESENTANTE LOCAL:** Gedeon Richter Ibérica, S.A., Sabino de Arana, nº 28, 4º 2º. 08028 Barcelona. Tel.: +34 93 203 43 00. **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 75159. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Diciembre 2011. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Abril 2017. **11. REGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento Sujeto a Prescripción Médica. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **12. PRESENTACIÓN, DOSIFICACIÓN, FORMA FARMACÉUTICA Y PRECIO.** Fluomizin 10 mg comprimidos vaginales, 6 comprimidos [CN: 686579.8] – VPPIVA: 10,21 €. La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS): <http://www.aemps.gob.es>



Obstetricia y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Volume 61

No. 5

September-October 2018

Pages. 421-534

ISSN: 0304-5013

Summary

Vol. 61

September-October

No. 5

Editorial

Preterm labor with intact amniotic membranes

J. Santolaya Forgas y J. N. Robinson 421

Original Papers

Absence of the choroid plexus of the fourth ventricle in the first trimester

P. Martínez-Ten, T. Illescas Molina, B. Adiego Burgos, M. Estévez, C. Bermejo y W. Sepulveda 431

Clinical outcomes in elective vitrification of embryos

R. Sellers Gil, J. Ten Morro, M.ª C. Tió Marquina, F. Sellers López, y R. Bernabeu Pérez 438

Grade III and IV perineal tears: risk factors and clinical progress

M. Lacunza Areta, G. Garay Rubio, M. José Fernández Mellado, T. Arriba Olivenza, M. Fraca Padilla y D. Andía Ortiz 444

Study on the conditions of use for Caribán® and other antiemetics in the treatment of nausea and vomiting during pregnancy

R. Usandizaga Elío, E. Meler Barrabés, L. Frías Aldeguer, A. Serrano Olmedo, J. C. Martínez Avila y J. Frías Iniesta 449

Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in Spain

M. Andeyro, Inmaculada Parra, F. Martínez, E. Velasco, J. C. Quílez, I. Canals, I. Cristobal 458

Observational study: Safety of Nife-Par® in the threatened preterm labour

M. Palacio, C. Murillo, C. Rueda, J. Picas, R. Bermejo 465

Cervicovaginal prolactin in second trimester for prediction of preterm labor

M. Rondon-Tapia, E. Reyna-Villasmil, J. Mejía-Montilla, N. Reyna-Villasmil, D. Torres-Cepeda, A. Fernández-Ramírez 471

Clinical Practice

Radiotherapy-induced angiosarcoma of the breast

M. I. Reyes Rodríguez, M. Cazorra Betancor, C. Jiménez Medina, M. Pavcovich Ruíz y J. A. García Hernández 476

Carcinoma Metaplásico de mama fusocelular de alto grado con diferenciación osteoclastica

R. Baltà i Arandes, A. Alegre García, L. Carrillo Guivernau, J. D. Alarcón Company y C. Serra Mas 481

Hernia incisional con eventración de útero grávido

M. R. Valdés Gallardo, Y. Fernández Perea, M. J. Machado Cano y L. Cerrillos González 487

Síndrome del shock séptico por Staphilococo de origen vaginal

M. de Soto Cardenal, L. Fernández-Villarrenaga y B. de Soto Cardenal 491

Tumor anexial de probable origen Wolffiano en mujer joven con antecedente de cáncer de mama

V. R. Alarcón Cárdenas, I. Moslemi Yaldae, V. Sancho de Salas y S. Sanchez Aparicio 495

Successful use of Bakri balloon in a case of second trimester postabortion hemorrhage and prior caesarean section

A. Espiau Romera, R. Crespo Esteras, M. Chóliz Ezquerro, M. J. Puente Luján y S. Castán Mateo 498

RESUMEN



Obstetricia ^y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

Volume 61

No. 5

September-October 2018

Pages. 421-534

ISSN: 0304-5013

Summary

Vol. 61

September-October

No. 5

Virilization in menopausal women: Limitations of gynecologic ultrasound for detection of ovarian tumors
M. Cobos Melià, M. Celades Filella, E. Ballestar Mas, M. J. Fantova Cosculluela, P. Carabias Meseguer y E. Genover Llimona 502

Reviews

Hydroxychloroquine in obstetrics: New outlooks for therapy
P. Vallejo Pérez, M. D. Montañez Quero, P. Barbero Casado, O. Patricia Villar Ruiz y A. García Burguillo 508

Practical Assistance Guide

Control prenatal del embarazo normal
Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia 517

Summary

Innovación en THM: el nuevo pulverizador transdérmico de estradiol

Dra. Laura Baquedano Mainar

Servicio de Ginecología del Hospital Universitario Miguel Servet

INTRODUCCIÓN

Como consecuencia de los cambios hormonales que ocurren en el climaterio y la menopausia, algunas mujeres presentan síntomas que en un 25-30% pueden afectar a su calidad de vida. Los síntomas vasomotores (SVM): sofocos y sudores nocturnos, son los más comunes y los que producen una mayor afectación a la calidad de vida¹. El tratamiento hormonal de la menopausia (THM), que alcanzó gran popularidad entre los médicos y mujeres hace varias décadas, se redujo de forma masiva a partir de 2002, como resultado de la publicación de los resultados del estudio the Women's Health Initiative (WHI), que asoció un incremento de riesgo de cáncer de mama con el uso prolongado de THM². Varios subanálisis posteriores han demostrado que los riesgos se minimizan con una correcta selección de candidatas y que la incidencia de cáncer de mama disminuye en mujeres histerectomizadas tratadas con estrógenos en monoterapia. En 2016 tras 18 años de seguimiento de las pacientes del estudio WHI³ un artículo concluía que la THM se asociaba a menor mortalidad por todas las causas.

Las principales Sociedades Científicas se han posicionado entorno a la THM: las mujeres menores de 60 años, o en los 10 años desde la menopausia, sin contraindicaciones, son las candidatas ideales para el tratamiento de los síntomas climatéricos y riesgo elevado de pérdida ósea, e incluso fractura, con un perfil de beneficios/riesgos favorable^{4,6}.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA

La vía de administración de la THM deberá escogerse teniendo en cuenta la farmacocinética, particularidades clínicas de cada vía y las preferencias de la mujer para asegurar la adherencia.

Por vía oral, el estrógeno se absorbe en la pared intestinal y sufre un primer paso hepático donde se convierte en estrona y otros conjugados con menor actividad estrogénica. A su vez, induce la biosíntesis de SHBG con lo que disminuye la testosterona libre y lipoproteínas, pudiendo afectar al metabolismo lipídico y la hemostasia⁷. Además, también se ha observado que puede incrementar de forma ligera la Proteína C-Reactiva⁸.

El estradiol puede administrarse también por vía transdérmica en forma de parche, gel o más recientemente spray

pulverizador. Los niveles plasmáticos de estradiol parecen ser más estables que con la vía oral⁹ y sin picos ni valles. Al evitar la absorción intestinal y el primer paso hepático, se precisa una menor dosis para conseguir el efecto y tiene mucho menor impacto en la liberación de proteínas hepáticas¹⁰. Comparado con el estradiol por vía oral, el incremento de riesgo de enfermedad tromboembólica (ETE) es menor¹¹ así como de afectación de la vesícula y vías biliares¹². En un metaanálisis el uso de estrógenos transdérmicos no se relacionó con riesgo de ETE¹³, por lo que se perfila como la vía de elección en las mujeres con mayor riesgo de ETE, como puedan ser las pacientes con sobrepeso, fumadoras o con hábitos sedentarios. Además, al no incrementar la síntesis de SHBG, no afecta a los niveles de testosterona libre, lo que habría que tener en cuenta en las mujeres con disminución del deseo sexual¹⁴.

Adicionalmente, en un estudio con una cohorte muy amplia de pacientes histerectomizadas, se observó un mayor papel cardioprotector del estradiol administrado por vía transdérmica que por vía oral¹⁵.

NUEVO PULVERIZADOR TRANSDÉRMICO DE ESTRADIOL

Lenzetto® es un nuevo pulverizador transdérmico que permite dosificar el estradiol de forma cómoda y sencilla; con cada pulverización, se administra una dosis baja de 17β estradiol (1,53mg). Se trata de la última innovación en THM para la administración de estradiol transdérmico.

Eficacia y seguridad

En un ensayo clínico, fase III, randomizado, doble ciego, controlado con placebo, *Buster et al* investigaron la seguridad y la eficacia del pulverizador de estradiol¹⁶. En el estudio, 454 mujeres postmenopáusicas con al menos 8 sofocos moderados-severos fueron randomizadas a recibir 1, 2 ó 3 pulverizaciones de estradiol o placebo. Las dosis de liberación de estradiol en sangre fueron aproximadamente 21 µg/día, 29 µg/día, y 40 µg/día para una, dos y tres dosis respectivamente.

Los tres grupos de tratamiento mostraron una reducción significativa en la severidad y frecuencia de sofocos a las 4 y 12 semanas en comparación con el grupo placebo (p<0,01), alcanzando la significación de forma rápida, a las

2 semanas. En la semana 12, la mayoría de las mujeres (74-85%) en los grupos de tratamiento mostraron al menos una reducción en la frecuencia de los sofocos del 50% en comparación con el 46% del grupo placebo. Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea (5,7%) y mastalgia (2,4%), en general de carácter leve y remisión espontánea. Sólo el 1,3% de las mujeres presentaron reacciones en la zona de aplicación, como prurito o eritema. No hubo ningún caso de ETE o evento cardiovascular entre las mujeres del grupo de tratamiento. Los autores concluyeron que el pulverizador de estradiol es seguro y eficaz en el tratamiento de los SVM de la menopausia.

En un metaanálisis reciente en el que se incluyeron 46 estudios, no se encontraron diferencias en la eficacia entre el parche y el pulverizador transdérmico a dosis equivalentes, presentando éste último menores reacciones cutáneas¹⁷.

Uso clínico

El pulverizador se aplica directamente en la superficie de la piel, siendo lo más recomendado por su comodidad el antebrazo o la cara interna del muslo. El excipiente (etanol), se evapora rápidamente y el fármaco junto con el potenciador (octisalato), se acumulan en el estrato córneo a partir del cual, se produce una absorción lenta y mantenida a la circulación sanguínea.

Con respecto a otras alternativas de utilización transdérmica, el pulverizador es muy bien tolerado, con menor frecuencia de reacciones cutáneas y clínica de prurito que los sistemas adhesivos o parches que se han venido utilizando desde hace años. Además, con el pulverizador la aplicación es invisible y menos pegajosa que el gel¹⁸. Su secado es rápido, de aproximadamente unos 2 minutos, y no deja residuo ni mancha. No es necesario lavarse las manos tras su aplicación y no se transfiere a otras personas¹⁹. Su absorción no se ve afectada por la utilización de protectores solares si éstos se utilizan 1 hora antes de la aplicación del pulverizador, viéndose mínimamente afectada si éstos se usan después de la aplicación.

La posología recomendada es iniciar el tratamiento con una pulverización al día y cada 4 semanas ir ajustando hasta alcanzar un máximo de 3 dosis al día, en función de la intensidad de los síntomas y los condicionantes de cada paciente. Esta dosis máxima, se considera convencional, nunca alta, similar a 50 µg de 17β-estradiol en parche.

CONCLUSIONES

Lenzetto® es una opción atractiva, funcional y cómoda para la administración de estradiol en el tratamiento de los SVM de la menopausia, que combina las ventajas de la vía transdérmica evitando los inconvenientes de otras opciones clásicas, en ocasiones irritantes e incómodas de aplicar.

BIBLIOGRAFÍA

1. *J.E. Blumel, C. Castelo-Branco, L. Binfa, G. Gramegna, X. Tacla, B. Aracena, et al.* Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas*. 2000; 34: 17-23
2. *Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators.* Risks and benefits of estrogen plus progestosterone in healthy post-menopausal women. *JAMA*. 2002;288:321-33
3. *Manson JE, Aragaki AK, Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, et al.* Menopausal Hormone Therapy and Long-term All-Cause and Cause-Specific Mortality: The Women's Health Initiative Randomized Trials. *JAMA*. 2017; 318(10):927-38
4. *Mendoza N, Sánchez-Borrego R, Cancelo MJ, Calvo A, Checa MA, Cortés J, et al.* Spanish Menopause Society, AEEM. Position of the Spanish Menopause Society regarding the management of perimenopause. *Maturitas*. 2013; 74(3):283-90
5. *The NAMS 2017 Hormone Therapy Position Statement Advisory Panel.* The 2017 hormone therapy position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2017 Jul;24(7):728-753
6. *Baber RJ, Panay N, Fenton A; IMS Writing Group.* 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016 Apr;19(2):109-50
7. *Haines C, Yu SL, Hiemeyer F, Schaefer M.* Micro-dose transdermal estradiol for relief of hot flushes in postmenopausal Asian women: a randomized controlled trial. *Climacteric*. 2009; 12:419-26
8. *Kuhl H.* Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric*. 2005; 8(suppl):3-63
9. *Goodman MP.* Are all estrogens created equal? A review of oral vs. transdermal therapy. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012; 21(2):161-9
10. *Post MS, van der Mooren MJ, van Baal WM, Blankenstein MA, Merkus HM, Kroeks MV, et al.* Effects of low-dose oral and transdermal estrogen replacement therapy on hemostatic factors in healthy postmenopausal women: a randomized placebo-controlled study. *Am J Obstet Gynecol*. 2003; 189:1221-7
11. *Mohammed K, Abu Dabrh AM, Benkhadra K, Al Nofal A, Carranza Leon BG, et al.* Oral vs Transdermal Estrogen Therapy and Vascular Events: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(11):4012-20
12. *Liu B.* Is transdermal menopausal hormone therapy a safer option than oral therapy? *CMAJ*. 2013; 185(7):549-550
13. *Canonico M, Plu-Bureau G, Lowe GD, Scarabin PY.* Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism in postmenopausal women: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2008;336:1227-31
14. *Taylor HS, Tal A, Pal L, Li F, Black DM, Brinton EA, et al.* Effects of Oral vs Transdermal Estrogen Therapy on Sexual Function in Early Postmenopause: Ancillary Study of the Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS). *JAMA Intern Med*. 2017 Oct 1;177(10):1471-1479
15. *Løkkegaard E, Andreassen AH, Jacobsen RK, Nielsen LH, Agger C, Lidgaard Ø.* Hormone therapy and risk of myocardial infarction: a national register study. *Eur Heart J*. 2008; 29(21):2660-8
16. *Buster JE, Koltun WD, Pascual ML, Day WW, Peterson C.* Low-dose estradiol spray to treat vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2008 Jun;111(6):1343-51
17. *Kovács G, Zelei T, Vokó Z.* Comparison of efficacy and local tolerability of estradiol metered-dose transdermal spray to estradiol patch in a network meta-analysis. *Climacteric*. 2016 Oct;19(5):488-95
18. *Egras AM, Umland EM.* The role of transdermal estrogen sprays and estradiol topical emulsion in the management of menopause-associated vasomotor symptoms. *Int J Gen Med*. 2010 May 26;3:147-51
19. *Schumacher RJ, Gattermeir DJ, Peterson CA, Wisdom C, Day WW.* The effects of skin-to-skin contact, application site washing, and sunscreen use on the pharmacokinetics of estradiol from a metered-dose transdermal spray. *Menopause*. 2009 Jan-Feb;16(1):177-83





Lenzetto[®]

1,53 mg Estradiol

La innovación
Invisible

Pulverizador transdérmico
para la terapia hormonal de la
menopausia.

*Cómodo, preciso
y de fácil aplicación.*



FICHA TÉCNICA. 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Lenzetto 1,53 mg/dosis, solución para pulverización transdérmica. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada pulverización libera 90 microlitros de solución para pulverización transdérmica que contienen 1,53 mg de estradiol (equivalente a 1,58 mg de estradiol hemihidrato). Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Solución para pulverización transdérmica. La solución es clara, de incolora a amarillo pálido. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) secuencial para los síntomas de la deficiencia de estrógenos en mujeres postmenopáusicas (en mujeres cuando han transcurrido al menos 6 meses desde su última menstruación o menopausia quirúrgica, con o sin útero). La experiencia en el tratamiento de mujeres mayores de 65 años es limitada. **4.2 Posología y forma de administración.** Vía transdérmica. Posología. Lenzetto se administra una vez al día, en monoterapia o como tratamiento secuencial continuado (cuando se combina con un progestágeno). Como dosis inicial se administra una pulverización una vez al día en la piel seca y sana del antebrazo. En base a la respuesta clínica la dosis puede aumentarse a dos pulverizaciones diarias en el antebrazo. El aumento de la dosis debe basarse en el grado de los síntomas de la menopausia de la mujer y debe hacerse sólo después de al menos 4 semanas de tratamiento continuado con Lenzetto. La dosis máxima diaria es de 3 pulverizaciones diarias (4,59 mg / día) en el antebrazo. El aumento de la dosis se debe discutir con el médico. Para las pacientes que tienen dificultades para aplicar la dosis prescrita en áreas distintas del mismo antebrazo que no se solapen, Lenzetto también puede aplicarse en lugares del brazo alternativos, o en lugares de la parte interna del muslo. Para el inicio y continuación del tratamiento de los síntomas postmenopausia, se debe utilizar la menor dosis efectiva durante el menor tiempo posible (ver también la sección 4.4). Cuando el grado de los síntomas de la menopausia de la mujer no se reduce después de un aumento de la dosis, la paciente debe volver a la dosis anterior. Las pacientes deben ser reevaluadas periódicamente según resulte apropiado clínicamente (p.ej. intervalos de 3 meses a 6 meses) para determinar si aún es necesario el tratamiento (ver sección 4.4). Cuando se prescriben estrógenos a una mujer postmenopáusica con útero, se debe iniciar también el tratamiento con un progestágeno aprobado para ser adicionado al tratamiento con estrógenos, para reducir el riesgo de cáncer endometrial. Solamente deben administrarse progestágenos autorizados para el uso adicional al tratamiento con estrógenos. *En mujeres con útero.* En mujeres con el útero intacto, se debe combinar el producto con un progestágeno aprobado para su adición al tratamiento con estrógenos en un esquema de dosificación secuencial continuado: el estrógeno se dosifica de forma continua. El progestágeno se añade durante al menos de 12 a 14 días de cada ciclo de 28 días, de forma secuencial. Se debe dar consejo sobre como iniciar el tratamiento a las pacientes que no han recibido tratamiento previamente y a las pacientes que cambian de otras THS (cíclicas, secuenciales o combinadas continuas). En el periodo en el cual se combina el estrógeno con el progestágeno, puede tener lugar un sangrado por privación. Se debe comenzar un nuevo ciclo de tratamiento de 28 días sin descanso. *En mujeres sin útero.* A menos que haya un diagnóstico previo de endometriosis, no se recomienda añadir progestágeno a mujeres sin útero. Si se olvida una dosis, la paciente debe omitir la dosis olvidada y aplicar la siguiente dosis a la hora habitual. Olvidar una dosis puede aumentar la probabilidad de sangrado intermenstrual y manchado. Forma de administración. Se debe mantener el envase en posición vertical para la pulverización. Antes de utilizar por primera vez un nuevo aplicador, se debe preparar la bomba pulverizando tres veces dentro de la tapa. La dosis diaria es una pulverización en la cara interna del antebrazo. Si se prescriben dos o tres pulverizaciones como la dosis diaria, debe aplicarse a áreas de 20 cm² adyacentes que no se solapen (una al lado de la otra) de la cara interior del brazo entre el codo y la muñeca, que se ha de dejar secar durante aproximadamente 2 minutos. Las mujeres deben cubrirse la zona de aplicación con ropa si otra persona puede entrar en contacto con el área de la piel después de que la pulverización se seque. El lugar de aplicación no se debe lavar durante 60 minutos. No permita que otra persona toque el lugar de aplicación durante 60 minutos desde la aplicación. No permita que los niños entren en contacto con la zona del brazo donde se ha pulverizado Lenzetto. Si un niño entra en contacto con la parte del brazo donde se ha pulverizado Lenzetto, lave la piel del niño con jabón y agua lo antes posible. No permita que las mascotas laman o toquen el brazo donde se ha pulverizado Lenzetto. Las mascotas pequeñas pueden ser especialmente sensibles al estrógeno de Lenzetto. Contacte con el veterinario si su mascota presenta un aumento mamario o del pezón y/o hinchazón vulvar, o cualquier otro signo de enfermedad. Los estudios sugieren que, en comparación con la aplicación en la superficie interna del antebrazo, la absorción de estradiol es similar cuando se aplica Lenzetto a la piel del muslo pero es menor cuando se aplica en la piel del abdomen. *Temperatura elevada de la piel.* Se han estudiados los efectos del aumento de la temperatura ambiente y Lenzetto y no se han observado diferencias clínicamente relevantes en el grado de absorción de Lenzetto. Sin embargo, Lenzetto debe utilizarse con precaución en condiciones de temperaturas extremas, tales como tomar el sol o sauna. *Aplicación de protector solar.* Cuando se aplica protector solar alrededor de una hora después de Lenzetto, la absorción de estradiol puede disminuirse en un 10%. Si las mujeres usan protector solar 1 hora después del uso de Lenzetto, se puede reducir la cantidad de Lenzetto absorbida por su piel. *Mujeres con sobrepeso y obesas.* Hay algunos datos limitados de que la velocidad y grado de absorción de Lenzetto pueden reducirse en mujeres con sobrepeso y obesas. Durante el tratamiento, puede requerirse un ajuste de la dosis de Lenzetto. La modificación de la dosis debe discutirse con el médico. *Población pediátrica.* No existe una recomendación de uso específica para Lenzetto en la población pediátrica. **4.3 Contraindicaciones.** -Cáncer de mama conocido, pasado o sospecha del mismo. -Tumores malignos dependientes de estrógeno conocidos o sospechosos (p.ej. cáncer endometrial). -Sangrado genital no diagnosticado. -Hiperplasia endometrial no tratada. -Tromboembolismo venoso previo o actual (trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar). -Enfermedad trombofílica conocida (p.ej. deficiencia de proteína C, proteína S o antitrombina, ver sección 4.4). -Enfermedad tromboembólica arterial activa o reciente (p.ej. angina, infarto de miocardio). -Enfermedad hepática aguda, o antecedentes de enfermedad hepática siempre que las pruebas de función hepática no hayan vuelto a la normalidad. -Porfiria. -Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Para el tratamiento de los síntomas postmenopáusicos, la THS solo debe iniciarse para los síntomas que afectan negativamente a la calidad de vida. En todos los casos, se debe realizar una valoración cuidadosa de los riesgos y beneficios al menos anualmente y solamente debe mantenerse la THS siempre que los beneficios superen los riesgos. La evidencia con respecto a los riesgos asociados con la THS en el tratamiento de la menopausia prematura es limitada. Debido al bajo nivel de riesgo absoluto en las mujeres jóvenes, sin embargo, el balance de beneficios y riesgos para estas mujeres puede ser más favorable que en mujeres más mayores. *Examen médico y seguimiento.* Antes de comenzar o reinstaurar la THS, se debe realizar un historial médico completo personal y familiar. La exploración física (incluyendo pelvis y mamas) debe guiarse por esto y por las contraindicaciones y advertencias de uso. Durante el tratamiento, se recomiendan controles periódicos de una frecuencia y naturaleza adaptadas a cada mujer. Se debe advertir a las mujeres que deben notificar a su médico o enfermero cambios en sus mamas (ver “cáncer de mama” más abajo). Las exploraciones, incluyendo herramientas de imagen apropiadas p.ej. mamografía, se deben llevar a cabo de acuerdo con las prácticas de exploración actualmente aceptadas, adaptándolas a las necesidades clínicas individuales. *Situaciones que necesitan supervisión.* Si alguna de las siguientes condiciones está presente, han tenido lugar anteriormente, y/o se han agravado durante el embarazo o tratamiento hormonal previo, se debe supervisar estrechamente a la paciente. Debe tenerse en cuenta que estas condiciones pueden recurrir o agravarse durante el tratamiento con Lenzetto, en particular: -Leiomioma (fibroides uterinos) o endometriosis. -Factores de riesgo de enfermedad tromboembólica (ver abajo). -Factores de riesgo de tumores dependientes de estrógenos p.ej. cáncer de mama hereditario de primer grado. - Hipertensión. - Trastornos hepáticos (p.ej. adenoma hepático). -Diabetes mellitus con o sin afectación vascular. - Colelitiasis. - Migraña o dolor de cabeza (intenso). - Lupus eritematoso sistémico. -Antecedentes de hiperplasia endometrial (ver abajo). -Epilepsia. - Asma. - Otosclerosis. *Razones para la retirada inmediata del tratamiento.* Se debe interrumpir el tratamiento en caso de que se descubra una contraindicación y también en las siguientes situaciones: -Ictericia o deterioro de la función hepática. Aumento significativo de la presión sanguínea. -Aparición de nuevo dolor de cabeza de tipo migrañoso. -Embarazo. *Hiperplasia endometrial y carcinoma.* En mujeres con un útero intacto se aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma cuando se administran estrógenos solos durante periodos prolongados. El incremento del riesgo de cancer endometrial reportado entre usuarias de estrógeno solo, varía de 2 a 12 veces mayor en comparación con las no usuarias, dependiendo de la duración del tratamiento y de la dosis del estrógeno (ver sección 4.8). Tras la suspensión del tratamiento, el riesgo puede mantenerse elevado durante al menos 10 años. La adición de un progestágeno cíclicamente durante al menos 12 días por mes/ciclo de 28 días o la terapia continua de estrógeno-progestágeno combinados en mujeres no histerectomizadas evita el exceso de riesgo asociado a la THS solamente con estrógeno. Para Lenzetto, no se ha demostrado la seguridad endometrial de añadir progestágeno. Puede aparecer sangrado intermenstrual y manchado durante los primeros meses de tratamiento. Si el sangrado intermenstrual y el manchado aparecen después de un tiempo en tratamiento, o continúa después de que se haya suspendido el tratamiento, se deben investigar las razones,

lo cual puede incluir biopsia endometrial para descartar cáncer endometrial. La estimulación estrogénica sin oposición puede dar lugar a transformación premaligna o maligna en el foco residual de endometriosis. Por ello, la adición de progestágeno a la terapia de sustitución estrogénica debe ser considerada en mujeres que han sido sometidas a histerectomía debido a endometriosis, si se sabe que tienen endometriosis residual. *Cáncer de mama.* La evidencia global sugiere un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman la combinación de estrógeno-progestágeno y posiblemente también en THS solamente con estrógeno, esto depende de la duración de la THS. *Terapia con estrógeno-progestágeno combinado.* -El ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio Women's Health Initiative (WHI)), y los estudios epidemiológicos son consistentes en el hallazgo de un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que toman THS combinada de estrógeno-progestágeno que se hace evidente después de alrededor de 3 años (ver sección 4.8). *Terapia solamente con estrógeno.* - El ensayo WHI no encontró ningún aumento del riesgo de cáncer de mama en mujeres histerectomizadas que utilizan THS solamente con estrógeno. Estudios observacionales han notificado principalmente un pequeño aumento del riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado que es sustancialmente menor que el encontrado en usuarias de estrógeno combinado con progestágeno (ver sección 4.8). El exceso de riesgo se vuelve aparente en los primeros años de uso pero vuelve a los valores basales en pocos años (como máximo cinco) después de suspender el tratamiento. La THS, especialmente el tratamiento combinado con estrógeno-progestágeno, aumenta la densidad de las imágenes mamográficas lo cual puede afectar negativamente a la detección radiológica de cáncer de mama. *Cáncer de ovario.* El cáncer de ovario es mucho más raro que el cáncer de mama. Las evidencias epidemiológicas de un gran meta-análisis sugieren un riesgo ligeramente mayor en mujeres en tratamiento de THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos, que se hace evidente a los 5 años de administración y disminuye con el tiempo después de interrumpir el tratamiento. Algunos otros estudios incluido el ensayo WHI, sugieren que el uso de THS combinada puede asociarse a un riesgo similar, o ligeramente inferior (ver sección 4.8). *Tromboembolismo venoso.* -La THS esta asociada con un riesgo de 1,3-3 veces superior de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV), es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La ocurrencia de este tipo de eventos es más probable en el primer año de THS que más tarde (ver sección 4.8). -Las pacientes con estados trombofílicos conocidos tienen un mayor riesgo de TEV y la THS puede aumentar este riesgo. La THS está por ello contraindicada en estas pacientes (ver sección 4.3). -Los factores de riesgo de TEV generalmente reconocidos incluyen uso de estrógenos, edad avanzada, cirugía mayor, inmovilización prolongada, obesidad (IMC > 30 kg/m²), embarazo/ periodo postparto, lupus eritematoso sistémico (LES) y cáncer. No hay consenso sobre el posible papel de las venas varicosas en el TEV. Al igual que en todos los pacientes postoperados, es necesario considerar medidas profilácticas para prevenir el TEV tras una cirugía. Si se necesita inmovilización prolongada tras una cirugía programable, se recomienda suspender temporalmente la THS de 4 a 6 semanas antes de la misma. No se debe comenzar de nuevo el tratamiento hasta que la mujer esté completamente movilizada. -En mujeres sin antecedentes personales de TEV pero con un familiar de primer grado con antecedentes de trombosis a edad temprana, puede ofrecérsele realización de cribado para la detección, después de un cuidadoso asesoramiento en relación a sus limitaciones del cribado (solo una proporción de defectos trombofílicos son identificados mediante cribado). Si se identifica un defecto trombofílico relacionado con trombosis en miembros de la familia o si el defecto es "grave" (p.ej. deficiencias de antitrombina, proteína S o proteína C o una combinación de defectos) no se debe utilizar Lenzetto. -Las mujeres ya con tratamiento anticoagulante crónico requieren considerar cuidadosamente los beneficios-riesgo de la THS. -Si se desarrolla TEV después de haber comenzado el tratamiento, se debe suspender el tratamiento. Se debe informar a las pacientes de que se pongan en contacto con su médico inmediatamente cuando sospechen de un posible síntoma tromboembólico (p.ej. hinchazón dolorosa de una pierna, dolor repentino en el pecho, disnea). *Enfermedad de las arterias coronarias (EAC).* No hay evidencia a partir de ensayos aleatorizados controlados de la protección contra el infarto de miocardio en mujeres con o sin EAC existente que reciben estrógenos-progestágenos combinados o THS solamente con estrógeno. *Terapia con estrógeno-progestágeno combinado.* El riesgo relativo de EAC durante el uso de THS con estrógeno-progestágeno combinado está ligeramente aumentado. Ya que el riesgo absoluto basal de EAC es fuertemente dependiente de la edad, el número de casos extra de EAC debido al uso de estrógeno y progestágeno es muy bajo en mujeres sanas cercanas a la menopausia, pero aumentará a una edad más avanzada. *Solamente con estrógeno.* Datos aleatorizados controlados no encontraron un mayor riesgo de EAC en mujeres histerectomizadas que utilizan terapia solamente con estrógeno. *Accidente cerebrovascular isquémico.* La terapia estrógeno-progestágeno combinado y la de estrógeno solo se asocian con un aumento del riesgo de accidente cerebrovascular isquémico de hasta 1,5 veces. El riesgo relativo no cambia con la edad o tiempo desde la menopausia. Sin embargo, ya que el riesgo basal de accidente cerebrovascular es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo total de accidente cerebrovascular en mujeres que utilizan THS aumentará con la edad (ver sección 4.8). *Anomalías visuales.* Se ha notificado trombosis vascular de la retina en mujeres que reciben estrógenos. Se debe suspender la medicación inmediatamente a la espera de una exploración si hay pérdida de visión repentina parcial o total, o un comienzo repentino de proptosis, diplopia, o migraña. Si la exploración revela un papiledema o lesiones vasculares de la retina, se debe suspender permanentemente los estrógenos. *Otras condiciones.* Los estrógenos pueden causar retención de fluidos, y por ello se debe observar cuidadosamente a los pacientes con disfunción cardíaca o renal. Las mujeres con hipertrigliceridemia previa deben ser seguidas de cerca durante la sustitución de estrógenos o terapia hormonal sustitutiva, ya que se han notificado casos raros de aumentos importantes de triglicéridos plasmáticos que conducen a pancreatitis cuando se inicia terapia con estrógenos, en estas condiciones. Los estrógenos aumentan la globulina fijadora de tiroxina (GFT) lo que conduce a un aumento de la hormona tiroidea circulante total, medida por el yodo unido a proteínas (YUP), los niveles de T4 (por columna o por radio-inmunoensayo) o los niveles de T3 (por radio-inmunoensayo). La absorción de resina T3 está disminuida, lo que refleja el aumento de GFT. Las concentraciones de T4 libre y T3 libre permanecen inalteradas. Otras proteínas de unión pueden verse elevadas en el suero, p.ej. globulina fijadora de corticoides (GFC), globulina fijadora de hormonas sexuales (GFHS) lo que conduce a un aumento de los corticoides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente. Las concentraciones de hormona libre o biológicamente activa no se modifican. Se pueden elevar otras proteínas plasmáticas (sustrato angiotensinógeno/renina, alfa-I-antitripsina, ceruloplasmina). El uso de THS no mejora la función cognitiva. Existe alguna evidencia de un riesgo aumentado de demencia probable en mujeres que empiezan a utilizar THS combinada continua o solamente con estrógeno después de la edad de 65 años. *Los productos a base de alcohol son inflamables.* Evite el fuego, llamas o fumar hasta que la pulverización se haya secado. *Aplicación de protector solar.* Cuando se aplica protector solar alrededor de una hora después de Lenzetto, la absorción de estradiol puede verse disminuida en un 10%. Cuando se aplica protector solar alrededor de una hora antes de Lenzetto, no se observó ningún efecto sobre la absorción (ver sección 5.2). *Temperatura elevada de la piel.* Se han estudiados los efectos del aumento de la temperatura ambiente y se observó una diferencia del 10% aproximadamente en la absorción de Lenzetto. No se espera que este efecto sea clínicamente relevante para la administración diaria de Lenzetto (ver sección 5.2). Sin embargo, Lenzetto debe utilizarse con precaución en condiciones de temperaturas extremas, tales como tomar el sol o sauna. *Población pediátrica.* En informes postcomercialización se ha notificado desarrollo de las mamas y masas mamarias en mujeres pre-puberales, pubertad precoz, ginecomastia y masas mamarias en varones pre-puberales tras la exposición secundaria involuntaria a Lenzetto. En la mayoría de los casos, la situación se resuelve con la eliminación de la exposición a Lenzetto. Se debe comunicar al médico la posibilidad de exposición secundaria involuntaria a Lenzetto. El médico debe indetificar la causa del desarrollo sexual anormal en el niño. Si se determina que el desarrollo inesperado o cambios de las mamas son el resultado de la exposición involuntaria a Lenzetto, el médico debe dar consejo a la mujer sobre el uso apropiado y manejo de Lenzetto, cuando haya niños alrededor. La mujer debe cubrirse la zona de aplicación de Lenzetto con ropa si otra persona (especialmente niños) puede entrar en contacto con el lugar de aplicación. Si no se cumplen las condiciones para un uso seguro se debe considerar suspender Lenzetto. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** El metabolismo de los estrógenos puede verse incrementado con el uso concomitante de sustancias conocidas que inducen enzimas metabolizantes de medicamentos, específicamente enzimas citocromo P450, tales como anticonvulsivantes (p.ej. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina) y anti-infecciosos (p.ej. rimfampicina, nevirapina, efavirenz). Ritonavir y nelfinavir, aunque son conocidos como inhibidores fuertes, en contraste muestran propiedades inductoras cuando se utilizan de manera concomitante con hormonas esteroideas. Los preparados herbales (tradicionales) que contienen Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) pueden inducir el metabolismo de estrógenos (y progestágenos). En la administración transdérmica, se evita el efecto de primer paso del hígado, y por ello, la THS con estrógenos (y progestágenos) aplicada transdérmicamente puede verse menos afectada por inductores de enzimas que las hormonas orales. Clínicamente, el aumento del metabolismo de estrógenos y progestágenos puede llevar a un efecto disminuido y cambios en el perfil de sangrado uterino. No se han llevado a cabo estudios de interacción para Lenzetto. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.**

Embarazo. Lenzetto no está indicado durante el embarazo. Si se queda embarazada durante el tratamiento con Lenzetto, se debe suspender el tratamiento inmediatamente. Los resultados de la mayoría de estudios epidemiológicos relevantes realizados hasta la fecha para la exposición fetal inadvertida a estrógenos no indican efectos teratogénicos o fetotóxicos. **Lactancia.** Lenzetto no está indicado durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** No se han llevado a cabo estudios sobre los efectos de Lenzetto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. **4.8 Reacciones adversas.** En un ensayo de 12 semanas, aleatorizado y controlado con placebo de Lenzetto en 454 mujeres, el 80-90% de las mujeres que fueron aleatorizadas al principio activo recibieron al menos 70 días de terapia y el 75-85% de las mujeres que fueron aleatorizadas al placebo recibieron al menos 70 días de terapia. Los efectos adversos más frecuentes fueron sensibilidad mamaria y dolor que fue notificado por 26 pacientes (5,7%) y dolor de cabeza que fue notificado por 11 pacientes (2,4%) que recibían Lenzetto. Metrorragia y náuseas, también conocidos efectos adversos asociados a la terapia con estrógenos, fueron notificados por 8 (1,8%) y 5 (1,1%) pacientes, respectivamente. La incidencia de estos efectos adversos no demostró una relación dosis-respuesta clara. Los efectos adversos notificados a lo largo del ensayo con una frecuencia inferior al 10% se muestran en la Tabla 1. Los efectos adversos se listan mediante la clasificación de órganos y frecuencias de acuerdo con MedDRA: frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$). **Efectos adversos notificados. Frecuentes ($> 1/100$ a $< 1/10$).** *Trastornos del sistema nervioso:* Dolor de cabeza. *Trastornos gastrointestinales:* Dolor abdominal, náuseas. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Erupción, prurito. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* Sangrado uterino/vaginal incluyendo manchado, metrorragia. *Exploraciones complementarias:* Peso aumentado, peso disminuido. **Poco frecuentes. ($> 1/1.000$ a $< 1/100$).** *Trastornos del sistema inmune:* Reacción de hipersensibilidad. *Trastornos psiquiátricos:* Estado de ánimo deprimido, insomnio. *Trastornos del sistema nervioso:* Mareo. *Trastornos del oído y del laberinto:* Vértigo. *Trastornos oculares:* Alteraciones visuales. *Trastornos cardíacos:* Palpitaciones. *Trastornos vasculares:* Hipertensión. *Trastornos gastrointestinales:* Diarrea, dispepsia. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Eritema nudoso, urticaria, irritación de la piel. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Mialgia. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* Dolor de mama, sensibilidad mamaria, cambio de color de la mama, secreción mamaria, polipo cervical, hiperplasia endometrial, quiste ovárico. *Infecciones e infestaciones:* Infección vaginal. *Exploraciones complementarias:* Glutamyltransferasa gamma elevada, aumento del colesterol sanguíneo. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* Edema, dolor axilar. **Raras ($> 1/10.000$ a $< 1/1.000$).** *Trastornos psiquiátricos:* Ansiedad, libido disminuida, libido aumentada. *Trastornos del sistema nervioso:* Migraña. *Trastornos oculares:* Intolerancia a las lentes de contacto. *Trastornos gastrointestinales:* Flatulencia, vómitos. *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Hirsutismo, acné. *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* Espasmos musculares. *Trastornos del aparato reproductor y de la mama:* Dismenorrea, síndrome tipo premenstrual, aumento de tamaño de la mama. *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:* Fatiga. Adicionalmente se ha notificado el siguiente efecto adverso de la vigilancia post-comercialización: *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* Alopecia, cloasma, cambio de color de la piel. **Riesgo de cáncer de mama.** -Se ha notificado un aumento de hasta 2 veces del riesgo de tener cáncer de mama diagnosticado en mujeres que toman tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno durante más de 5 años. -Cualquier aumento del riesgo en usuarias de tratamiento solamente con estrógeno es sustancialmente menor que el observado en usuarias del tratamiento combinado de estrógeno-progestágeno. -El nivel de riesgo depende de la duración del uso (ver sección 4.4). -Se presentan los resultados del mayor ensayo aleatorizado controlado con placebo (estudio WHI) y el mayor estudio epidemiológico (MWS).

Estudio Million Women - Riesgo adicional estimado de cancer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Casos adicionales por cada 1000 no usuarias de THS durante un periodo de 5 años ¹	Razón de riesgo y 95% IC [#]	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS durante 5 años (95% IC)
THS solamente estrógeno			
50-65	9-12	1,2	1-2 (0-3)
estrógeno-progestágeno combinado			
50-65	9-12	1,7	6 (5-7)

¹Tomado de las tasas de incidencia basal en países desarrollados
[#] Razón de riesgo total. La razón de riesgo no es constante pero aumentará con el aumento de la duración de uso.
Nota: Dado que la incidencia basal de cáncer de mama difiere según el país de la UE, el número de casos adicionales de cáncer de mama también cambiará proporcionalmente.

Estudios US WHI - Riesgo adicional de cancer de mama después de 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Razón de riesgo y 95% IC	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS durante 5 años (95% IC)
EEC solamente estrógeno			
50-79	21	0,8 (0,7-1,0)	-4 (-6-0) ²
EEC+MPA estrógeno y progestágeno³			
50-79	14	1,2 (1,0-1,5)	+4 (0-9)

²Estudio WHI en mujeres sin útero, que no mostraron un aumento del riesgo de cáncer de mama.
³Cuando el análisis se restringió a las mujeres que no habían usado THS antes del estudio no hubo aumento del riesgo aparente durante los primeros 5 años de tratamiento: después de 5 años el riesgo era mayor que en las no usuarias.
EEC – Estrógeno equino conjugado
MAP – Acetato de medroxiprogesterona

Riesgo de cáncer endometrial. Mujeres postmenopáusicas con útero. El riesgo de cáncer endometrial es de aproximadamente 5 de cada 1.000 mujeres con útero que no usan THS. En mujeres con útero, no está recomendado el uso de THS solamente estrógeno ya que esto aumenta el riesgo de cáncer endometrial (ver sección 4.4). Dependiendo de la duración del uso de estrógenos solos y de la dosis del estrógeno, el aumento del riesgo de cáncer endometrial en estudios epidemiológicos varió de entre 5 y 55 casos adicionales diagnosticados en cada 1.000 mujeres entre las edades de 50 y 65. Añadir un progestágeno a la terapia solamente estrógeno durante al menos 12 días por ciclo puede evitar este aumento del riesgo. En el estudio Million Women el uso de THS combinada durante 5 años (secuencial o continua) no aumentó el riesgo de cáncer endometrial (RR de 1,0 (0,8-1,2)). **Cáncer de ovario.** El uso de THS con estrógenos solos o con combinación de estrógenos-progestágenos se ha asociado a un del riesgo ligeramente superior de aparición de cáncer de ovario (ver sección 4.4). Un meta-análisis de 52 estudios epidemiológicos indicó mayor riesgo de aparición de cáncer de ovario

en mujeres en tratamiento con THS en comparación con mujeres que nunca habían sido tratadas con THS (RR 1,43, IC 95% 1,31-1,56). En mujeres de edades comprendidas entre 50 y 54 años en tratamiento con THS durante 5 años, se produjo 1 caso adicional por 2.000 pacientes. En mujeres de 50 a 54 años no tratadas con THS, se observaron alrededor de 2 casos de cáncer de ovario por cada 2.000 mujeres en un período de 5 años. **Riesgo de tromboembolismo venoso.** La THS esta asociada con un riesgo relativo de desarrollar tromboembolismo venoso (TEV) 1,3-3 veces mayor, es decir, trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar. La ocurrencia de un evento de este tipo es más probable durante el primer año de uso de TH (ver sección 4.4). Se presentan los resultados del estudio WHI:

Estudio WHI - Riesgo adicional de TEV durante 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1.000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Razón de riesgo y 95 % IC	Casos adicionales por cada 1.000 usuarias de THS
Estrógeno oral solo³			
50-79	7	1,2 (0,6-2,4)	1 (-3-10)
Estrógeno-progestágeno oral combinado			
50-59	4	2,3 (1,2-4,3)	5 (1-13)

³Estudio en mujeres sin útero

Riesgo de enfermedad de las arterias coronarias. El riesgo de enfermedad de las arterias coronarias está ligeramente aumentado en usuarias mayores de 60 años de THS combinada con estrógenos-progestágenos (ver sección 4.4). **Riesgo de accidente cerebrovascular isquémico.** -El uso de terapia solamente estrógeno y de estrógeno-progestágeno combinado está asociado con un aumento de hasta 1,5 veces del riesgo relativo de accidente cerebrovascular isquémico. No está aumentado el riesgo de accidente cerebrovascular hemorrágico durante el uso de THS. -El riesgo relativo no es dependiente de la edad o la duración del uso, pero ya que el riesgo basal es fuertemente dependiente de la edad, el riesgo global de accidente cerebrovascular en mujeres que usan THS aumentará con la edad (ver sección 4.4).

Estudios combinados WHI- Riesgo adicional de accidente cerebrovascular isquémico⁴ durante 5 años de uso

Rango de edad (años)	Incidencia por cada 1000 mujeres en el brazo de placebo durante 5 años	Razón de riesgo y 95% IC	Casos adicionales por cada 1000 usuarias de THS durante 5 años
50-59	8	1,3 (1,1-1,6)	3 (1-5)

⁴No se hizo diferenciación entre accidente cerebrovascular isquémico y hemorrágico

También se han notificado las siguientes reacciones adversas con la terapia de estrógeno y/o progestágeno: angioedema, reacciones anafilactoideas/anafilácticas, intolerancia a la glucosa, depresión mental, alteración del estado de ánimo, irritabilidad, exacerbación de la corea, exacerbación de la epilepsia, demencia (ver sección 4.4), exacerbación del asma, ictericia colestática, aumento de la incidencia de enfermedad de la vesícula biliar, pancreatitis, aumento de tamaño de hemangiomas hepáticos, cloasma o melasma, que puede persistir cuando el tratamiento se suspende; eritema multiforme, erupción hemorrágica, alopecia, artralgias, galactorrea, cambio fibroquístico de mama, aumento del tamaño del leiomioma uterino, cambio en la cantidad de la secreción cervical, cambios en el ectropion cervical, candidiasis vaginal, hipocalcemia (condición preexistente).

Notificación de sospechas de reacciones adversas. Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis. No se han notificado efectos tras la ingestión aguda de grandes dosis de productos conteniendo estrógenos. La sobredosificación de estrógenos puede provocar náuseas y vómitos, sensibilidad mamaria, mareo, dolor abdominal, adormecimiento, fatiga, y retirada del sangrado en mujeres. El tratamiento de la sobredosis consiste en la interrupción de Lenzetto junto con la instauración de tratamiento sintomático apropiado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. Ver ficha técnica completa. **6. DATOS FARMACÉUTICOS.** **6.1 Lista de excipientes.** Octisalato. Etanol 96%. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Periodo de validez.** 3 años. Utilizar dentro de los 56 días desde el primer uso. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No refrigerar o congelar. No conservar a temperatura superior a 25 °C. Contiene etanol, el cual es inflamable. Conservar alejado de calentadores o llamas expuestas y otras fuentes de ignición. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** La solución es acondicionada en un vial de vidrio equipado con una bomba dosificadora. La unidad está encerrada en una carcasa de plástico con una abertura de campana cónica que controla la distancia, ángulo y área de aplicación de la pulverización. Un envase contiene 8,1 ml de solución para pulverización transdérmica y está diseñado para proporcionar 56 pulverizaciones después del cebado. Tamaño de los envases: Un envase de plástico de 8,1 ml (56 pulverizaciones) Tres envases de plástico 3 x 8,1 ml (3 x 56 pulverizaciones). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ya que quedará un residuo del medicamento en los envases usados, estos no deben ser eliminados con la basura doméstica. Los envases vacíos deben ser devueltos a la farmacia para su destrucción. Este medicamento puede suponer un riesgo para el medio ambiente (ver sección 5.3). La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** Gedeon Richter Plc. Gyömrői út 19-21, 1103 - Budapest, Hungría. **REPRESENTANTE LOCAL.** Gedeon Richter Ibérica S.A.U., Sabino de Arana nº 28, 4º 2ª, 08028 - Barcelona. Tel.: +34 93 203 43 00. **NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80608 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Mayo 2016. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Mayo 2016. **11. RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Medicamento Sujeto a Prescripción Médica. Tratamiento de Larga Duración. Financiado por el Sistema Nacional de Salud. **12. PRESENTACIÓN, DOSIFICACIÓN Y FORMA FARMACÉUTICA.** Lenzetto, 1,53 mg/dosis, solución para pulverización transdérmica, 1 envase de 8,1 ml [CN: 711046.0] **13. PRECIO/CONDICIONES PRESTACIÓN FARMACÉUTICA SNS.** PVP_{IVA}: 10,77 €. Aportación reducida. La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es>



Artículo Especial

Parto prematuro sin rotura de membranas

INTRODUCCIÓN

Se necesita mayor evidencia científica para guiar las intervenciones clínicas encaminadas a la reducción del porcentaje de morbilidad y mortalidad, los riesgos maternos y los gastos a los programas de salud ligados al inicio del trabajo de parto en el periodo gestacional pre-término (antes de las 37 semanas de gestación). Las intervenciones actuales basadas en síntomas y signos clínicos junto a la edad gestacional no cuentan con otros factores como la etiología, fisiopatología, cronicidad o interacciones genético-ambientales que afectan la susceptibilidad y las respuestas a las alternativas terapéuticas. Sabemos que los recién nacidos prematuros también pueden ser pequeños para la edad gestacional o nacer sépticos indicando que existen variantes genéticas, factores ambientales y anomalías en la placentación que en algunos casos preceden los síntomas y signos clínicos del parto prematuro (1,2). A pesar de esto, los tratamientos personalizados no son recomendables porque los métodos actuales para discernir la causa etiológica y estadio fisiopatológico requieren el análisis de muestras obtenidas bajo guía ecográfica con riesgo de complicaciones añadidas.

El proceso del parir es un asunto clínico importante si consideramos que nacen unos 140 millones bebés todos los años. Google, agosto 2018. Conceptualmente el proceso de parir se divide en tres fases: (I) la preparación del útero para el trabajo de parto, (II) la activación clínica del trabajo de parto con salida del feto y placenta, (III) la restauración del estado pre-gestacional. A nivel mundial se estima que aproximadamente un 90% de las pacientes paren después de las 37 semanas de embarazo (a término) calculado desde el primer día de la última regla normal. La fase de activación del trabajo de parto consta de tres estadios clínicos: El estadio-1 comienza con el reconocimiento de contracciones uterinas intensas y regulares junto a una dilatación con borramiento del cuello uterino progresivo y termina con la dilatación completa; el estadio-2 va desde la dilatación cervical completa hasta la salida del feto; el estadio-3 es el intervalo entre la salida del feto y la placenta (3).

Revisión concisa de la activación del trabajo del parto

En los mamíferos existen datos que indican que la activación del trabajo de parto a término se debe al estiramiento de la fibra muscular uterina junto a señales del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal del feto maduro. En ovejas el cortisol y en primates el sulfato dehidroepiandrosterona activan a conductores de las contracciones miométricas como son los canales de iones, la cone-xina-43 y los receptores de la oxitocina (3,4). También se ha publicado en ovejas, que lesiones en el cerebro fetal alargan el embarazo (5-8) y en fetos humanos anencefálicos sin poli-hidramnios se ha observado una tendencia al parto posttérmino (9).

La dilatación y borramiento del cuello uterino (maduración cervical) son las manifestaciones clínicas asociadas con los cambios en la matriz extra-celular. La maduración cervical ocurre como respuesta a colagenasas y elastasas leucocitarias producidas tras el influjo de células inflamatorias



en el estroma cervical. La progesterona limita los efectos de la IL-8, la expresión de receptores de la oxitocina, el ácido araquidónico y los canales de iones en el músculo liso uterino (10). Los antagonistas de los receptores de la progesterona inducen la colagenólisis cervical. Estas observaciones junto a los resultados de ensayos clínicos son los argumentos en los que se ha basado el tratamiento profiláctico con 17 alfa hidroxiprogestero desde el segundo trimestre del embarazo para prevenir en pacientes de alto riesgo la progresión hacia la activación del trabajo de parto prematuro (11).

El óxido nítrico (NO) en altas concentraciones es también un mediador de la respuesta inflamatoria y de la maduración cervical (12,13). La administración de iNOS (*L-nitro-arginine methylester/inhibitor of NO*) bloquea la maduración cervical mientras que la administración directa en el cuello del NO (*sodium nitroprusside/NO donor*) madura el cuello (14).

Las prostaglandinas (PG) se usan clínicamente para inducir las contracciones uterinas. La membrana amniótica, el corion, la decidua, el miometrio y la placenta producen PG en respuesta a las citoquinas, factores de crecimiento (EGF) y al cortisol. En el cuello las acciones de las PG recuerdan las observaciones descritas durante la maduración cervical tras la activación espontánea del parto (3). La tensión que puede soportar el tejido conectivo disminuye por la acción colagenolítica de la prostaglandina E sustrato 2 (PGE₂). La PGE₂ induce la síntesis de prostaglandina sustrato 1 (PG-S1) sin afinidad por el colágeno lo que desorganiza el colágeno en contraste con la prostaglandina sustrato 2 (PG-S2) con gran afinidad por el colágeno y que en el estado no gestante promueve la formación de fuertes haces de colágeno en el cuello del útero (10).

El colágeno también permite que la membrana corioamniótica soporte tensión mientras que la elastina proporciona su elasticidad. La rotura de membranas se debe a: 1) fuerzas mecánicas, 2) presencia de metaloproteinasas (MMP) producidas en respuesta a la expresión de genes pro-apoptosis, y 3) la degradación de la fibronectina que es el cemento extracelular entre el corion y la decidua (15). En la zona de ruptura del saco amniótico se ha observado disminución del colágeno I, III y V junto con un aumento en la expresión de tenascina (zona de morfología alterada). La presencia de la tenascina demuestra el intento de reconstrucción tisular.

Diagnóstico del parto prematuro

Este diagnóstico es un verdadero reto para los obstetras. La prematuridad con sus complicaciones potenciales no es deseable especialmente en estadios muy tempranos de la gestación. La preocupación generada por el espectro de complicaciones potenciales ha generado tratamientos exuberantes para prevenir el parto y disminuir las complicaciones en neonatos prematuros. Esto se ve claramente con el uso de los esteroides en pacientes con riesgo de parto prematuro: un metaanálisis que incluye 12 ensayos randomizados demostró que el 89% de las pacientes tratadas parieron una semana después de la administración de los esteroides (16). La única forma clínica de diferenciar las contracciones fisiológicas de Braxton Hicks de la activación del parto real es observando la dilatación y borramiento cervical. En este número de la revista la Dra. Palacio y sus colaboradores presentan su acercamiento al manejo de este problema. Desde luego clínicamente tanto el obstetra como la paciente sienten la necesidad de actuar lo más rápidamente posible para optimizar la eficacia del fármaco sin esperar lo suficiente para tener un diagnóstico de certeza de parto prematuro. Es más, reconocer que la activación del parto es un proceso que requiere tiempo aviva el entusiasmo por actuar pronto. Esto hace que el médico navegue entre fronteras difusas que definen el tratamiento apropiado y el innecesario exponiendo a la madre y al feto a efectos no deseados: los obstetras sabemos que en la vida real esto es más complicado que en los libros de texto. Hay ejemplos históricos que pueden templar nuestro entusiasmo para evitar un tratamiento excesivo como, por ejemplo, la experiencia negativa con el monitoreo de la actividad uterina de forma ambulatoria y otras intervenciones tempranas usadas para disminuir los riesgos asociados con la prematuridad (17,18).

Claramente, los ensayos clínicos prospectivos más recientes utilizan criterios de inclusión muy estrictos. La rigurosidad de estos criterios no se extrapola cuando se utilizan las conclusiones de las publicaciones en la práctica clínica. Por eso se han propuesto otras maniobras para ayudar a conseguir un diagnóstico apropiado pero su uso está influenciado por las normas y prácticas locales. Estas herramientas clínicas incluyen tablas de riesgo (19), evaluación ecográfica del cuello del útero (20), y bioensayos como la fibronectina (21). La razón por la que no existe una aceptación universal de estas herramientas se debe a su imperfecta eficiencia y al coste de los errores diagnósticos. Como decíamos al principio de esta editorial, la creación de nuevas guías de uso clínico requieren la aplicación de modelos matemáticos más complejos que incluyan la historia médica y obstétrica, factores de riesgo, evaluaciones ecográficas del cuello uterino, análisis cuantitativos de la fibronectina y otros biomarcadores de placentación y variantes genéticas, sintomatología, y hallazgos maternos y fetales específicos en el momento de la evaluación de la paciente. Aun así, esta estrategia puede que solo sea útil en nulíparas (20). Estas son las razones por las que en estos momentos no disponemos de un protocolo personalizado que supere el diagnóstico clínico de parto prematuro basado en una mayor o menor sintomatología con cambios cervicales.

Manejo del parto prematuro en pacientes con saco amniótico intacto

Tras el diagnóstico clínico del parto prematuro el primer tratamiento es la administración de corticosteroides para minimizar las complicaciones en el prematuro. El uso prenatal de esteroides reduce las complicaciones respiratorias, (22) la enterocolitis necrotizante, (23) la hemorragia intraventricular, (24) y la mortalidad. (25) En pacientes con parto prematuro, lo más frecuente es administrar esteroides entre las 23 y 34 semanas de gestación con la opción de una nueva dosis de rescate unas semanas después (26). Los autores de un estudio randomizado reciente han sugerido que los esteroides pueden ser útiles también entre las 34 y 36 semanas en embarazos no gemelares (27). Esta práctica ha sido recomendada por la Sociedad de Medicina Materno Fetal (28). Sin embargo, hay otras publicaciones con datos clínicos que cuestionan si debido a sus efectos neurológicos esta es una práctica segura (29-31): los obstetras deben por tanto decidir si los van a usar sabiendo de que la mayoría de las dosis se están dando demasiado pronto o no son necesarias (32).

Una historia obstétrica de parto prematuro y el hallazgo sonográfico de cuello corto aumentan el riesgo de prematuridad (33). Es posible que exista un proceso de continuidad desde la insuficiencia cervical hasta el parto prematuro. El tratamiento del cuello corto debe ser personalizado. Pacientes con historia previa pueden optar a un tratamiento profiláctico con inyecciones intramusculares semanales de caproato de 17-alfa-progesterona para reducir el riesgo de recurrencia (34). Esta disminución de riesgo no se ve con las preparaciones vaginales de progesterona (35). Los supositorios vaginales de progesterona funcionan en mujeres seleccionadas por cuello corto (36). El cerclaje cervical es eficaz solo en pacientes con historia de parto prematuro y cuello corto (37). En pacientes con historia de pérdida tardía de embarazo sin parto prematuro pueden considerarse tanto el cerclaje cervical como el seguimiento ecográfico del cuello y cerclaje si se diagnostica un cuello corto (38). El uso de pesarios de silicona es contradictorio (39-41). Sin embargo por ser tan benignos estos autores no discuten con aquellos que los creen útiles. Recientemente se ha publicado que los pesarios no funcionan en pacientes con trabajo de parto activado y cuello corto (42).

Embarazos múltiples

El manejo del parto prematuro en embarazos múltiples es todavía más complicado por el efecto de un útero más distendido de lo normal para la edad gestacional que es refractario al tratamiento. En pacientes con embarazo gemelares no seleccionados (43) o con cuello corto (44) los supositorios vaginales no son clínicamente eficaces cuando la paciente no es seleccionada (43) o seleccionadas por cuello corto (44). El cerclaje tampoco funciona (45). De nuevo, los hallazgos de ensayos randomizados bien diseñados muestran resultados contradictorios en cuanto al uso de pesarios en embarazos gemelares sin observar ventajas en pacientes no seleccionadas (46) y siendo eficaces en pacientes con cuello corto (47).

Durante muchos años los resultados del tratamiento con corticosteroides en embarazos con feto único eran simplemente extendidos a los embarazos múltiples. Recientemente esta práctica ha demostrado ser eficaz en la población gemelar pero solo durante la semana después a su administración y antes de la semana 32 de gestación (48).

Los tocolíticos en embarazos múltiples permiten ganar el tiempo necesario para que actúen los esteroides (49). Los obstetras deben tener cuidado al combinar los esteroides con tocolíticos ya que se puede aumentar el riesgo de edema pulmonar (50).

Tocolíticos

El tratamiento del parto prematuro con tocolíticos varía considerablemente de unos países a otros. Tras décadas de investigación, incluyendo el trabajo clínico bien conducido presentado en este número de *Progresos de Obstetricia y Ginecología* por la Dra. Palacios y sus colaboradores, no conocemos un agente farmacológico que sea superior. Los obstetras deben elegir tocolíticos basándose en criterios que minimicen los riesgos potenciales de complicaciones (51). En Estados Unidos de América tenemos tendencia por los antagonistas de calcio mientras que en otros países prefieren utilizar antagonistas de la oxitocina. La mayoría de los obstetras utilizan tocolíticos principalmente para conseguir las 48 horas necesarias para optimizar el efecto de los esteroides.

CONCLUSIONES

Hay cada vez mayor evidencia que soporta que el parir dura semanas y no horas. La activación del parto prematuro puede que resulte de un acortamiento de las fases del proceso de parir. El manejo clínico en pacientes con contrac-

ciones uterinas y progresión de la maduración cervical sin rotura de membranas debe adaptarse cuando se pueda a la etiología y valoración clínica atendiendo a la seguridad materno fetal. El obstetra tiene a su disposición una variedad de herramientas diagnósticas y terapéuticas. La atención debe fijarse en el diagnóstico de certeza. Los esteroides son fundamentales para disminuir los riesgos asociados con la prematuridad. Los sonogramas cervicales junto a tablas de factores de riesgo y bio-marcadores aumentan el valor predictivo de parto prematuro. El cerclaje y los pesarios pueden o no ser útiles dependiendo de la presentación clínica. Los tocolíticos son la opción terapéutica para "ganar tiempo" para que los esteroides sean efectivos.

Joaquín Santolaya Forgas¹ y Julian N. Robinson²

¹Profesor de Obstetricia y Ginecología, Universidad de la Florida, Facultad de Medicina, Gainesville, FL, y Profesor en el Departamento de Genética, Rutgers, Universidad Estatal de Nueva Jersey, Estados Unidos.

²Profesor Asociado de Obstetricia y Ginecología, Director de Obstetricia, Brigham and Women's Hospital, Facultad de Medicina de Harvard, Boston, Estados Unidos

BIBLIOGRAFÍA

- Bukowski R, Gahn D, Denning J, Saade G. Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:463-7.
- Romero R, Gómez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:186-93.
- Challis JRG, Lye SJ, Gibb W, Whittle W, Patel F, Alfaidy N. Understanding preterm labor. *Annals NY Academy of Science* 2001;943:225-34.
- Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRG. The control of labor. *N Engl J Med* 1999;341:660-6.
- Liggins G, Holm LW, Kennedy PC. Prolonged pregnancy following surgical lesions of the foetal lamb pituitary. *J Reprod Fertil* 1966;12:419.
- Mecenas CA, Giussani DA, Owiny JR, Jenkins SL, Wu WX, Honnebieer BO et al. Production of premature delivery in pregnant rhesus monkeys by androstenedione infusion. *Nat Med* 1996;2:443-8.
- McDonald TJ, Nathanielsz PW. Bilateral destruction of the fetal paraventricular nuclei prolongs gestation in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:764-70.
- Gluckman PD, Mallard C, Boshier DP. The effect of hypothalamic lesions on the length of gestation in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1464-8.
- Honnebieer WJ, Swaab DF. The influence of anencephaly upon intrauterine growth of fetus and placenta and upon gestation length. *J Obstet Gynaecol Br.Commonw* 1973;80:577-88.
- Romero R, Espinoza J, Santolaya-Forgas J, Chaiworaponsa T, Mazor M. Term and preterm parturition in: Immunology of pregnancy. Mor G (Ed). NY: Springer. 2006
- Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-24.
- Chwalisz K, Garfield RE. Role of nitric oxide in the uterus and cervix: Implications for the management of labor. *J Perinat Med* 1998;26:448-57.
- Romero R. Clinical application of nitric oxide donors and blockers. *Hum Reprod* 1998;13:248-50.
- Facchinetti F, Piccinini F, Volpe A. Chemical ripening of the cervix with intracervical application of sodium nitroprusside: A randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2000;15:2224-7.
- Santolaya-Forgas J, Romero R, Espinoza J, Erez O, et al. Prelabor rupture of the membranes. In *Clinical Obstetrics* (3rd Ed). Reece EA, Hobins JC (Eds). 2007
- Crowley P, Chalmers I, Keirse M. B. J. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: An overview of the evidence from controlled trials. *Obstet Gynaecol* 190;97:11-25.
- The Collaborative Home Uterine Monitoring Study (CHUMS) Group. A multicenter randomized controlled trial of home uterine monitoring: active versus sham device. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:120-7.
- Urquhart C, Currell R, Harlow F, Callow L. Home uterine monitoring for detecting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jan 6;1:CD006172. doi: 10.1002/14651858.CD006172.pub3.
- Phaloprakam C, Manusarivithava S, Booniarittapong P. Risk score comprising maternal and obstetric factors to identify late preterm infants at risk for neonatal intensive care unit admission. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:680-8.
- Levine LD, Downes KL, Romero JA, Pappas H, Elovitz MA. Quantitative fetal fibronectin and cervical length in symptomatic women: Results from a prospective blinded cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;15:1-9
- Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, Jones L, Deligdisch L, Garite TJ. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm labor. *N Engl J Med* 1991;325(10):669-74.
- Liggins GC & Howie RN. A controlled trial for prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
- Pietz J, Achanti B, Lilien L, Stepka EC, Mehta SK. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A 20-year experience. *Pediatrics* 2007;119:164-70.
- Wei JC, Catalano R, Profit J, Gould JB, Lee HC. Impact of antenatal steroids on very low birth weight infants. *J Perinatol* 2016;36:252-6.
- Maher JE, Cliver SP, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL. The effect of corticosteroid therapy in the very premature infant. March of Dimes Study Multicenter Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(3):869-73.
- Spong CY, Mercer BM, D'Alton ME, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of late indicated term and preterm birth. *Obstet Gynecol* 2011; 118:323-33.
- Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackman SC et al. Antenatal Betamethasone for women at risk of late preterm delivery. *New Eng J Med* 2016;374:1311-20.
- Society of Maternal Fetal Medicine Publications Committee. Implementation of the use of antenatal steroids in women at risk of late preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:13-15.
- Aiken CEM, Fowden AL, Smith GS. Antenatal corticosteroids prior to cesarean delivery at term. *JAMA Pediatr* 2014;168:507-8.
- Sutchfield PR, Whitaker R, Glidden AE, Hobson L, Kotecha S, Doull IJM. Behavioural, educational, and respiratory outcome for term caesarean section. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2013;98:195-200.
- MacArthur BA, Howie RN, Dezoete JA, Elkins J. School progress and cognitive development of 6 year old children whose mothers were treated

- antenatally with betamethasone. *Pediatrics* 1982;70:99-105.
32. Skoll A, Ferriera E, Pedneault L, Duchesne M, Letourneau G. Do we use too much betamethasone. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:330-4.
 33. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of preterm delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996;334:567-72.
 34. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. National Institute of Child Health and Maternal Fetal Medicine Network. Prevention of recurrent preterm labor by 17 alpha progesterone caproate. *New Eng J Med* 2003;348:2379-85.
 35. Norman JE, Marlow N, Messow CM et al. Does progesterone prophylaxis to prevent preterm labour affect outcome? A randomized, double blind, placebo controlled trial (OPPTIMUM). *Health Technol Access* 2018;22(35):1-304.
 36. Society for Maternal Fetal Medicine Publications Committee. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:376-386.
 37. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2011;117:663-71.
 38. Berghella V, Haas S, Chervenova I, Hyslop T. Patients with prior second trimester loss: Prophylactic cerclage or serial transvaginal sonograms? *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:747-51.
 39. Goya M, Pratcorona L, Merced C et al. Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP) an open label randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379:1800-6.
 40. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC et al. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *N Engl J Med* 2016;374:1044-52.
 41. Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A et al. Effect of cervical pessary on spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and short cervical length: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:2317-24.
 42. Pratcorona L, Goya M, Merced C et al. Clinical Trial Group. Cervical pessary to reduce preterm birth < 34 weeks after and episode of preterm labor and a short cervix: A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219: e 1-99.
 43. Brizot ML, Hernández W, Liao AW et al. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestations: A randomized placebo controlled double blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:82 e 1-9.
 44. Brubaker SG, Pessel C, Zork N, Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV. Vaginal progesterone in twin gestations complicated by a short cervix: A retrospective cohort study. *BJOG* 2015;122:712-8.
 45. saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for twin cervix in twin pregnancies: Systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient level data. *Acta Obstet gynecol Scand* 2015;94:352-8.
 46. Nicolaides KH, Syngelaki A, Poon LC et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:3e1-9.
 47. Goya M, de la Calle M, Pratcorona L et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: A multicenter randomized controlled trial (PECEP Twins). *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:145-52.
 48. Palas D, Ehlinger V, Alberge c et al. Efficacy of antenatal corticosteroids in preterm twins: The EPIPAGE 2 cohort study. *BJOG* 2018;125:1164-70.
 49. De la Torre L, Ishwan NB, Desch C et al. Management of recurrent preterm labor in twin gestations with nifedipine tocolysis. *Am J Perinatol* 2008;25:555-60.
 50. Philippe HJ, Le Trong A, Pigeau H et al. Acute pulmonary edema occurred in twin pregnancy during tocolytic treatment with nifedipine (report of three cases). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2009;38:89-93.
 51. Grimes DA & Nando K. Magnesium sulfate: Time to quit. *Obstet Gynecol* 2006;108:586-9.



Artículo Especial

Preterm labor with intact amniotic membranes

INTRODUCTION

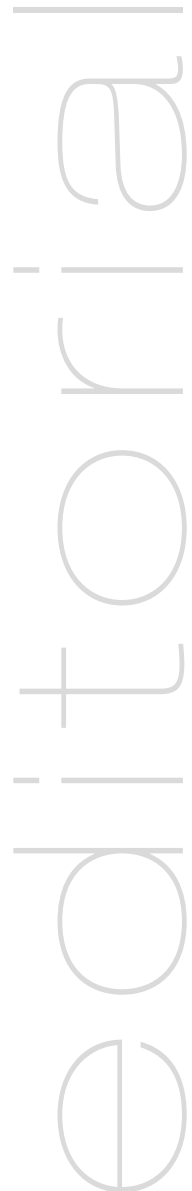
There is need for robust evidence to guide interventions in the management of active preterm labor (before 37 weeks gestation) to reduce the perinatal morbidity and mortality rates, the associated risk for maternal complications and the expenses to all health care systems. Contemporary interventions that are based on the clinical signs and symptoms of active labor together with gestational age, don't address the importance of the etiology, pathophysiology, chronicity, and genetic-environmental interactions that affect susceptibility and responses to the various management options for preterm labor. Clearly, premature newborns can also be small for gestational age or septic at birth, indicating that genetic variants, environmental factors and abnormal placentation can precede the signs and symptoms of preterm onset of labor (1,2). However, personalized treatments are not recommend because clinical methods to discern the underlying etiology and the stage of the pathophysiological processes require the analysis of samples obtained using ultrasound-guided procedures with added risk for potential complications.

The parturition process is a serious clinical matter if we consider that about 140 million babies are born each year worldwide. (Google search, August 2018). Parturition has three conceptual phases: (I) the preparation of the uterus for labour, (II) the clinical activation of labor with delivery of the fetus and placenta, (III) the restoration of the women's pre-gestational state. Approximately 90% of patients' worldwide deliver after 37 weeks gestation (term) calculated from the first day of the last menstrual period. The activation of the labor and delivery phase has three clinical stages: stage-1 starts with the recognition of intense, regular uterine contractions along with progressive cervical effacement and dilatation that finishes with the complete dilatation of the cervix; stage-2 is the period between full dilatation and delivery of the fetus; stage-3 is the interval between delivery of the fetus it's and the expulsion of the placenta (3).

A brief review of the mechanistic activation of labor and delivery

In mammals, there is evidence that stretching of the uterus together with signalling from the hypothalamic-pituitary-adrenal axis of mature fetuses activates the onset of labor. Cortisol in sheep and dehydroepiandrosterone sulphate in primates, up-regulate drivers of uterine contractions including ion channels, connexin-43 protein of the myometrial gap junctions and oxytocin receptors (3,4). It has also been reported that experimental lesions in the fetal brain can prolong pregnancy in sheep (5-8) and that anencephalic human fetuses with normal amniotic fluid volume also have a tendency for post-term delivery (9).

Cervical effacement and dilatation (cervical ripening) are the clinical manifestations of the changes in the cervix extracellular matrix. Ripening occurs in response to the collagenase and leukocyte elastase produced after the influx of inflammatory cells into the cervical stroma. Progesterone down



regulates IL-8 as well as the expression of oxytocin receptors, arachidonic acid, functional gap junctions and ion channels in the uterine smooth muscle (10). Progesterone receptor antagonists are known to induce cervical collagen lysis. It is because of these observations and the results of several clinical trials that 17-alpha hydroxyl-progesterone is prescribed from the second trimester of pregnancy in patients at high risk for preterm delivery based on obstetrical history or a sonographic short cervical length to prevent the progression from the pre-parturition to the parturition state (11).

Nitric oxide (NO) at high concentrations is another inflammatory mediator and inducer of cervical ripening (12,13). The administration of iNOS (L-nitro-arginine methylester/inhibitor of NO) blocks cervical ripening, whereas a direct cervical application of NO (sodium nitroprusside/NO donor), causes cervical ripening (14).

Prostaglandins (PG) are used clinically to induce uterine contractions. PGs are produced by the amnion, chorion, decidua, myometrium and placenta in response to cytokines, growth factors (i.e., epidermal growth factor) and cortisol. The actions of PGE₂ in the cervix resemble the cervical ripening observed during the spontaneous activation of labor (3). The tensile strength of connective tissue is reduced by the collagenolytic activity of PGE₂. In addition, PGE₂ induces the synthesis of the biglycan (PG-S1) that has no affinity for collagen causing disorganization in contrast to the predominant high affinity Decorin (PG-S2) that promotes in the non-pregnant state the formation of stable bundles of collagen fibers in the cervix (10).

Collagen also provides tensile strength in the chorion-amniotic membranes while the viscoelastic properties are due to elastin. A significant decrease in the amount of collagen types I, III, and V together with increased expression of tenascin have been observed at the site of membrane rupture (zone of altered morphology or ZAM). Presence of Tenascin in the membranes indicates the attempt for a wound healing-like response. Rupture of the membranes occurs by the combination of: (1) mechanical forces, (2) metalloproteinases (MMPs) liberated in response to the greater expression of pro-apoptotic genes relative to anti-apoptotic genes and (3) the degradation of Fibronectin which is the extracellular adhesive between the chorion and the decidua (15).

Diagnosis of preterm labor

The diagnosis of preterm labor is an underestimated challenge for the obstetric practitioner. Prematurity, due to the associated potential complications, is a highly undesired outcome particularly at earlier gestational ages. The concern generated by the spectra of significant prematurity may lead to overexuberant treatment to prevent labor or to diminish the potential complications of prematurity. This may be most clearly seen when steroids are given in the setting of expected prematurity: in the landmark meta-analysis of twelve randomized controlled trials 89% of pregnancies treated did not deliver within one week of administration of the steroids (16). The only clinical way to delineate physiological Braxton Hicks contractions from true labor contractions is observed cervical effacement and dilatation. In this issue of *Progresos de Obstetricia y Ginecologia*, Dr. Palacios and collaborators present their approach to the management of this clinical problem. Indeed, in the clinical setting, patient and provider are pressured to start treatment as early as possible to optimize possible treatment efficacy and consequently intervene before an accurate diagnosis has been made. Moreover, the recognition that the onset of preterm labor occurs over a substantial period of time, may stoke enthusiasm for early action. The clinician, therefore, has to navigate an often unclear boundary between appropriate treatment and unnecessary intervention with exposure to potential side effects and complications: in life this can be more difficult than appears in a textbook. There are historical examples that can temper our enthusiasm and do not lend credence to an overly aggressive early approach such as our negative experience with outpatient uterine monitoring, and potential early intervention to improve the outcome from preterm delivery (17,18).

It is seen that in most contemporary prospective trials strict criteria for the diagnosis of labor are given for selection into the study. Such stringent criteria may not be utilized when conclusions from such trials are extrapolated into clinical practice. Many devices have been put forward to help early accurate diagnosis, but their utilization tends to be dependent on local norms and practices. Such clinical tools range from clinical risk scores (19), ultrasound assessment of cervical length, (20) to bioassays such as fetal fibronectin (21) The lack of universal acceptance of these aids is due to inherent imperfections in their sensitivity or specificity and the cost of potential missed diagnosis. As mentioned at the beginning of this editorial, to get such an approach to a clinically useful standard may need a more complex mathematical modeling that includes medical history, clinical risk factors, cervical length evaluations, quantitative fetal fibronectin and other biomarkers of placentation and genetic variants, symptomatology, and distinct fetal or maternal findings: and even then, such a strategy, may only approach usefulness in nulliparous patients (20) To date, there has yet to be a development that has abrogated the traditional clinical diagnosis of preterm labor using greater or less symptomatology combined with objective cervical dilatation.

Management of preterm labor in patients with intact amniotic membranes

The clinical diagnosis of preterm labor is addressed with prompt administration of a steroids to minimize the potential problems of prematurity. Antenatal glucocorticoids primarily reduce respiratory complications,(22) but also ameliorate necrotizing enterocolitis, (23) intraventricular haemorrhage,(24) and death (25). Historically, administration of corticosteroids have followed various patterns of use: ranging from regular weekly administration from the gestational age locally considered to be viability if a pregnancy was considered high risk, to “once only” use. The current widely accepted management protocol of administration is a course of corticosteroids when clinically concerned about impending preterm delivery from viability to 34 weeks of gestational age with the option of one rescue course, if needed, some weeks later (26). Recently a randomized clinical trial found that antenatal corticosteroids may be of benefit when considering composite product of neonatal outcomes between 34 and 36 weeks gestational age in singletons (27) Such practice was endorsed by the Society of Maternal Fetal Medicine in 2016 (28) However, there are a number of publications that present both theory of causation and data that question the safety of such a practice when it comes to the long term neurological outcome of the offspring (29-31). Antenatal corticosteroids may not be without side effects for the fetus and obstetricians should be judicious in their use, there is evidence that in a large proportion of doses, they are given too early or unnecessarily (32).

A history of preterm delivery and the finding of a short cervix are associated with increased risk for prematurity (33) It may be that there is a spectrum, or continuum, of cervical insufficiency through to preterm labor. The treatment of the short cervix is very much dictated by the case in which it is diagnosed. Women with a prior history of preterm delivery may be treated prophylactically from 16 weeks gestational age with weekly 17 alpha progesterone caproate injections to prevent recurrent preterm labor (34). However, the same effect is not seen with a vaginal preparation of progesterone (35). Vaginal progesterone has been shown to work with women who present in pregnancy with a short cervix (36). Cervical cerclage appears to only be efficacious for women who present with a short cervix with a history of previous preterm delivery (37). For patients with a prior second trimester loss, suggestive of cervical insufficiency (as opposed to preterm labor), a protocol of elective cervical cerclage or regular surveillance of cervical length with ultrasound and a cerclage, if needed, are reasonable approaches (38). Evidence that a silicone cervical pessary may prevent preterm birth is contradictory, with studies both supporting and refuting its use (39-41). It has recently been shown not to work in the presence of the onset of preterm labor with a short cervix (42). However, the very benign nature of this intervention forms a significant foundation for those who advocate its use.

Multiple pregnancy

Preterm labor in the setting of a multiple pregnancy presents a further challenge by the effect modification of the greatly distended uterus that is more refractory to treatment. Vaginal progesterone has not been proven to work either in an unselected population of twins,(43) or in a population selected by the presence of a short cervix (44). Cerclage has also been proven to be ineffective in this setting (45). Again, there have been conflicting findings in well conducted randomized clinical trials for the cervical pessary when used in twin gestation, with no advantage in an unselected population (46) and efficacy in a twin population with a sonographically proven short cervix (47).

For many years the findings of the literature for the use of antenatal corticosteroids to ameliorate the complications of prematurity in singletons were simply extended to twin pregnancies, however the practice has recently been confirmed to be efficacious in a twin population, but only for one week and before 32 week's gestational age (48).

Tocolytics, as in singletons, could at least garner enough time for steroids to have effect (49). However, the increased incidence of pulmonary edema in multiple pregnancies with steroids and tocolytics should make the clinician cautious and vigilant with their use (50).

Tocolytics

There are considerable geographical variations in the choice of therapeutic tocolytic for the treatment of preterm labor. Even after decades of research, including the well conducted clinical trial presented by Dr. Palacios and Colleagues in this issue of *Progresos de Obstetricia y Ginecologia*, no one agent has been shown to be clearly superior. With the basis of treatment often been reduced to a principle of minimizing potential harm, clinicians often make their choice of tocolytic by its safety profile (51) In the United States of America there tends to be a preference for calcium antagonists and in many other countries oxytocin antagonists are preferred. Most practitioners use tocolytics primarily to achieve a forty-eight hour window of time during which antenatal corticosteroids can become effective.

CONCLUSIONS

There is growing evidence that parturition process occurs over a matter of weeks rather than hours. It is triggered by environmental as well as physiologic fetal, placental and maternal interactions. Preterm onset of labor may result from the shortening of the parturition phases, manifesting by the aggregate of signs, symptoms and a heterogeneous group of morbid processes that trigger the parturition process. The management strategy for patients with preterm onset of uterine contractions and progressive cervical ripening without PROM, will vary depending on the etiologic insult and clinical assessment based on maternal and fetal safety. There is a wide armamentarium of diagnostic and therapeutic options for the obstetrician. Attention is paid to accurate diagnosis. Antenatal corticosteroids remain the mainstay of treatment working indirectly to ameliorate the potential complications of prematurity. Ultrasound is a very valuable diagnostic tool, and it can be used in combination with risk factor scoring and biomarkers to enhance accurate diagnosis. Cerclages and pessaries may or may not be, useful depending on the particular clinical presentation. Tocolytics are the last therapeutic option, often being used to “buy time” while corticosteroids become effective.

Joaquin Santolaya Forgas¹ and Julian N. Robinson²

¹*Professor Obstetrics and Gynecology, University of Florida, College of Medicine, Gainesville, USA and Adjunct Professor, Department of Genetics, Rutgers The State University of New Jersey, New Brunswick, NJ, USA*

²*Associate Professor of Obstetrics and Gynecology. Director of Obstetrics. Brigham and Women's Hospital. Harvard Medical School. Boston, USA*

REFERENCE LIST

1. Bukowski R, Gahn D, Denning J, Saade G. Impairment of growth in fetuses destined to deliver preterm. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:463-7.
2. Romero R, Gómez R, Ghezzi F, Yoon BH, Mazor M, Edwin SS et al. A fetal systemic inflammatory response is followed by the spontaneous onset of preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:186-93.
3. Challis JRG, Lye SJ, Gibb W, Whittle W, Patel F, Alfaidy N. Understanding preterm labor. *Annals NY Academy of Science* 2001;943:225-34.
4. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JRG. The control of labor. *N Engl J Med* 1999;341:660-6.
5. Liggins G, Holm LW, Kennedy PC. Prolonged pregnancy following surgical lesions of the foetal lamb pituitary. *J Reprod Fertil* 1966;12:419.
6. Mecenas CA, Giussani DA, Owiny JR, Jenkins SL, Wu WX, Honnebier BO et al. Production of premature delivery in pregnant rhesus monkeys by androstenedione infusion. *Nat Med* 1996;2:443-8.
7. McDonald TJ, Nathanielsz PW. Bilateral destruction of the fetal paraventricular nuclei prolongs gestation in sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:764-70.
8. Gluckman PD, Mallard C, Boshier DP. The effect of hypothalamic lesions on the length of gestation in fetal sheep. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1464-8.
9. Honnebier WJ, Swaab DF. The influence of anencephaly upon intrauterine growth of fetus and placenta and upon gestation length. *J Obstet Gynaecol Br.Commonw* 1973;80:577-88.
10. Romero R, Espinoza J, Santolaya-Forgas J, Chaiworaponsa T, Mazor M. Term and preterm parturition in: *Immunology of pregnancy*. Mor G (Ed). NY: Springer. 2006
11. Da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: A randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-24.
12. Chwalisz K, Garfield RE. Role of nitric oxide in the uterus and cervix: Implications for the management of labor. *J Perinat Med* 1998;26:448-57.
13. Romero R. Clinical application of nitric oxide donors and blockers. *Hum Reprod* 1998;13:248-50.
14. Facchinetti F, Piccinini F, Volpe A. Chemical ripening of the cervix with intracervical application of sodium nitroprusside: A randomized controlled trial. *Hum Reprod* 2000;15:2224-7.
15. Santolaya-Forgas J, Romero R, Espinoza J, Erez O, et al. Prelabor rupture of the membranes. In *Clinical Obstetrics* (3rd Ed). Reece EA, Hobins JC (Eds). 2007
16. Crowley P, Chalmers I, Keirse M. B. J. The effects of corticosteroid administration before preterm delivery: An overview of the evidence from controlled trials. *Obstet Gynaecol* 1990;97:11-25.
17. The Collaborative Home Uterine Monitoring Study (CHUMS) Group. A multicenter randomized controlled trial of home uterine monitoring: active versus sham device. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:120-7.
18. Urquhart C, Currell R, Harlow F, Callow L. Home uterine monitoring for detecting preterm labor. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 Jan 6;1:CD006172. doi: 10.1002/14651858.CD006172.pub3.
19. Phaloprakam C, Manusarivthava S, Booniarittapong P. Risk score comprising maternal and obstetric factors to identify late preterm infants at risk for neonatal intensive care unit admission. *J Obstet Gynaecol Res* 2015;41:680-8.
20. Levine LD, Downes KL, Romero JA, Pappas H, Elovitz MA. Quantitative fetal fibronectin and cervical length in symptomatic women: Results from a prospective blinded cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2018;15:1-9
21. Lockwood CJ, Seneyi AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, Jones L, Deligdisch L, Garite TJ. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm labor. *N Engl J Med* 1991;325(10):669-74.
22. Liggins GC & Howie RN. A controlled trial for prevention of respiratory distress syndrome in the premature infant. *Pediatrics* 1972;50:515-25.
23. Pietz J, Achanti B, Lilien L, Stepka EC, Mehta SK. Prevention of necrotizing enterocolitis in preterm infants: A 20-year experience. *Pediatrics* 2007;119:164-70.
24. Wei JC, Catalano R, Profit J, Gould JB, Lee HC. Impact of antenatal steroids on very low birth weight infants. *J Perinatol* 2016;36:252-6.
25. Maher JE, Cliver SP, Goldenberg RL, Davis RO, Copper RL. The effect of corticosteroid therapy in the very premature infant. March of Dimes Study Multicenter Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170(3):869-73.
26. Spong CY, Mercer BM, D'Alton ME, Kilpatrick S, Blackwell S, Saade G. Timing of late indicated term and preterm birth. *Obstet Gynecol* 2011; 118:323-33.
27. Gyamfi-Bannerman C, Thom EA, Blackman SC et al. Antenatal Betamethasone for women at risk of late preterm delivery. *New Eng J Med* 2016;374:1311-20.

28. Society of Maternal Fetal Medicine Publications Committee. Implementation of the use of antenatal steroids in women at risk of late preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:13-15.
29. Aiken CEM, Fowden AL, Smith GS. Antenatal corticosteroids prior to cesarean delivery at term. *JAMA Pediatr* 2014;168:507-8.
30. Sutchfield PR, Whitaker R, Glidden AE, Hobson L, Kotecha S, Doull IJM. Behavioural, educational, and respiratory outcome for term caesarean section. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2013;98:195-200.
31. MacArthur BA, Howie RN, Dezoete JA, Elkins J. School progress and cognitive development of 6 year old children whose mothers were treated antenatally with betamethasone. *Pediatrics* 1982;70:99-105.
32. Skoll A, Ferreira E, Pedneault L, Duchesne M, Letourneau G. Do we use too much betamethasone. *J Obstet Gynaecol Can* 2002;24:330-4.
33. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawod A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of preterm delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med* 1996;334:567-72.
34. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. National Institute of Child Health and Maternal Fetal Medicine Network. Prevention of recurrent preterm labor by 17 alpha progesterone caproate. *New Eng J Med* 2003;348:2379-85.
35. Norman JE, Marlow N, Messow CM et al. Does progesterone prophylaxis to prevent preterm labour affect outcome? A randomized, double blind, placebo controlled trial (OPPTIMUM). *Health Technol Access* 2018;22(35):1-304.
36. Society for Maternal Fetal Medicine Publications Committee. Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:376-386.
37. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2011;117:663-71.
38. Berghella V, Haas S, Chervenova I, Hyslop T. Patients with prior second trimester loss: Prophylactic cerclage or serial transvaginal sonograms? *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:747-51.
39. Goya M, Pratorcorona L, Merced C et al. Pesario Cervical para Evitar Prematuridad (PECEP) Trial Group. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP) an open label randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379:1800-6.
40. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC et al. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *N Engl J Med* 2016;374:1044-52.
41. Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A et al. Effect of cervical pessary on spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and short cervical length: A randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:2317-24.
42. Pratorcorona L, Goya M, Merced C et al. Clinical Trial Group. Cervical pessary to reduce preterm birth < 34 weeks after and episode of preterm labor and a short cervix: A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219: e 1-99.
43. Brizot ML, Hernández W, Liao AW et al. Vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in twin gestations: A randomized placebo controlled double blind trial. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:82 e 1-9.
44. Brubaker SG, Pessel C, Zork N, Gyamfi-Bannerman C, Ananth CV. Vaginal progesterone in twin gestations complicated by a short cervix: A retrospective cohort study. *BJOG* 2015;122:712-8.
45. saccone G, Rust O, Althuisius S, Roman A, Berghella V. Cerclage for twin cervix in twin pregnancies: Systematic review and meta-analysis of randomized trials using individual patient level data. *Acta Obstet gynecol Scand* 2015;94:352-8.
46. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: A randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:3e1-9.
47. Goya M, de la Calle M, Pratorcorona L et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: A multicenter randomized controlled trial (PECEP Twins). *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:145-52.
48. Palas D, Ehlinger V, Alberge c et al. Efficacy of antenatal corticosteroids in preterm twins: The EPIPAGE 2 cohort study. *BJOG* 2018;125:1164-70.
49. De la Torre L, Ishwan NB, Desch C et al. Management of recurrent preterm labor in twin gestations with nifedipine tocolysis. *Am J Perinatol* 2008;25:555-60.
50. Philipe HJ, Le Trong A, Pigeau H et al. Acute pulmonary edema occurred in twin pregnancy during tocolytic treatment with nifedipine (report of three cases). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2009;38:89-93.
51. Grimes DA & Nando K. Magnesium sulfate: Time to quit. *Obstet Gynecol* 2006;108:586-9.



Trabajo Original

Absence of the choroid plexus of the fourth ventricle in the first trimester

Ausencia de plexo coroideo de cuarto ventrículo en el primer trimestre

Pilar Martínez-Ten¹, Tamara Illescas Molina¹, Begoña Adiego Burgos¹, Estévez M¹, Bermejo C¹ and Sepulveda W²

¹Delta-Ecografía. Centro de Diagnóstico por la Imagen en Obstetricia y Ginecología. Madrid. ²Maternal-Fetal Medicine Center, Fetal Medicine Interest Group GIMEF, Santiago, Chile

Resumen

Objetivo: Describir una característica cualitativa, y reproducible y fácil de obtener de la fosa posterior (FP) del feto para la predicción de anomalías cromosómicas y patología del sistema nervioso central (SNC) durante el primer trimestre del embarazo (1ºT).

Métodos: 54 volúmenes 3D fueron adquiridos en gestantes a las que se realizaba la ecografía del 1ºT (11- 13+6 semanas). 20 volúmenes de fetos del 1ºT con ecoestructura de la FP valorada como anormal fueron analizados retrospectivamente e incluidos aleatoriamente en el grupo de estudio. Dos ecografistas experimentados, que desconocían los resultados clínicos finales, analizaron todos los volúmenes. Mediante la navegación multiplanar evaluaron el plexo coroideo (PC) del cuarto ventrículo (4V) en el plano axial y en el sagital medio. El PC se clasificó como presente o ausente si la estructura ecogénica que existe entre el 4V y la cisterna magna (CM) era visible o no en ambos planos.

Resultados: Un total de 74 volúmenes fueron analizados de los que 61 (82%) fueron adquiridos por vía transabdominal y 13 transvaginal (18%). El PC del 4V se clasificó como presente en 53 casos y como ausente en 21 con acuerdo completo entre los observadores en los planos sagitales y coronales, salvo en 1.

De los 21 feto que tenían ausencia del PC, en 9 había una anomalía del SNC (6 espina bífida, 1 encefalocele, 1 megacisterna Magna, 1 malformación de Dandy-Walker) y / o alteraciones cromosómicas en 15 casos (5 triploidiestriploidias, 3 trisomías 13, 6 trisomías 18, un 45X0). Hubo un falso positivo, con el PC clasificado como ausente en un feto normal.

Conclusiones: La no visualización del PC del 4V en la FP durante el 1ºT puede estar asociada a patología estructural y/o anomalías cromosómicas. La evaluación cualitativa del PC del 4V es sencilla y reproducible pudiendo facilitar por tanto la detección de aneuploidías y de algunas anomalías del SNC.

Abstract

Objective: To describe a qualitative, reproducible, easy-to-obtain ultrasound feature in the posterior fossa for the prediction of CNS disease and chromosomal abnormalities during the first trimester of pregnancy.

Methods: During the 11th-13th-week ultrasound, 54 3D volumes were acquired from low-risk pregnant women. Another 20 3D data sets acquired from fetuses with posterior fossa anomalies detected in the first trimester were randomly included in our study group. Two experts in prenatal ultrasound diagnosis, who were blinded to the final outcomes of these fetuses, analyzed the stored volumes. The choroid plexus of the fourth ventricle was assessed by multiplanar navigation in both the mid-sagittal plane and the axial plane and it was classified as present or absent if the echogenic structure dividing the fourth ventricle from the cisterna magna was visible or not in both planes.

Results: A total of 74 3D volumes were analyzed. Of these, 61 (82%) were acquired transabdominally and 13 (18%) transvaginally. The choroid plexus of the fourth ventricle was classified as present in 53 cases and absent in 21 cases, with full agreement between the 2 observers in both sagittal and axial planes, except for 1 case.

The 21 fetuses with an absent choroid plexus proved to have a CNS condition in 9 cases (6 cases of spina bifida, 1 of encephalocele, 1 mega cisterna magna, 1 Dandy-Walker malformation) and/or aneuploidy in 15 cases (5 triploidies, 3 trisomy 13, 6 trisomy 18, one 45X0). There was 1 false-positive case, in which the choroid plexus was classified as absent in a normal fetus.

Conclusions: During the first-trimester scan, nonvisualization of the choroid plexus of the fourth ventricle in the fetal posterior fossa may be associated to posterior fossa pathology and chromosomal abnormalities.

Qualitative evaluation of the choroid plexus of the fourth ventricle is feasible and reproducible and it may be useful for the early detection of fetal aneuploidy and CNS anomalies.

Palabras clave:

Spinabifida. Cuarto ventrículo. Translucencia intracranialspinabifida. Cuartovertrículo. Translucencia intracranial. Cisterna magna. Fosa posterior. Anomalías cromosómicas. Anomalías cromosómicas. Ultrasonidos en el primer trimestre. Malformación de dandy-walker. Quiste de la bolsa de blake.

Key words:

Spina bifida, fourth ventricle, intracranial translucency, cisterna magna, posterior fossa, chromosomal abnormalities, first trimester ultrasound, Dandy-Walker malformation, Blake's pouch cyst.

Recibido: 12/07/2016
Aceptado: 10/01/2017

Martínez Ten P, Illescas T, Adiego B, Estévez M, Bermejo C y Sepúlveda W. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Ausencia de plexo coroideo de cuarto ventrículo en el primer trimestre. Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):431-437

Correspondencia:

Pilar Martínez Ten.
Delta Ecografía. Centro de Diagnóstico por la Imagen en Obstetricia y Ginecología.
Conde de Peñalver, 14, 1º.
28006 Madrid
e-mail: pilarmten@gmail.com

INTRODUCTION

Interest in early ultrasound detection of posterior fossa abnormalities has been growing since, in 2009, Chaoui et al (1) proposed the possibility of measuring the anteroposterior diameter of the fourth ventricle in the sagittal plane during the first trimester and including this approach for screening of open neural tube defects.

Several studies (2-21) describe the descent of the brain stem and early obliteration of the fourth ventricle as an identifiable marker that can be used for diagnosis of spina bifida in the first trimester.

To date, no studies have analyzed the potential association between abnormalities in the fluid spaces of the hindbrain, the fourth ventricle, and/or the cisterna magna and chromosome disorders or other abnormalities of the central nervous system, not only spina bifida (22-32).

Our objective was to report on a simple, qualitative, and reproducible ultrasound feature that could prove useful for predicting central nervous system disease affecting the posterior fossa and as a chromosomal marker during the first trimester.

MATERIAL AND METHODS

Over a 6-month period (May-October 2013), we asked women attending the Delta-Ecografía Ultrasound Imaging Center for ultrasound screening of aneuploidy to participate in this prospective study. The ultrasound examination was performed according to the recommendations of the Fetal Medicine Foundation (33), which includes measurement of crown-rump length (CRL), fetal heart rate, and nuchal translucency (NT) thickness, as well as evaluation of the nasal bone and ductus venosus wave pattern. We also carried out an anatomical study including the planes of the fetal brain, heart, face, abdomen, urinary bladder, and all 4 limbs (34).

We used 2 ultrasound devices with high-resolution abdominal transducers (Voluson 730 Expert and E8, GE Healthcare, Kretz, Zipf, Austria). If NT or the nasal bones could not be identified correctly, we offered the patient a transvaginal examination. During the time allocated to the examination (15-25 minutes), a certified ultrasound specialist (PMT) acquired 1 to 3 volumes and stored them for subsequent analysis. The volumes were obtained with a 3D mechanical transducer and a sweep angle of 20°-40° from one side of the face to the other, with appropriate amplification and optimization of adjustments. The initial plane for acquisition of the volume—the midsagittal plane—was chosen during a real-time examination and was that used for measurement of NT. This plane includes a complete view of the fetal profile and makes it possible to identify the thalami, mesencephalon, brain stem, fourth ventricle, choroid plexus of the fourth ventricle, cisterna magna, internal surface of the occipital bone, and NT (Fig. 1). In

the absence of fetal movement, we activated 3D ultrasound and the volume was acquired and stored. This study was performed according to the protocols approved by the Institutional Review Board of the Delta-Ecografía center, and all of the women gave their verbal consent for 3D volumes to be obtained and for their subsequent offline analysis.

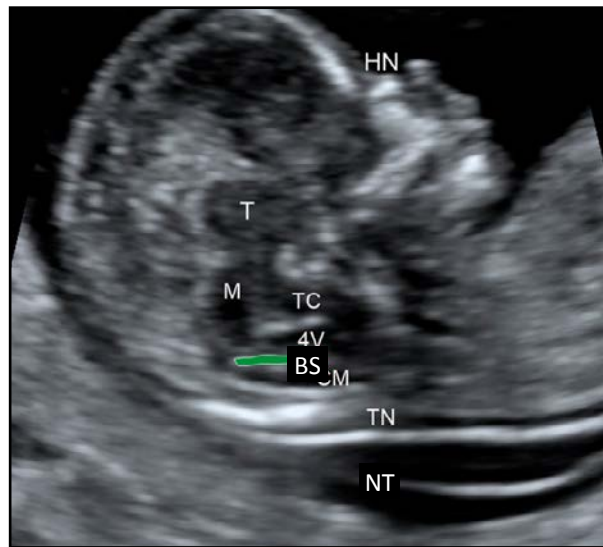


Figure 1. A, Midsagittal plane including a complete view of the fetal profile. The following can be identified: HN, nasal bone; T, thalamus; M, mesencephalon; BS, brain stem; TI intracranial translucency; CM, cisterna magna; NT, nuchal translucency. The choroid plexus (CP) of the fourth ventricle is highlighted in green. B, Orthogonal planes, US-3D. Window A shows the baseline midsagittal plane, window B the axial plane, and window C the coronal plane. The volume is managed by rotating plane A in axis Z until the occipital bone is placed parallel to axis X and moving the intersection point of the 3 planes (red dot) until it rests over the choroid plexus (CP) of the fourth ventricle.

Only the best volume from each woman was selected for analysis. 3D volumes were subsequently reviewed by 2 certified ultrasound specialists with experience in 3D ultrasound (BA and TI) who were blinded to the clinical and ultrasound data of the women. For the purposes of this study, we included 2 groups of fetuses. The first comprised singleton fetuses with a CRL of 45 to 84 mm and a normal karyotype and/or a newborn with a normal phenotype. The second group comprised 20 fetuses with an abnormal posterior fossa on ultrasound during the first trimester. These latter volumes were retrospectively identified from our volume and image database and were included in the study group at random.

The 3D volumes of the 2 groups were loaded onto a CD and processed in a PC using commercially available software (4D View, version 5.0, GE Healthcare; and SonoView Pro, Medison C. ma, Ltd). In this software, the original volume is shown automatically in 3 orthogonal planes: the initial midsagittal plane is shown in window A; the axial plane

is shown in window B; and the coronal plane is shown in window C. Amplification, brightness, and contrast are subsequently adjusted and volume contrast imaging is applied with a 2-mm slice. The volume was managed by rotating plane A in the Z axis until the occipital bone was parallel to the X axis and moving the point of intersection of the 3 planes (target point) until it was over the choroid plexus of the fourth ventricle. The choroid plexus of the fourth ventricle separates 2 anechoic spaces, the fourth ventricle and the cisterna magna, and is recognized as a bright echogenic structure located between the posterior border of the brain stem and the anterior surface of the occipital bone. The 2 ultrasound specialists had to identify the choroid plexus of the fourth ventricle in the sagittal and the axial planes (Fig. 2) and classify it as present or absent in both planes.

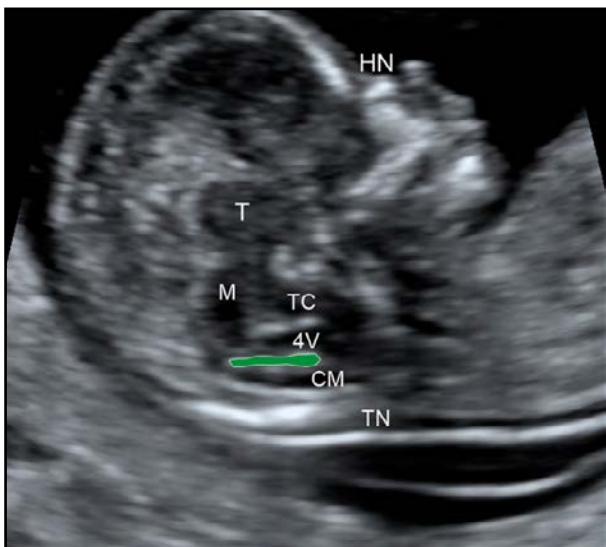


Figure 2. Sagittal plane (top) and axial plane (bottom) of 4 fetuses with absence of choroid plexus of the fourth ventricle. a: Case 2, trisomy 18; b: Case 18, trisomy 18; c: Case 1, triploidy; d: Case 3, trisomy 13.

Maternal demographic data, ultrasound findings, posterior prenatal course, and the outcome of pregnancy were obtained from the ultrasound reports of the obstetricians' medical records or from the patients themselves.

The statistical analysis was performed using Excel 2003 (Microsoft Excel, Microsoft Corp., Redmond, WA, USA) and was used to evaluate the presence or absence of the choroid plexus in the sagittal and axial planes, as well as the agreement between observers.

RESULTS

Our results are based on 74 volumes from 74 women. Fifty-four volumes were acquired prospectively and mixed

at random with 20 volumes from fetuses with an abnormal posterior fossa selected retrospectively from our image database. Transabdominal ultrasound examination was carried out in 61 cases (82%) and transvaginal ultrasound in 13 (18%). The volumes were classified as good, moderate, or poor quality (92%, 5%, and 3%, respectively). Medial maternal age was 35 years (range, 26-41 years), mean gestational age was 12+4 days (range, 11-14 days), and mean CRL was 61.72 mm (range, 46-84 mm). Mean NT length was 1.83 mm (range, 0.6-8.1).

The choroid plexus of the fourth ventricle was classified as present in 53 cases and absent in 21, with complete agreement between the observers in the sagittal and axial planes, except for 1 case (a fetus with Turner syndrome for which the 2 ultrasound specialists did not see the choroid plexus in the sagittal plane but 1 of the 2 saw it in the axial plane).

Of the 21 fetuses without a choroid plexus, 9 had a CNS abnormality (6 cases of spina bifida, 1 case of encephalocele, 1 case of mega cisterna magna, and 1 case of Dandy-Walker malformation). Chromosomal abnormalities were observed in 15 (5 cases of triploidy, 3 cases of trisomy 13, 6 cases of trisomy 18, and 1 case of 45X0) (Fig. 3).

The most relevant information for the 21 fetuses with absence of the choroid plexus in the fourth ventricle can be seen in Table I.

Fig. 2 shows some of the fetuses where the choroid plexus of the fourth ventricle cannot be seen and chromosome disorders were identified.

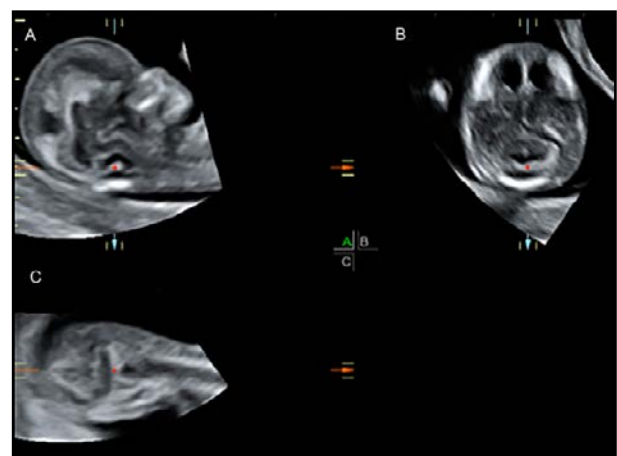


Figure 3. Windows a, b, c, d, and h show Case 9. CRL 84, T13. a and b show the absence of the choroid plexus of the fourth ventricle and the thalami; the peduncles and brainstem are lower and more posterior than usual. The arrows in b show the descent of the brain caused by Chiari II syndrome. c, Measurement of the lumbosacral myelomeningocele. d, rendering of the surface of the face showing a bilateral fissure that produces a deviation beyond the prolabium. The bilateral fissure is seen in the coronal plane of the fetal face. Windows e, f, and g show case 14. Dandy-Walker malformation. (e and f) sagittal and axial plane of the brain showing a large posterior fossa with a very small vermis and separate cerebellar hemispheres.

Table I.
Relevant data for 22 fetuses with absence of the choroid plexus of the fourth ventricle

Case	CRL (mm)	NT (mm)	MA (years)	Fetal karyotype	Abnormalities detected in the first trimester	Result
1	55	1.1	33	Triploidía	Delayed growth, abnormal hands, heart disease	Termination
2	48	2.5	30	T18	Delayed growth	Termination
3	49	5.7	38	T13	Hydrops	Termination
4	53	2.3	37	Triploidía	BCLP, malpositioned feet, heart disease, SUA	Termination
5	59	1.3	30	Triploidía	FLP medial, heart disease, malpositioned hands and feet	Termination
6	55	1.4	35	Triploidía	Micrognathia, delayed growth, abnormal hands	Termination
7	57	8.1	32	45X0	Cervical hygroma, hydrothorax	Normal delivery at term (*)
8	55	6.3	40	T18	Omphalocele, spina bifida, abnormal feet	Termination
9	84	5.4	41	T13	BCLP, spina bifida, abnormal feet	Termination
10	60	1.3	31	46XX	Spina bifida	Termination
11	56	1.6	34	46XX	Spina bifida	(**) cesarean
12	51	3.3	31	Triploidía	Medial CLP, delayed growth	MAPE
13	61	1.3	34	46XX	Occipital encephalocele	Termination
14	59	4.2	31	46XX	Dandy-Walker malformation	Termination
15	59	6	34	T13	BCLP, umbilical hernia, megabladder, retrognathia, heart disease, SUA	Termination
16	52	1.3	31	T18	Omphalocele, spina bifida	Termination
17	53	1.3	38	T18	Polydactyly, SUA, delayed growth	Termination
18	50	5.1	38	T18	Omphalocele, heart disease	Termination
19	56	0.9	4	46xx	Spina bifida	Termination
20	50	3.8	40	T18	SUA, polydactyly	Termination
21	52	1.2	36	46XY		Normal delivery at term (***)

* Diagnosis of coarctation of the aorta and mega cisterna magna after birth. ** Alive after laparoscopic surgery in utero. *** Healthy fetus. CRL, crown-rump length; NT, nuchal translucency; MA, maternal age; BCLP: bilateral cleft lip and palate. SUA: single umbilical artery.

Fig. 3 (a, b, c, d, and h) shows the posterior fossa of a fetus with spina bifida. Fig. 3 (e, f, and g) shows a Dandy-Walker malformation.

DISCUSSION

The option of correlating the ultrasound anatomy of the second trimester with that of the first trimester, together with the observation that Chiari II malformation can already manifest in the first trimester, led, in 2009, to the first publication (1) that suggested the possibility of screening for early open neural tube defects. The authors studied and measured the fourth ventricle (retrospectively, via the planes for measuring NT), which they called intracranial translucency (IT). The study concluded that in affected fetuses, the fourth ventricle was compressed by the caudal movement of the brain and the IT could never be visualized. In healthy fetuses, the anteroposterior

diameter of the fourth ventricle increases linearly from 1.5 mm with a CRL of 45 mm to 2.5 mm with a CRL of 84 mm. Measurement of the IT has been reported to be have high intra- and interobserver reproducibility (35).

Subsequent studies questioned whether IT disappeared in all fetuses affected by spina bifida, and simple observation gave way to brain stem biometrics and the ratio of the brain stem to the brain stem/occipital bone distance (BSOB), in an attempt to determine the movement of brain structures (8). Thus, new publications suggest that measurement of the cisterna magna could be the best parameter for evaluation and that this is below the fifth percentile in fetuses with open spina bifida (26). Some authors (20) propose facilitating screening with simple observation of the 4 echogenic parallel lines that define the 3 spaces to be evaluated in the hindbrain, brain stem, fourth ventricle, and cisterna magna. In the case of spina bifida, obliteration of the cisterna magna would affect normal visualization of the 4 lines and 3 spaces they define.

Only 3 lines and 2 spaces would be visible, and this would simplify screening.

Mangione et al (15) studied 260 cases including 52 with spina bifida and evaluated—in the midsagittal plane—IT, caudal movement of the brain stem, and the presence or absence of the cisterna magna. The authors concluded that not visualizing the cisterna magna is the best marker of spina bifida and that the absence of IT or the descent of the brain stem provides low but acceptable ratios.

Most experts agree that cerebellar lesions can be diagnosed with a high degree of precision only after weeks 18-24 of gestation. However, some publications have found that abnormal enlargement of the choroid plexus of the fourth ventricle in the first trimester may be associated with abnormalities of the cerebellum and vermis, such as mega cisterna magna, Blake pouch cyst, vermian hypoplasia, Dandy-Walker malformation, and Joubert syndrome.

Bornstein et al (27) present 2 cases of enlargement of the fourth ventricle/cisterna magna that were later diagnosed as Dandy-Walker malformation with partial vermian agenesis and inferior vermian hypoplasia with agenesis of the corpus callosum. Lachmann et al (28) retrospectively examined the posterior fossa in 4 fetuses diagnosed with Dandy-Walker malformation and complete vermian agenesis during the second trimester. The authors measured the fourth ventricle/cisterna magna from the occipital bone to the brain stem and found that the diameter was above the 95th percentile in the 4 fetuses.

In their retrospective study, Volpe et al (29) examined 14 fetuses that had a large fourth ventricle/cisterna magna with only 2 spaces and 3 lines. One involved a Blake pouch cyst that was confirmed by ultrasound during the second trimester. The other 13 cases had multiple malformation syndromes and/or chromosomal abnormalities with no confirmation of the diagnosis at autopsy. Volpe et al (30) later reported 3 cases of Dandy-Walker malformation and 1 case of Blake pouch cyst in a study of 21 cases with posterior fossa abnormality, 7 with chromosome disorders, and 3 with genomic imbalance.

García-Posada et al (26) reported the reference ranges for the cisterna magna in 80 healthy fetuses. The authors reviewed the cisterna magna in 5 cases of spina bifida, 3 of mega cisterna magna, 2 of Blake pouch cyst, and 1 of arachnoid cyst of the posterior fossa. The 5 cases of spina bifida had a cisterna magna below the 5th percentile and 2 of the cases of mega cisterna magna and the 2 cases of Blake pouch cyst had cisterna magna measurements above the 95th percentile.

Other, sporadic cases of posterior fossa defect in the first trimester have been reported. These proved to be nervous system disorders such as Joubert syndrome, as described by Mace et al (31), a case of Blake pouch cyst described by Lafouge et al (24), and a case of encephalocele described by Tonni et al (32).

Abnormality of the posterior fossa in the first trimester should also lead to suspect a possible association with chromosomal disorders. In 2011, Papastefanou et al (25) were the first to report a significant increase in IT in some chromosomal disorders (trisomies 13 and 18 and triploidy).

In 2012, Loureiro et al (22) measured the brain stem, BSOB, and the association between both measurements between weeks 11 and 11+6 in 45 cases of trisomy 18, 21 cases of trisomy 13, and 15 cases of triploidy and compared their findings with the normality curves of 1000 healthy fetuses. In euploid fetuses, the brain stem diameter and BSOB increased significantly with CRL, whereas the association between brain stem and BSOB decreased. In the 3 aneuploidy groups, the BSOB distance was significantly higher than that of the euploid fetuses. In fetuses with trisomy 13 and trisomy 18, the brain stem measurement was reduced. The association between brain stem and BSOB was below the 5th percentile in 16 cases (35.6%), 17 cases (81.0%), and 5 cases (33.3%) for trisomy 18, trisomy 13, and triploidy, respectively. Seven of the aneuploid fetuses had spina bifida, and in all 7 cases, the association between the brain stem and BSOB was above the 95th percentile. The authors concluded that many fetuses with trisomy 18, trisomy 13, and triploidy have abnormalities in the hindbrain between 11 and 13 weeks.

The pathophysiological explanation of why IT and the fourth ventricle disappear totally or partially in spina bifida is the caudal movement of the brain stem. The posterior surface of the brain stem moves toward the occipital bone, with the result that the future fourth ventricle is obliterated and the choroid plexus is compressed against the internal surface of the occipital bone. This movement is responsible for Chiari II malformation and for indirect intracerebral signs of spina bifida (ventriculomegaly, lemon sign, and banana sign), which we commonly see during the second trimester.

The lack of fenestration in the foramina of Luschka and Magendie accounts for the increase in size of the fourth ventricle, which prevents posterior rotation of the vermis and in turn leads to Blake pouch cyst. The upward movement of a hypoplastic vermis is associated with considerable enlargement of the fourth ventricle in the case of Dandy-Walker malformation.

It remains unclear why the fourth ventricle increases in size and the cisterna magna decreases in some fetuses, with the result that the choroid plexus adheres to the anterior surface of the occipital bone in such a way that it is not visible. Consequently, when we make a diagnosis of trisomy 18, trisomy 13, or triploidy, we cannot reach reliable conclusions, since in almost all cases, the patient chooses to terminate the pregnancy. Then, either no autopsy is performed or the autopsy does not provide results on such small and fragile structures as the cerebellum, choroid plexus, and vermis. Such is the problem in most of the cases of aneuploidy examined in the present

study and in studies published by other authors (29, 30). The various hypotheses include the possibility that many cases of posterior fossa defects have underlying abnormalities in the cerebellum and vermis (Dandy-Walker malformation and vermian hypoplasia or agenesis) or that there is a process of reabsorption similar to that responsible for NT.

In summary, an abnormal posterior fossa in the first trimester could indicate the possibility of an abnormality of the nervous system (spina bifida, encephalocele, Dandy-Walker malformation, Blake pouch cyst, subarachnoid cyst, Joubert syndrome) or of chromosome disorder (trisomy 13, trisomy 18, triploidy, 45X0, or genomic abnormalities). Abnormal posterior fossa defects could be identified using quantitative methods, such as measurement of the cisterna magna, IT, or the brain stem/BSOB ratio, or using qualitative methods, such as that proposed by Volpe et al (not visualizing 4 lines and 3 spaces but only 3 lines and 2 spaces). Alternatively, the method we propose—not visualizing the choroid plexus of the fourth ventricle—could also be applied. An abnormal posterior fossa in the first trimester could lead us to recommend a chromosomal and genetic study, especially if associated maternal biochemical or structural data are available, and/or perform a detailed study of the spinal column to rule out spina bifida during the first trimester and at 15 weeks, if we suspect descent of the brain stem. Lastly, if the fourth ventricle is increasing in size and we can rule out aneuploidy, we should monitor the anatomy of the posterior fossa. Our observations and the study of the few cases published to date suggest that if the fourth ventricle is increasing in size and the choroid plexus is not visible, there are no data in the first trimester that would enable us to differentiate between the various diseases of the posterior fossa (Blake pouch cyst, Dandy-Walker malformation, mega cisterna magna). Therefore, we should wait until week 20-22 to make a reliable diagnosis based on ultrasound and/or magnetic resonance.

We are aware that there are very few published cases of pathologic posterior fossa associated with chromosomal disorders and/or brain structural abnormalities. Larger series are necessary to confirm our results.

CONCLUSIONS

The choroid plexus of the fourth ventricle, which can be observed in the fetal brain between the brain stem and occipital bone in a midsagittal plane, is not visible in some cases of central nervous system disorders affecting the posterior fossa and aneuploidy.

In our experience, this may be associated with the pathophysiology of some abnormalities of the posterior fossa (spina bifida, Blake pouch cyst, Dandy-Walker malformation). Qualitative evaluation of the choroid plexus

of the fourth ventricle based on this simple ultrasound feature is reproducible and can facilitate detection of posterior fossa defects, which are often associated with aneuploidy.

This study was presented as an oral report at 12th World Congress in Fetal Medicine, Spain 2013 (T. Illescas, P. Martínez-Ten, B. Adiego, C. Bermejo, W. Sepúlveda. First trimester abnormal IV ventricle choroid plexus and posterior fossa defects) and at the 24th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, 14-17 September 2014, Barcelona, Spain (P. Martínez-Ten, T. Illescas, B. Adiego, M. Estévez, W. Sepúlveda. Absence of the choroid plexus of the IV ventricle in the first trimester as a predictor of posterior fossa anomalies and aneuploidies: a 3-dimensional ultrasound study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014;44:5).

REFERENCES

1. Chaoui R, Benot B, Mitkowska-Wozniak KS, Heling KS and Nicolaidis KH. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spinabifida at the 11-13 week scan. *Ultrasound ObstetGynecol* 2009;34:249-52.
2. Chaoui R, Nicolaidis KH. From nuchal translucency to intracranial translucency: Towards the early detection of spina bifida. *Ultrasound ObstetGynecol* 2010;35:133-8.
3. Chaoui R, Benoit B, Heling KS, Kagan KO, Pietzsch V, SarutLopez A, Tekesin I, Karl K. Prospective detection of open spina bifida at 11-13 weeks by assessing intracranial translucency and posterior brain. *Ultrasound ObstetGynecol* 2011;38:722-6.
4. Chaoui R, Nicolaidis KH. Detecting open spina bifida at the 11-13-week scan by assessing intracranial translucency and the posterior brain region: mid-sagittal or axial plane?. *Ultrasound ObstetGynecol* 2011;38:609-12.
5. Chen M, Chen H, Yang X, Wang HF, Yeung Leung T, Singh Sahota D et al. Intracranial translucency (IT) at 11+0 to 13+6 weeks in Chinese population. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012;25:489-92.
6. Finn M, Sutton D, Atkinson S, Ransome K, Sujenthrian P, Ditcham V et al. The aqueduct of Sylvius: A sonographic landmark for neural tube defects in the first trimester. *Ultrasound ObstetGynecol* 2011;38:640-5.
7. Fong KW, Toi A, Okun N, Al-shami E, Menezes RJ. Retrospective review of diagnostic performance of intracranial translucency in detection of open spina bifida at the 11 - 13-week scan. *Ultrasound ObstetGynecol* 2011;38:630-4.
8. Orlandi E, Rossi C, Perino A, Cucinella G(1), Orlandi F. Prospective sonographic detection of spina bifida at 11-14 weeks and systematic literature review. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:2363-7.
9. Lachmann R, Chaoui R, Moratalla J, Picciarelli G, Nicolaidis KH. Posterior brain in fetuses with open spina bifida at 11 to 13 weeks. *PrenatDiagn* 2011;31:103-6.
10. Mangione R, Lelong N, Fontanges M, Amat S, Rosenblatt J, Khoshnood B et al. Visualization of intracranial translucency at the 11 - 13-week scan is improved after specific training. *Ultrasound ObstetGynecol* 2011;38:635-9.
11. Egle D, Strobl I, Weiskopf-Schwendinger V, Grubinger E, Kraxner F, Mutz-Dehbalai IS et al. Appearance of the fetal posterior fossa at 11 + 3 to 13 + 6 gestational weeks on transabdominal ultrasound examination. *Ultrasound ObstetGynecol* 2011;38:620-4.
12. Scheier M, Lachmann R, Petros M, Nicolaidis KH. Three dimensional sonography of the posterior fossa in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound ObstetGynecol* 2011;38:625-9.
13. Sepulveda W, Wong AE, Fauchon DE. Fetal spinal anomalies in a first-trimester sonographic screening program for aneuploidy. *PrenatDiagn* 2011;31:107-14.

14. Shojai R, Benoit B, Chaoui R, Bretelle F, D'Ercole C. P25.17: Intracranial translucency and open spina bifida. *Ultrasound ObstetGynecol* 2010;36:269.
15. Mangione R, Dhombres F, Lelong N, Amat S, Atoub F, Friszer S, Khoshnood B, Jouannic JM. Screening for fetal spina bifida at the 11-13-week scan using three anatomical features of the posterior brain. *Ultrasound ObstetGynecol* 2013;42:416-20.
16. Bernard JP, Cuckle HS, Stirnemann JJ, Salomon LJ, Ville Y. Screening for fetal spina bifida by ultrasound examination in the first trimester of pregnancy using fetal biparietal diameter. *Am J ObstetGynecol* 2012;207:306.
17. Karl K, Benoit B, Entezami M, Heling KS, Chaoui R. Small biparietal diameter in fetuses with spina bifida on 11-13-week and mid-gestation ultrasound. *Ultrasound ObstetGynecol* 2012;40:140-4.
18. Arigita M, Martinez D, Nadal A, Borrell A. Spina bifida in a 13-week fetus with a normal intracranial translucency. *PrenatDiagn* 2011;31:1104-5.
19. Kavalakis I, Souka A P, Pilalis A, Papastefanou I, Kassanos D. Assessment of the posterior brain at 11-14 weeks for the prediction of open neural tube defects. *Prenatal Diagnosis* 2012;32:1143-6.
20. Khalil A, Coates A, Papageorghiou A, Bhide A, Thilaganathan B. Biparietal diameter at 11-13 weeks' gestation in fetuses with open spina bifida. *Ultrasound ObstetGynecol* 2013;42:409-15.
21. Loureiro T, Ushakov F, Montenegro N, Gielchinsky Y, Nicolaidis KH. Cerebral ventricular system in fetuses with open spina bifida at 11-13 weeks' gestation. *Ultrasound ObstetGynecol* 2012;39:620-4.
22. Loureiro T, Ferreira AF, Ushakov M, N Montenegro, Nicolaidis KH. Dilated fourth ventricle in fetuses with trisomy 18, trisomy 13 and triploidy at 11-13 weeks' gestation. *Fetal DiagnTher* 2012;32:186-9.
23. Ferreira AF, Syngelaki A, Smolin A, Vayna AM, Nicolaidis KH. Posterior brain in fetuses with trisomy 18, trisomy 13 and triploidy at 11 to 13 weeks' gestation. *PrenatDiagn* 2012;32:854-8.
24. Lafouge, G. Gorincour, R. Desbriere, E. Quarello. Prenatal diagnosis of Blake's pouch cyst following first-trimester observation of enlarged intracranial translucency. *Ultrasound ObstetGynecol* 2012;40:479-83.
25. Papastefanou I, Souka AP, Pilalis A, Panagopoulos P, Kassanos D. Fetal intracranial translucency and cisterna magna at 11 to 14 weeks: reference ranges and correlation with chromosomal abnormalities. *PrenatDiagn* 2011;31:1189-92.
26. García-Posada R, Eixarch E, Sanz M, Puerto B, Figueras F, Borrell A. Cisterna magna width at 11-13 weeks in the detection of posterior fossa anomalies. *Ultrasound ObstetGynecol* 2013;41:515-20.
27. Bornstein E, Goncalves Rodriguez JL, Álvarez Pavón EC, Quiroga H, Or D, Divon MY. First-trimester sonographic findings associated with a Dandy-Walker malformation and inferior vermian hypoplasia. *J Ultrasound Med* 2013;32:1863-8.
28. Lachmann R, Sinkovskaya E, Abuhamad A. Posterior brain in fetuses with Dandy-Walker malformation with complete agenesis of the cerebellar vermis at 11-13 weeks: A pilot study. *PrenatDiagn* 2012;32:765-9.
29. Volpe P, Muto B, Passamonti U, Rembouskos G, De Robertis V, Campobasso G, et al. Abnormal sonographic appearance of posterior brain at 11-14 weeks and fetal outcome. *PrenatDiagn* 2015; 35:717-23.
30. Volpe P, Contro E, Fanelli T, Muto B, Pilu G, Gentile M. Appearance of the fetal posterior fossa at 11-14 weeks in fetuses with Dandy-Walker malformation or chromosomal anomalies. *Ultrasound ObstetGynecol* 2016;47:720-5.
31. Mace P, Quarello E. Analysis of fetal posterior fossa during the first trimester ultrasound scan. *GynecolObstetFertil* 2016;44: 43-55.
32. Tonni G, Grisolia G. Dilated intracranial translucency and blake's pouch cyst: First-trimester ultrasound markers of occipital cephalocele diagnosed using novel three dimensional reslicing technique. *J Clin Ultrasound* 2014;42:157-61.
33. Nicolaidis KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J ObstetGynecol* 2004;191:45-67.
34. www.fetalmedicine.com/fmf/online-education/01-11-136-week-scan [Accessed 1 August 2009].
35. Adiego B, Illescas T, Martinez-Ten P, Bermejo C, Pérez Pedrogosa J, Wong AE, Sepulveda W. Intracranial translucency at 11-13 weeks of gestation: prospective Evaluation and reproducibility of measurements. *Prenat Diagn* 2012;32:259-63.



Trabajo Original

Clinical outcomes in elective vitrification of embryos

Resultados clínicos en el programa de vitrificación electiva de embriones

Rafael Sellers Gil¹, Jorge Ten Morro¹, M^a Carmen Tió Marquina¹, Francisco Sellers López^{1,2} and Rafael Bernabeu Pérez^{1,2}

¹Unidad de Biología de la Reproducción. Instituto Bernabeu. ²Cátedra de Medicina Comunitaria y Salud Reproductiva. Universidad Miguel Hernández.

Elche. Alicante

Abstract

Objective: To compare the clinical outcomes of an elective vitrification program with those of a fresh embryo transfer program including vitrification of the remaining embryos.

Material and methods: Retrospective study of 99 cycles from the elective vitrification program (Group A) and 150 cycles from the nonelective vitrification program (Group B) carried out from January 2014 to December 2015 in Instituto Bernabeu, Alicante, Spain. In both groups, the embryos were from the patient's own oocytes. The variables evaluated in group A were clinical indication, endometrial preparation protocols for frozen embryo transfer, percentage of embryo survival after thawing, and day of embryo vitrification. The main clinical indication (54.5% of cases) in Group A was to avoid ovarian hyperstimulation syndrome.

Outcomes: The percentage of embryo implantation (35.2% vs. 27%), the percentage of positive pregnancies with β -hCG (58.5% vs. 42.9%), and the percentage of clinical pregnancy (41.5% vs. 32.5%) were superior in Group A when we transferred embryos of types A and/or B according to the ASEBIR classification, although no statistically significant differences were found ($p = 0.230$, $p = 0.082$, and $p = 0.360$, respectively).

Conclusions: A "freeze-all" strategy is the procedure of choice for avoiding ovarian hyperstimulation syndrome or possible embryo-endometrium asynchrony at the time of the transfer. It also provides clinical results that are at least comparable to those obtained with fresh embryo transfer.

Key words:

In vitro fertilization. embryo elective vitrification. embryo selection. frozen embryo transfer. fresh embryo transfer

Resumen

Objetivo: Comprobar los resultados clínicos del programa de vitrificación electiva de embriones frente al de transferencia en fresco y congelación de los embriones restantes.

Material y métodos: Se han estudiado de forma retrospectiva 99 ciclos de vitrificación electiva (Grupo A) y 150 ciclos de vitrificación no electiva (Grupo B) realizados entre enero de 2014 y diciembre de 2015 en el Instituto Bernabeu de Alicante. En ambos grupos los embriones obtenidos provenían de ovocito propio. En el grupo A se valoraron las indicaciones clínicas, los protocolos de preparación endometrial para la criotransferencia (CT), el porcentaje de supervivencia embrionaria a la descongelación y el día de vitrificación embrionaria. La indicación clínica mayoritaria (54.5% de los casos) en el grupo A fue evitar el Síndrome de Hiperestimulación Ovárica (SHO).

Resultados: El porcentaje de implantación embrionaria (35,2% vs. 27%), el de embarazo positivo con β (58.5% vs. 42.9%) y el de embarazo clínico (41,5% vs. 32,5%) fue superior en el grupo A cuando se transfirieron embriones de categoría A y/o B según los criterios de la Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR), aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,230$, $p = 0,082$ y $p = 0,360$, respectivamente).

Conclusiones: La vitrificación electiva de embriones nos ha permitido por un lado evitar complicaciones como el SHO y por otro, obtener resultados clínicos cuanto menos comparables a los ofrecidos con transferencia embrionaria en fresco.

Palabras clave:

Fecundación in vitro. Vitrificación electiva de embriones. Selección embrionaria. Criotransferencia. Transferencia en fresco

Recibido: 17/09/2016
Aceptado: 07/03/2017

Correspondencia:

Rafael Sellers Gil.
Instituto Bernabeu.
Avda. de La Albufereta, 31.
03016 Alicante
e-mail: rafael sellersg@gmail.com

INTRODUCTION

Increased efficiency in stimulation techniques in recent years and improved embryo culture conditions in the *in vitro* fertilization (IVF) laboratory have made it possible to obtain several transferable embryos. Nevertheless, the current tendency is to transfer a single embryo in order to reduce the frequency of multiple pregnancies and their complications. The success rates of single-embryo transfer are similar to those of double-embryo transfer (1).

In the last few years, elective freezing has been proposed in order to avoid some of the complications of assisted reproduction cycles and improve the efficiency of cryopreservation of a whole embryo cohort using vitrification (2-4). Frozen embryos are transferred in a subsequent cycle, with appropriate preparation of the endometrium following current protocols or the natural cycle.

The number of transfers of cryopreserved embryos (frozen embryo transfer [FET]) has recently increased thanks to the advantages offered by vitrification of embryos (5, 6). Since high-quality embryos are generally cryopreserved, they usually guarantee appropriate results after FET (7).

Embryos can be frozen at any stage of their development, as the percentage of survival is similar for all of them. Consequently, there is no consensus on the best stage for vitrification.

Embryo cryopreservation by vitrification makes it possible to defer transfer for various reasons, mainly to avoid ovarian hyperstimulation syndrome (OHS), to obtain an appropriate endometrium for embryo nesting, or to allow for preimplantation genetic diagnosis. Other reasons for this approach are to synchronize slow growing embryos with the requirements of the endometrium or to defer transfer because of the contraindication for pregnancy in patients who have to undergo immediate treatment of cancer.

The objective of this study was to collect clinical data from an elective embryo vitrification program between January 2014 and December 2015 and compare them with data from the fresh embryo transfer program.

MATERIAL AND METHODS

Study population

We performed a retrospective study at Instituto Bernabeu, Alicante, Spain.

We included 99 elective vitrification cycles with embryos in their third or fifth day of development. The number of cycles is greater than the number of patients because some patients attempted more than 1 FET during the data collection period.

The data collected for group A cycles were clinical indica-

tion for embryo freezing, day of vitrification, endometrial preparation protocol for FET, embryo survival on thawing, and grading of the embryo according to developmental stage based on the criteria of Asociación Española para el Estudio de la Biología de la Reproducción (ASEBIR [Spanish Association for the Study of Reproductive Biology]) (8).

Group B included 150 cycles in which embryos were transferred fresh, with the spare embryos in the cycle undergoing vitrification. As in Group A, only embryos from their own oocyte were taken into consideration.

Embryo vitrification cycles for preimplantation genetic diagnosis or complete chromosomal screening were not included, since they could introduce confounding factors such as partner with advanced age, history of recurrent miscarriage, and being a carrier of mutations or chromosomal abnormalities.

All patients were informed about the procedures and provided their corresponding informed consent.

Ovarian stimulation and oocyte collection

Ovarian stimulation was performed on an individual basis depending on the characteristics of the patient using 2 standard protocols: a short protocol (with antagonists) and a long protocol (with agonists).

The process finished 36 hours after induction of ovulation with ultrasound-guided transvaginal ovarian drilling under sedation.

IVF, intracytoplasmic sperm injection, and embryo development

Once all of the cumulus-oocyte complexes were recovered using ovarian drilling, they were washed using a buffered medium (G-MOPS Plus™; Vitrolife). The cells of the cumulus and of the corona radiata surrounding the oocyte were denuded using hyaluronidase and then aspirated gently with a Pasteur pipette.

In clinical cases with completely normal male factor, we decided to perform conventional IVF, whereas in cases with severe abnormalities of the male factor, we used intracytoplasmic sperm injection (ICSI), which was performed between 3 and 5 hours after oocyte collection.

After 16-18 hours, fertilization was verified based on the presence of 2 pronuclei and 2 polar bodies. The zygotes obtained were cultured individually in 30- μ L microdrops in cleavage medium (CM, Cook Medical, Bloomington, USA) until day 3 of embryo culture. In cycles with a long culture, the embryos were passed to CCM medium (Vitrolife, Göteborg, Sweden) on day 3 until the blastocyst phase was reached on day 5 or 6 of development. Culture was performed under conditions of hypoxia using a mixture of 7% oxygen and 7% CO₂. The embryos were periodically

observed to evaluate their development and grade them according to the criteria of ASEBIR.

Embryo vitrification and devitrification protocols

Embryos selected for elective vitrification according to clinical criteria and the embryos remaining from fresh transfer cycles were cryopreserved following the protocol established by IrvineScientific®. A closed HSV straw (Crio-BioSystem Group IMV Technologies) was used for storage in liquid nitrogen at -196°C . The same protocol was used for embryo devitrification.

Embryo transfer

The embryo was transferred in both groups using abdominal ultrasound with a flexible catheter (Rocket Medical, UK).

In the case of embryo transfer in the same stimulation cycle, the most appropriate time point in embryo development was chosen, and the corresponding progesterone support was provided.

FET was based on 2 strategies:

- Natural cycle, based on ultrasound ovulation criteria. This was sometimes modified with administration of Ovitrelle®.
- Artificial cycle, based on administration of estradiol in transdermal patches (Evopad®; Janssen) or orally (Meriestra®; Novartis) from the first day of the cycle, at increasing doses, and with ultrasound verification of appropriate endometrial development. Transvaginal progesterone (600 mg daily) was subsequently added (Utrogestan®; Seid).

If a suitable endometrium was not obtained, stimulation was with Letrozole (Femara®; Novartis).

Statistical analysis

Data were collected using IBM® SPSS Statistics for Windows, Version 20.0.

Data were described using mean (SD) or percentages depending on the type of variable. Quantitative variables were compared using the t test; categorical variables were compared using the Fisher exact test or χ^2 test.

RESULTS

With respect to the 99 cycles in Group A, the main clinical indication (54.5%) was avoidance of ovarian hyperstimulation, which was achieved in all cases. In the remaining cycles, the indications were as follows: presence of elevat-

ed progesterone in blood on the day of the ovulation trigger (14.1%), unsuitable endometrium (15.2%), slow-growing embryos (10.1%), and personal reasons (6.1%). As for the endometrial preparation protocols for embryo transfer, cycles involving estrogen replacement accounted for 89.9% of cases, whereas natural preparation stimulated with Ovitrelle® represented 9.1%. There was only 1 case of endometrial preparation with a cycle stimulated with Letrozole.

Table I shows the overall clinical results for both groups. The groups were homogeneous in terms of patient age, endometrial thickness, and number of embryos transferred. No statistically significant differences were observed for any of the parameters studied, with the exception of the number of embryos thawed ($p = 0.006$), those that survived ($p = 0.007$), and those that were transferred ($p = 0.003$), which was always higher in Group A.

Figure 1 shows all the cycles in both groups depending on the day of development when vitrification was performed. In most cases in Group B, it was decided to vitrify the remaining embryos on the fifth day of development, whereas in Group A, the cases were more widely distributed.

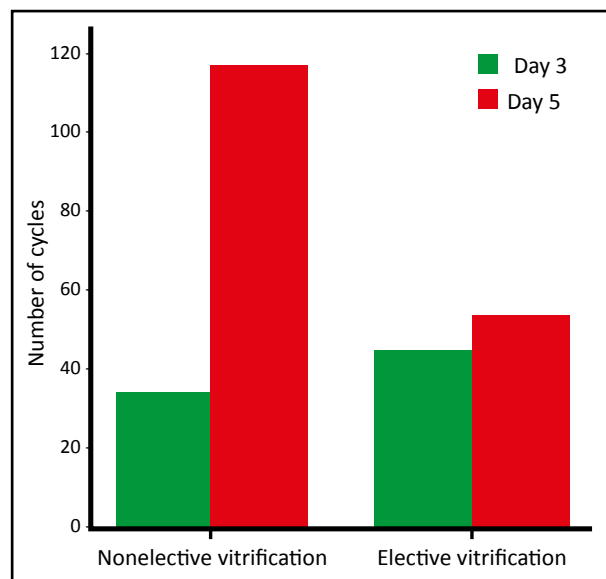


Figure 1.

As for the percentage of implantation, and to avoid possible bias resulting from embryo quality, a more in-depth study was made by comparing data when embryos are grouped in category A and/or B of ASEBIR (Table II). The main result in this respect was the greater percentage of implantation in Group A by transferring embryos of the same grade. While the difference was not statistically significant ($p = 0.230$), the percentage of implantation tended to be higher when elective vitrification was used.

Table 3 shows the clinical results obtained in both groups according to embryo quality. The most revealing result is the percentage of positive pregnancies with β -hCG (β -hCG > 6 mIU/mL), which is higher in Group A, although the difference is not statistically significant ($p = 0.082$). However, elective vitrification does tend to be associated with this clinical parameter. Similarly, the clinical pregnancy rate was higher in Group A, even though the difference between the groups was not statistically significant ($p = 0.360$).

Table I.

Overall clinical outcomes in both groups

	Group A (elective vitrification)	Group B (non-elective vitrification)	p
Patient's age	35.03 \pm 3.905	34.87 \pm 3.830	0.76
Endometrial thickness (mm)	8.69 \pm 1.648	8.88 \pm 1.600	0.39
No. of frozen embryos	2.09 \pm 0.801	1.79 \pm 0.838	0.006
No. of embryos that survive	1.97 \pm 0.680	1.69 \pm 0.843	0.007
No. of embryos transferred	1.77 \pm 0.533	1.55 \pm 0.563	0.003
No. of embryos transferred (A and/or B)	1.10 \pm 0.843	0.95 \pm 0.777	0.15
No. of embryos transferred (C)	0.56 \pm 0.747	0.57 \pm 0.757	0.89
Percentage of embryos surviving	94.1	94.4	0.98
Percentage of positive pregnancies with β	45.5	47.3	0.80
Percentage of clinical pregnancies	32.3	35.4	0.68
No. of amniotic sacs	1.24 \pm 0.43	1.17 \pm 0.38	0.47
Percentage of clinical abortions	27.27	15.1	0.18
Percentage of implantations	23.7	26.8	0.90

Note: Values are shown as mean \pm SD. A p value < 0.05 indicates that the difference between the groups is statistically significant.

Table II.

Percentage of implantation in both groups according to embryo quality

	Group A (n = 88)		Group B (n = 122)		p
	No implantation	Implantation	No implantation	Implantation	
A and/or B	57 (64.8%)	31 (35.2%)	89 (73%)	33 (27%)	0.230

Table II.

Clinical results in both groups according to embryo quality

	Group A	Group B	p
Percentage of positive pregnancies with β	58.5	42.9	0.082
Percentage of clinical pregnancies	41.5	32.5	0.360
Percentage of medical abortions	21.7	17.9	0.739

DISCUSSION

The present study evaluated the clinical outcomes of an elective embryo vitrification program by comparing them with those of fresh transfer and freezing of the remaining embryos.

The results obtained suggest that elective vitrification, or a segmented strategy, has advantages in the various IVF cycles where it was applied, since it prevented ovarian hyperstimulation and transfer of slow-growing embryos without compromising a patient's ability to become pregnant. Furthermore, the effectiveness of assisted reproduction techniques can be improved when embryo transfer is deferred and the embryos for transfer are frozen (9).

Cryopreservation could not be applied using vitrification without recent advances in cryobiology (10,11). Similarly, vitrification has led to a high percentage of embryo survival on thawing compared with other techniques such as slow freezing (11), resulting in a greater percentage of implantation and subsequent pregnancy per FET performed (12-14). It is also possible that the thawing process selects the embryos to be transferred in each FET on a numerical and morphological basis (15,16). Successful FET makes it possible to transfer a limited number of embryos, which in most cases are of optimal quality, and to prevent subsequent complications associated with multiple pregnancy (17).

Elective vitrification can also be implemented as an alternative for preventing the harmful effects of ovarian stimulation on embryo-endometrial synchrony (15-18), since some stimulations have been shown to compromise suitable receptivity of the endometrium once FET has been carried out (19,20). This strategy makes it possible to transfer embryos at the time of highest endometrial receptivity.

Ovarian hyperstimulation is the most severe complication in any ovarian stimulation process, since it prevents transfer of the embryo during the stimulation cycle. In addition, deferring transfer using elective vitrification proves that not only does the risk of ovarian hyperstimulation decrease, but the percentage of pregnancies increases with respect to the cycles where the transfer was fresh (21-25). Similarly, some studies support the thesis that elective vitrification cycles have higher percentages

of pregnancies than those where the transfer was fresh (26,27), whereas in others this affirmation is refuted (28).

Another study found the percentage of clinical pregnancy to be 80% for embryos that were thawed after elective vitrification and 65% for those from fresh cycles (16). Although we found no statistically significant differences, our clinical results were similar in both groups. However, when both groups are given embryos of the same grade (A and/or B according to the criteria of ASEBIR), the outcomes of pregnancy and embryo implantation tended to be better in cases of elective vitrification. Nevertheless, in order to really compare the efficacy of elective vitrification with fresh transfer, we must take into account the cumulative pregnancy rate with respect to all attempts made until pregnancy is achieved. We are currently collecting information for a future review of this subject.

There may be some reservations about the health of children born after application of assisted reproduction techniques, and, more specifically, after elective freezing (29-1). One study compared results from 3 different groups: those born from fresh transferred embryos, those born from frozen embryos, and those born after spontaneous pregnancies. Embryo freezing did not affect perinatal outcomes compared with fresh embryo transfer, although the overall perinatal outcomes of both assisted reproduction techniques were worse than those of spontaneous pregnancies (30).

As for the possibility of malformations, one study analyzed children born from spontaneous pregnancies and those born from singleton pregnancies after IVF or ICSI with fresh transfer and elective vitrification (31). Again, the authors concluded that neonatal outcomes for children born from singleton pregnancies after embryo freezing are better than those for children born from fresh transfer, although worse than those of children born from spontaneous pregnancies. In any case, no significant differences were observed in the percentages of congenital malformations.

Other reviews (32,33) have shown that the birth weight of babies conceived using freezing is greater than that of those born using fresh transfer, whereas it is no different from babies born after a spontaneous pregnancy. These studies investigate the uncertainty surrounding the epigenetics of embryo freezing in children conceived using this approach.

Lastly, we were unable to confirm the status of the newborns after elective vitrification, since the information was not available from the patients. Nevertheless, this information is being collected, together with the cumulative pregnancy rates, for purposes of a future review.

In conclusion, elective vitrification of embryos is not only the procedure of choice for addressing ovarian hyperstimulation or possible embryo-endometrium asynchrony at transfer, but it also yields clinical results that are at least similar to those obtained after fresh transfer.

Conclusions: Elective vitrification of embryos has enabled us to prevent complications such as ovarian hyperstimulation and obtain clinical results that are at least similar to those obtained with fresh embryo transfer.

REFERENCES

1. Yanaiharu A, Yorimitsu T, Motoyama H, Ohara M, Kawamura T. Clinical outcome of frozen blastocyst transfer: Single versus double transfer. *J Assist Reprod Genet* 2008;25:531-4.
2. Barnhart KT. Are we ready to eliminate the transfer of fresh embryos in vitro fertilization? *Fertil Steril* 2014;102:1-2.
3. Evans J, Hannan NJ, Edgell TA, Vollenhoven BJ, Lutjen PJ, Osianlis T et al. Fresh versus frozen embryo transfer: Backing clinical decisions with scientific and clinical evidence. *Hum Reprod Update* 2014;20:808-21.
4. Weinerman R, Mainigi M. Why we should transfer frozen instead of fresh embryos: The translational rationale. *Fertil Steril* 2014;102:10-8.
5. Salumets A, Suikkari AM, Mäkinen S, Karro H, Roos A, Tuuri T. Frozen embryo transfers: implications of clinical and embryological factors on the pregnancy outcome. *Hum Reprod* 2006;21:2368-74.
6. Wong KM, Mastenbroek S, Repping S. Cryopreservation of human embryos and its contribution to in vitro fertilization success rates. *Fertil Steril* 2014;102:19-26.
7. Veleza Z, Orava M, Nuojua-Huttunen S, Tapanainen JS, Martikainen H. Factors affecting the outcome of frozen-thawed embryo transfer. *Hum Reprod* 2013;28:2425-31.
8. ASEBIR, Cuadernos de embriología clínica. Criterios ASEBIR de valoración morfológica de oocitos, embriones tempranos y blastocistos humanos. 3ª Ed. Madrid:Góbal;2015.
9. Maheshwari A, Bhattacharya S. Elective frozen replacement cycles for all: Ready for prime time? *Hum Reprod* 2013;28:6-9.
10. Le Lannou D, Griveau JF, Laurent MC, Gueho A, Veron E, Morcel K. Contribution of embryo cryopreservation to elective single embryo transfer in IVF-ICSI. *Reprod BioMed Online* 2006;13:368-75.
11. Loutradi KE, Kolibianakis EM, Venetis CA, Papanikolaou EG, Pados G, Bontis I et al. Cryopreservation of human embryos by vitrification or slow freezing: A systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* 2008;90:186-93.
12. Cao YX, Xing Q, Li L, Cong L, Zhang ZG, Wei ZL et al. Comparison of survival and embryonic development in human cryopreserved by slow freezing and vitrification. *Fertil Steril* 2009;92:1306-11.
13. Glujovsky D, Pesce R, Fiszbaun G, Sueldo C, Hart RJ, Ciapponi A. Endometrial preparation for women undergoing embryo transfer with frozen embryos or embryos derived from donor oocytes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20:CD006359.
14. Valojerdi M, Eftekhari-Yazdi P, Karimian L, Hassani F, Movaghar B. Vitrification versus slow freezing gives excellent survival, post warming embryo morphology and pregnancy outcomes for human cleaved embryos. *J Assist Reprod Genet* 2009;26:347-54.
15. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfers in normal responders. *Fertil Steril* 2011;96:344-8.
16. Shapiro BS, Daneshmand ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C, Thomas S. Evidence of impaired endometrial receptivity after ovarian stimulation for in vitro fertilization: a prospective randomized trial comparing fresh and frozen-thawed embryo transfers in high responders. *Fertil Steril* 2011;96:516-8.
17. Gomaa H, Baydoun R, Sachak S, Lapana I, Soliman S. Elective single embryo transfer: Is frozen better than fresh? *JBRA Assist Reprod* 2016;20:03-07.
18. Roque M, Valle M, Guimaraes F, Sampaio M, Geber S. Freeze-all policy: fresh vs. frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril* 2015;103:1190-3.
19. Aflatoonian A, Moghaddam FM, Mashayekhy M, Mohamadian F. Comparison of early pregnancy and neonatal outcomes after frozen and fresh embryo transfer in ART cycles. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:695-700.

20. Pavone ME, Innes J, Hirshfeld-Cytron J, Kazer R, Zhang J. Comparing thaw survival, implantation and live birth rates from cryopreserved zygotes, embryos and blastocysts. *J Hum Reprod Sci* 2011;4:23-8.
21. Borges E Jr, Braga DP, Setti AS, Vingris L, Figueira Rde C, Iaconelli A Jr. Strategies for the management of OHSS : Results from freezing-all cycles. *JBRA Assist Reprod* 2016;20:08-12.
22. d' Angelo A. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: Cryopreservation of all embryos. *Semin Reprod Med* 2010;28:513.8.
23. Devroey P, Polyzos NP, Blockeel C. An OHSS free clinic by segmentation of IVF treatment. *Hum Reprod* 2011;26:2593-7.
24. Endo T, Honnma H, Hayashi T, Chida M, Yamazaki K, Kitajima Y et al. Contribution of GnRh agonist administration for 1 week, after hCG injection, prevents ovarian hyperstimulation syndrome following elective cryopreservation of all pronucleate embryos. *Hum Reprod* 2002;17:2548-51.
25. Wadal I, Matson PL, Troup SA, Hughes S, Buck P, Lieberman BA. Outcome of treatment subsequent to the elective cryopreservation of all embryos from women at risk of the ovarian hyperstimulation syndrome. *Hum Reprod* 1992;7:962-966.
26. Aflatoonian A, Oskouian H, Ahmadi S, Oskouian L. Can fresh embryo transfers be replaced by cryopreserved-thawed embryo transfers in assisted reproductive cycles? A randomized controlled trial. *J Assist Reprod Genet* 2010;27:357-63.
27. Lurie D, Check JH, Nazari A, Choe JK, Lee G. Cumulative pregnancy rates after four embryo transfers of either fresh or frozen embryos. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2001;28:148-52.
28. Zhu D, Zhang J, Cao S, Heng BC, Huang M, Ling X et al. Vitrified-warmed blastocyst transfer cycles yield higher pregnancy and implantation rates compared with fresh blastocyst transfer cycles-time for a new embryo transfer strategy? *Fertil Steril* 2011;95:1691-5.
29. Wennerholm UB, Henningsen AK, Romundstad LB, Bergh C, Pinborg A, Skjaerven R et al. Perinatal outcomes of children born after frozen-thawed embryo transfer: A Nordic cohort study from the CoNARTaS group. *Hum Reprod* 2013;28:2545-53.
30. Pelkonen S, Koivunen R, Gissler M, Nuojua-Huttunen S, Suikkari AM, Hydén-Granskog C et al. Perinatal outcome of children born after frozen and fresh embryo transfer: the Finnish cohort study 1995–2006. *Hum Reprod* 2010;25:914-23.
31. Pinborg A, Loft A, Aaris Henningsen AK, Rasmussen S, Andersen AN. Infant outcome of 957 singletons born after frozen embryo replacement: The Danish National Cohort Study 1995–2006. *Fertil Steril* 2010;94:1320-27.
32. Nakashima A, Araki R, Tani H, Ishihara O, Kuwahara A, Irahara M et al. Implications of assisted reproductive technologies on term singleton birth weight: an analysis of 25,777 children in the national assisted reproduction registry of Japan. *Fertil Steril* 2013;99:450-5.
33. Shapiro BS, Daneshmand ST, Bedient CE, Garner FC. Comparison of birth weights in patients randomly assigned to fresh or frozen-thawed embryo transfer. *Fertil Steril* 2016;106:317-21.



Trabajo Original

Grade III and IV perineal tears: risk factors and clinical progress

Desgarros perineales de III y IV grado. Factores de riesgo y evolución clínica

Maitane Lacunza Areta, Gemma Garay Rubio, María José Fernández Mellado, Tania Arriba Olivenza, Mercedes Fraca Padilla and Daniel Andía Ortiz

Servicio Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Basurto. Bilbao

Resumen

Objetivo: estudiar la prevalencia de los factores de riesgo relacionados con los desgarros del esfínter anal y su evolución clínica a corto plazo.

Material y métodos: estudio retrospectivo observacional de desgarros de III y IV grado durante 3 años. Hemos valorado factores de riesgo maternos y aquellos relacionados con el parto. Además hemos seguido a las pacientes durante el primer año postparto.

Resultados: la incidencia de desgarros del esfínter anal ha sido del 2,03%, siendo el 62,6% de tipo IIIA.

Como factores de riesgo modificables han destacado el parto instrumental (61%); con un riesgo relativo de desgarro para el fórceps del 9,1%, del 4,4% para las ventosas y del 3,6% para las espátulas, frente al 0,86% para los partos eutócicos. El expulsivo prolongado de más de 3 horas se ha dado en casi el 50% de pacientes. Dentro de los no modificables observamos la primiparidad en el 85,1% de casos.

En el primer control clínico el 63,9% de las pacientes están asintomáticas y en el segundo el 92,7%, objetivando también una mejoría del tono perineal.

Conclusión: la formación de los profesionales es fundamental para valorar los factores de riesgo y el correcto diagnóstico y tratamiento de estas lesiones. Además es importante realizar un control evolutivo de estas pacientes y enseñarles a ejercitar la musculatura pélvica.

Abstract

Objective: To study the prevalence of risk factors associated with obstetric anal sphincter injury and its development in the short term.

Material and methods: Observational retrospective study of grade III and IV tears over a period of 3 years. We evaluated maternal risk factors and factors related to childbirth. We also followed patients during the first year after delivery.

Results: The incidence of anal sphincter tears was 2.03% (62.6% type IIIA).

The principal modifiable risk factors were instrumental delivery (61%), with a relative risk of laceration of 9.1% for forceps, 4.4% for vacuum extraction, and 3.6% for spatulas, compared with 0.86% for normal deliveries. Prolonged labor (more than 3 hours) was recorded in nearly 50% of patients. The main nonmodifiable risk factor was primiparity (85.1% of cases).

At the first check-up, 63.9% of patients were asymptomatic; at the second, 92.7% were asymptomatic, and perineal tone had improved.

Conclusion: Health professionals must be trained to assess risk factors for perineal tears, as well as to make a correct diagnosis and provide appropriate treatment. Patients should be followed up and receive instructions on pelvic floor muscle exercises.

Palabras clave:

Desgarros de esfínter anal. Factores de riesgo. Incontinencia fecal/anal. Incontinencia urinaria. Ejercicios de músculos de suelo pélvico

Key words:

Obstetric anal sphincter injuries (OASIS). Risk factors. Anal/Faecal incontinence. Urinary incontinence. Pelvic floor muscle exercises.

Recibido: 08/12/2016
Aceptado: 06/06/2017

Lacunza Areta M, Garay Rubio G, Fernández Mellado MJ, Arriba Olivenza T, Fraca Padilla M, Andía Ortiz D. Grade III and IV perineal tears: risk factors and clinical progress. Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):444-448

Correspondencia:

Maitane Lacunza Areta.
Servicio Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario Basurto.
Montevideo Etorb., 18.
48013 Bilbao
e-mail: mlareta@hotmail.es

INTRODUCTION

Intrapartum anal sphincter tears are the risk factor that is most closely related to fecal incontinence in women and potentially the most modifiable. Grade III or IV perineal tears are estimated to occur in 0%-8% of vaginal deliveries (1-5).

Intrapartum diagnosis and suture are essential if sequelae affecting quality of life are to be avoided (6-9).

Our objective was to study the prevalence of risk factors associated with obstetric anal sphincter injuries (OASIS) and the clinical course of patients with OASIS that are identified and repaired intrapartum.

MATERIAL AND METHODS

We performed a retrospective observational study at Hospital Universitario Basurto, Bilbao, Spain, in which we included women with a grade III or IV intrapartum tear during the period 2012-2014.

We analyzed the prevalence of risk factors, which were classified into 3 groups:

- Maternal: age and parity.
- Fetal: birth weight.
- Delivery-related factors: induction, epidural anesthesia, duration (precipitate labor and prolonged labor), presentation (cephalic, occipitosacral, breech), type of delivery (normal or instrumental; vacuum extraction, forceps, spatula), need for episiotomy, and other factors, such as shoulder dystocia or hand prolapse.

We also followed patients at the Pelvic Floor Clinic in the short term, at least during the first year after delivery, taking into account 3 aspects:

- Care.
- Symptoms: women were asked about episiotomy pain, urinary incontinence (stress [SUI] and urge [UUI]), anal incontinence (flatus, feces, both).
- Examination: status of episiotomy, pelvic floor defect, SUI, perineal tone (Oxford scale), anal sphincter and rectovaginal septum tone.

The first check-up was at 6-12 weeks after delivery. We recommended exercises to reinforce the muscles of the pelvic floor and proposed follow-up depending on the symptoms that were present.

Asymptomatic patients attended a second follow-up visit 12 months after delivery.

If symptoms were present, check-ups were scheduled depending on severity, as follows:

Mild: check-up at 6 months. Patients were reminded of the need to continue with their Kegel exercises.

More severe: patients were referred for pelvic floor rehabilitation and were scheduled for a follow-up visit at 3-4 months. If symptoms persisted, we referred the

patient to the Colorectal Surgery Department for a new clinical evaluation and requested the relevant additional tests, mainly endoanal ultrasound and anorectal manometry.

RESULTS

During the period 2012-2014, a total of 6881 deliveries were recorded at our hospital. Of these, 14.1% were cesarean (n = 976) and were excluded from the study. Of the 5905 vaginal deliveries, 76.3% were normal, 14.9% with vacuum extraction, 6.5% with forceps, and 0.93% with spatulas. Breech delivery accounted for 1.3%. We recorded 123 grade III and IV perineal tears, that is, an incidence of 2.08%.

Grade III tears accounted for 95.1% of the total (n = 117) (62.6% IIIA, 22.7% IIIB, and 9.7% IIIC) and grade IV tears for 3.3% (n = 4). In 2 cases (1.6%), we observed tears of the rectal mucosa without tears of the sphincter.

Normal deliveries accounted for 31.7% of deliveries with tears and instrumental deliveries for 61.7% (31.7% vacuum extractor, 28.4% forceps, 1.6% spatulas). Breech presentation was recorded in 6.5%.

Mean age was 33.1 years, and 85.4% of the women (n = 75) were primiparae. Labor was induced in 43.9% of cases.

Onset of labor was sudden in 10.6% of cases. In contrast, labor was prolonged (more than 1 hour) in 89 cases (72.4%), of which 90% involved primiparae. It is noteworthy that in 56 cases (45.5%), labor lasted more than 3 hours; primiparae accounted for 94.6% of these cases.

Episiotomy was performed in 77.2% of deliveries with tears and was medial-lateral in all cases. Episiotomy was performed in 46.1% of normal deliveries and in 92.1% of instrumental deliveries (in all deliveries with spatula and forceps and in 84.6% of deliveries with a vacuum extractor).

Epidural analgesia was administered in 89.4% of cases.

The mean weight of the newborn at birth was 3430 g; 11.4% weighed >4000 g. The presentation was occipitosacral in 8.9%, and complications were observed in 4.06% (5 cases: shoulder dystocia in 2 and hand prolapse in 3) (Fig. 1).

As for follow-up, 94 patients (76.4%) attended the first visit, whereas the remaining 29 (23.6%) did not (14 patients did not attend despite being scheduled and 15 were lost to follow-up).

Of the 94 patients evaluated at the visits, 34 (36.2%) had symptoms: urinary incontinence in 18 (19%): urge urinary incontinence (UUI) in 9 patients, SUI in 7, and both in 2. Anal incontinence was recorded in 15 patients (16%), especially involuntary expulsion of flatus (n = 13). Episiotomy pain was recorded in 16 patients (17%).

Examination revealed that 9 patients (9.6%) had a pelvic floor defect: 7 cystoceles, all grade I-II; 1 rectocele;

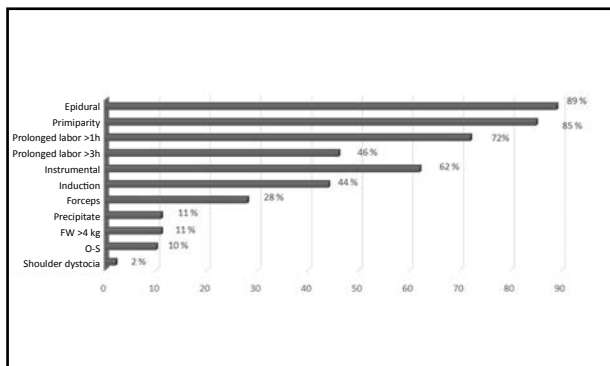


Figure 1. Prevalence of risk factors in patients with anal sphincter tears.

and 1 cystocele. Granulation tissue was observed in 11 patients (11.7%), and this was treated with silver nitrate. Perineal tone according to the Oxford scale was very weak (0-1/5) in 16 patients (17%), weak or moderate (2-3/5) in 58 patients (62%), and good or strong (4-5/5) in 20 patients (21%). Anal sphincter tone was normal in 91.5% of cases. No abnormalities of the rectovaginal septum were observed in 97.9% of women. Examination did not reveal rectovaginal fistulas.

The second check-up visit was attended by 55 of the 94 patients evaluated at the first visit (58.5%); 32 patients evaluated at the first visit (34%) did not attend the second visit. Seven patients were considered cured for various reasons after the first visit.

Of the 55 patients examined at the second visit, only 4 complained of symptoms: 1 with UUI and anal incontinence (feces), 1 with SUI, and 2 with anal incontinence (1 with flatus and 1 with flatus and feces).

At examination, 5 patients had cystocele, 1 rectocele, and 2 cystocele; these were all grade I-II. No suture abnormalities were observed, and no patients complained of perineal pain.

Perineal tone remained very weak (0-1/5) in 3 women (5.4%), weak or moderate (2-3/5) in 22 women (40%), and good or strong (4-5/5) in 30 women (54.5%). No abnormalities of anal tone or the rectovaginal septum were observed in 96.4% and 98.2% of women, respectively.

DISCUSSION

One of our objectives was to analyze the prevalence of risk factors for OASIS in the study sample. (1-4, 10-14)

Risk factors can be classed as nonmodifiable (ie, those in which we cannot intervene [fetal weight, presentation, parity]) and those that can be modified by the obstetrician, such as induction of labor, instrumental delivery, episiotomy, and duration of labor. Therefore, our attention should be on modifiable risk factors in order to prevent OASIS where possible.

In the present study, 85% of the women with OASIS were primiparae. In addition, labor was induced in 44% of cases, thus reminding us of the importance of strict adherence to indications.

Instrumental delivery is undoubtedly a decisive factor. It was recorded in 61% of cases of OASIS, with forceps being the main approach used (28.4%) (10,11,14-16). Analysis of the incidence of tears in each type of delivery shows that the risk of OASIS in the present sample was 0.86% in normal deliveries, 9.1% in forceps-assisted delivery, 4.4% in vacuum extraction delivery, and 3.6% in spatula-assisted delivery (Table I).

Instrumental delivery is the key approach used by the obstetrician and is necessary in cases of obstructed labor. It is therefore extremely useful, although it is not free from risks and complications.

Table I.

Distribution of cases of OASIS in the study sample according to the type of delivery

Vaginal (2012-2014)	Total no.	% of total	No.º de tears	% of total	RR of tearing
Totals	5905	100	123		2.08
Normal	4505	76.3	39	31.7	0.86
Forceps	385	6.5	35	28.4	9.1
Vacuum extraction	883	14.9	39	31.7	4.4
Spatulas	55	0.93	2	1.6	3.6
Breech	77	1.3	8	6.5	10.4

Also worthy of note is the duration of labor, which was greater than 1 hour in 72% of cases and greater than 3 hours in 50% of cases. Most patients were primiparae in both cases. Evaluation of duration of labor as an independent risk factor for OASIS is difficult, since it is usually associated with other risk factors such as instrumental delivery, primiparity, and fetal weight. However, it seems reasonable to take into account the association between the duration of labor, during which perianal structures are compressed and stretched, and potential damage (17). New guidelines recommend extending the different phases of labor (18, 19, 20). Further studies are necessary to confirm the risk attributable to duration of labor, although studies are beginning to show that delay in using an instrument in the second phase is associated with a greater risk of OASIS. (21); the risk of OASIS increases by 6% for every 15 minutes of delay in instrumental delivery in a nulliparous woman.

We also followed the progress of the patients and found that short-term outcome was good.

At the first visit, most patients were asymptomatic

Lastly, we analyzed the prevalence of risk factors for OASIS in normal and instrumental deliveries and found that primiparity, induction, prolonged expulsion, and occipitosacral presentation were more frequent in instrumental deliveries. Therefore, the influence of each risk factor on the onset of OASIS is difficult to measure, since many of the risk factors are associated (Fig. 2).

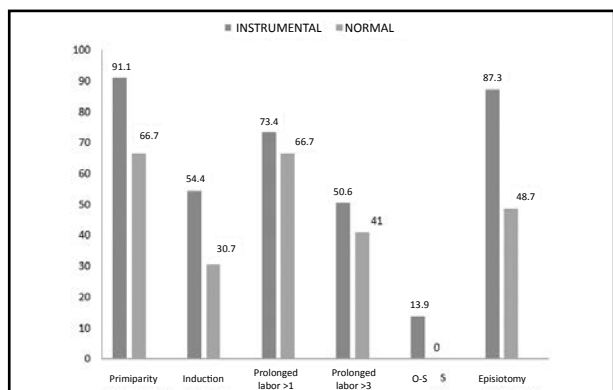


Figure 2. Prevalence of risk factors in normal and instrumental deliveries with OASIS.

(63.9%), and when the women did present symptoms, these were generally mild. Of note, 56.6% of patients did not attend the visits (first or second) despite having appointments, thus indicating that their progress was satisfactory, as revealed by the data obtained from the cases we did analyze.

Physical examination reveals that the pelvic muscle suffers some degree of damage. At the first visit, perineal tone was affected in 79% of cases and anal sphincter tone was affected in 8.3% (taking patients with mild and moderate tone together). Clinical improvement was also observed in this sense, since at the second visit, the percentage of patients with perineal tone affected had fallen to 45.5% and that of anal tone to 7.2% (Table II).

Pelvic muscle exercises and physiotherapy are essential for recovery (22,23). It is also important to remember that the resolution of symptoms in most cases is usually

Table II.

Perineal tone at the first and second follow-up visits.

PERINEAL TONE —Oxford scale—	First visit	Second visit
Very weak squeeze 0-1/5	17%	5.4%
Moderate squeeze 2-3/5	62%	40%
Strong squeeze 4-5/5	21%	54.6%

during the first year after delivery, coinciding with the time for the usual recovery of the neuromuscular lesions that occur during delivery (1,24).

CONCLUSIONS

Appropriate identification and repair of intrapartum tears are essential for correct recovery of pelvic floor function. Therefore, health professionals attending deliveries must receive training in the diagnosis and suture of these lesions.

Anal sphincter tear is the factor that is most closely related to anal incontinence and potentially the most modifiable. We cannot forget the need to control for modifiable risk factors and to take preventive measures.

Lastly, we highlight the importance of follow-up. We must educate patients on the need for pelvic muscle exercise, which goes a long way to improving pelvic floor function. This approach leads to an improvement in symptoms and, therefore, in quality of life.

REFERENCES

1. The Management of third- and fourth-degree perineal tears. RCOG. Green-top Guideline n° 29.
2. Gurol-Urganci I, Cromwell DA, Edozien LC, Mahmood TA, Adams EJ, Richmond DH, et al. Third- and fourth-degree perineal tears among primiparous women in England between 2000 and 2012: time trends and risk factors. *BJOG* 2013;120:1516-25.
3. de Leeuw JW, Struijk PC, Vierhout ME, Wallenburg HC (2001). Risk factors for third degree perineal ruptures during delivery. *BJOG* 108:383-7.
4. Handa VL, Danielsen BH, Gilbert WM (2001) Obstetric anal sphincter lacerations. *Obstet Gynecol* 98:225-30.
5. Thiagamoorthy G, Johnson A, Thakar R, Sultan AH. National survey of perineal trauma and its subsequent management in the United Kingdom. *Int Urogynecol J* 2014;25:1621-7.
6. Delancey JO, Toglia MR, Perucchini D. Internal and external anal sphincter anatomy as it relates to midline obstetric lacerations. *Obstet Gynecol* 1997;90:924
7. Fenner DE, Genberg B, Brahma P, Marek L, DeLancey JO. Fecal and urinary incontinence after vaginal delivery with anal sphincter disruption in an obstetrics unit in the United States. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(6):1543.
8. Macarthur AJ, Macarthur C. Incidence, severity, and determinants of perineal pain after vaginal delivery: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191(4):1199.
9. Hall W, McCracken K, Osterweil P, Guise JM. Frequency and predictors for postpartum fecal incontinence. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(5):1205.
10. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Bartram CI. Third degree obstetric anal sphincter tears: risk factors and outcome of primary repair. *BMJ.* 1994;308(6933):887.
11. Hehir MP, O'Connor HD, Higgins S, et al. Obstetric anal sphincter injury, risk factors and method of delivery - an 8-year analysis across two tertiary referral centers. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013;26:1514.
12. Lowder JL, Burrows LJ, Krohn MA, Weber AM. Risk factors for primary and subsequent anal sphincter lacerations: a comparison of cohorts by parity and prior mode of delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(4):344.
13. Dandolu V, Chatwani A, Harmanli O, et al. Risk factors for obstetrical anal sphincter lacerations. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2005;16:304.

14. Baumann P, Hammoud AO, McNeeley SG, et al. Factors associated with anal sphincter laceration in 40,923 primiparous women. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007;18:985
15. Minaglia SM, Ozel B, Gatto NM, et al. Decreased rate of obstetrical anal sphincter laceration is associated with change in obstetric practice. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2007; 18:1399.
16. O'Mahony F, Hofmeyr GJ, Menon V. Choice of instruments for assisted vaginal delivery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 11. Art. No.: CD005455. DOI: 10.1002/14651858.CD005455.pub2.
17. Parente MP, Jorge RM, Mascarenhas T, et al. Deformation of the pelvic floor muscles during a vaginal delivery. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* 2008;19:65
18. Zhang J, Troendle J, Mikolajczyk R, Sundaram R, Beaver J, Fraser W. The natural history of the normal first stage of labor. *Obstet Gynecol* 2010;115:705-10.
19. Zhang J, Landy HJ, Branch DW, Burkman R, Haberman S, Gregory KD, Hatjis CG, Ramirez MM, Bailit JL, Gonzalez-Quintero VH, Hibbard JU, Hoffman MK, Kominiarek M, Learman LA, Van Veldhuisen P, Troendle J, Reddy UM, Consortium on Safe Labor. Contemporary patterns of spontaneous labor with normal neonatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2010;116(6):1281.
20. Guía de práctica clínica sobre la Atención al Parto Normal. Guías de práctica clínica del SNS. Ministerio de sanidad y política social.
21. Catherine E. Aiken, MB/BCChir, PhD, Abigail R. Aiken, MB/BCChir, MPH, PhD, and Andrew Prentice, MD. Influence of the Duration of the Second Stage of Labor on the Likelihood of Obstetric Anal Sphincter Injury. FRCOG.
22. Hilde G, Stær-Jensen J, Siafarikas F, et al. Postpartum pelvic floor muscle training and urinary incontinence: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2013;122:1231.
23. Boyle R, Hay-Smith EJC, Cody JD, Mørkved S. Pelvic floor muscle training for prevention and treatment of urinary and faecal incontinence in antenatal and postnatal women (Review). *The Cochrane collaboration. The Cochrane Library* 2012, Issue 10.
24. Chaliha C, Kalia V, Stanton SL, Monga A, Sultan AH. Antenatal prediction of postpartum urinary and fecal incontinence. *Obstet Gynecol*. 1999;94 (5 Pt 1):689.



Trabajo original

Study on the conditions of use for Caribán® and other antiemetics in the treatment of nausea and vomiting during pregnancy

Estudio sobre las condiciones de uso de Caribán® y de otros antieméticos en el tratamiento de las náuseas y vómitos en el embarazo: estudio prospectivo observacional longitudinal

Ramón Usandizaga Elío¹, Eva Meler Barrabés², Laura Frías Aldeguez¹, Ariana Serrano Olmedo², Jose Carlos Martinez Avila³ and Jesus Frías Iniesta³

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología en el Hospital Maternal La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. ² Departamento de Obstetricia, Ginecología y Medicina de la Reproducción del Instituto Universitario Dexeus. Barcelona. ³ Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario la Paz. Idipaz, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid

Resumen

Objetivo: El estudio sobre las condiciones de uso de Caribán® y otros antieméticos en el tratamiento de las náuseas y vómitos del embarazo (NVE) es un estudio observacional prospectivo de utilización de medicamentos diseñado con criterios pragmáticos que se plantea con el objetivo principal de determinar la frecuencia de uso de Caribán® en el tratamiento de las náuseas y vómitos del embarazo (NVE) analizando sus condiciones de uso en la práctica clínica diaria.

Material y Metodos: Han participado 184 embarazadas con náuseas y/o vómitos en los días previos a la primera visita del estudio que atendieron hasta 4 visitas, tres de ellas presenciales, y facilitaron información del seguimiento clínico y del tratamiento utilizado mediante una aplicación telefónica. Se han recogido variables de tratamiento y la valoración de náuseas y vómitos cada 24 horas mediante la escala PUQE (Pregnancy Unique Quantification of Emesis and Nausea).

Resultados: La pauta de inicio más frecuentemente utilizada fue una capsula cada 8 horas.

Existen datos de visita basal y de seguimiento diario de 158 embarazadas que suponen 4982 valoraciones diarias. La valoración media de la gravedad de las NVE es 5,69 puntos (LEVE), (SD 1,8, rango 3-13) y la dosis acumulada media por mujer durante todo el seguimiento 34,61 cápsulas (6-197). En el 72,48% de todas las valoraciones las NVE fueron leves, el 26,57% moderadas y el 0,94% graves. En el 54% (n=1969) de los episodios diarios leves y en el 14% de los moderados las gestantes no tomaron medicación. El consumo medio por cada episodio diario de NVE leve fue de 1,74 (0-10) cápsulas, mientras que en cada episodio moderado se utilizaron 2,14 (0-35) cápsulas.

Las mujeres que tenían NVE tomaban Caribán® según la aplicación en el 66,7% de los días que tenían clínica.

Conclusiones: La pauta de inicio prescrita mas frecuentemente fue una capsula cada 8 horas. La mayor parte de los episodios de NVE son leves, y en el 50,85% de los días con náuseas o vómitos leves las embarazadas no tomaron medicación. La dosis media por episodio/día leve es de 1,74 cápsulas. En los episodios diarios de NVE moderados el 86% de las embarazadas señalaron tomar la medicación siendo la dosis media por episodio de 2,14. El 66,7% de los días en que las mujeres tenían NVE tomaban Caribán®.

Abstract

Objective: We performed a prospective observational study on the conditions of use of a medication, Caribán®, and of other antiemetics for the treatment of nausea and vomiting in pregnancy (NVP). The study was practical in design, and its main objective was to determine the frequency of use of Caribán® in the treatment of NVP by analyzing conditions of use in daily clinical practice.

Material and methods: The study population comprised 184 pregnant women with nausea and/or vomiting during the days preceding the first study visit. The patients attended up to 4 visits, 3 of which were face-to-face, and provided clinical follow-up data and data on the treatment used by means of an app. Data on treatment and the evaluation of nausea and vomiting were obtained every 24 hours using the Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea score (PUQE).

Results: The most frequently used initial regimen was 1 capsule every 8 hours.

Data were available from the baseline visit and from the daily follow-up of 158 women (ie, 4982 daily evaluations). The mean score for severity of NVP was 5.69 points (mild) (SD, 1.8; range, 3-13) and the mean cumulative dose per woman throughout the follow-up was 34.61 capsules (6-197). NVP was mild in 72.48% of evaluations, moderate in 26.57%, and severe in 0.94%. Patients did not take medication in 54% (n=1969) of the mild daily episodes and in 14% of the moderate episodes. Mean consumption per daily episode was 1.74 (0-10) capsules per episode of mild NVP and 2.14 (0-35) capsules per episode of moderate NVP.

Women who had NVP took Caribán® according to the app on 66.7% of the days with symptoms.

Conclusions: The most common initial regimen prescribed was 1 capsule every 8 hours. Most of the episodes of NVP were mild, and on 50.85% of days with mild NVP, the women did not take medication. The mean daily dose per mild episode was 1.74 capsules. The patients reported having taken medication for moderate NVP in 86% of cases. The mean dose per episode was 2.14 capsules. The patients took Caribán® on 66.7% of days with NVP.

Palabras clave:

NVE (náuseas y vómitos del embarazo).
Cariban.
Antieméticos.
Doxilamina-piridoxamina.
Estudio utilización medicamentos

Key words:

NVP (Nausea And Vomiting Of Pregnancy).
Cariban®.
Antiemetics.
Doxylamine-Pyridoxamine.
Drug Use Study

Recibido: 13/03/2018
Aceptado: 10/07/2018

Usandizaga Elío R, Meler Barrabés E, Frías Aldeguez L, Serrano Olmedo A, Martinez Avila JC, Frías Iniesta J. Study on the conditions of use for Caribán® and other antiemetics in the treatment of nausea and vomiting during pregnancy Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):449-457

Correspondencia:

Jesus Frías.
Servicio de Farmacología Clínica.
Hospital Universitario la Paz. Idipaz.
e-mail: jesus.frias@uam.es

INTRODUCTION

Nausea and vomiting during pregnancy (NVP) is a very frequent condition. Between 50% and 80% of pregnant women experience NVP of various frequencies and degrees of severity (1-3). NVP usually begins between the fourth and ninth week, is most severe around weeks 12-15, and tends to remit after week 20, although it can be present throughout pregnancy (4).

It is estimated that 50% to 55% of women with NVP experience both nausea and vomiting, whereas 25% experience nausea only (5).

The etiology of this condition is unclear, although it seems to be associated with serum levels of estrogen and human chorionic gonadotropin (HCG) (6). In fact, NVP occurs more frequently at greater levels of HCG, as observed in multiple pregnancies, molar pregnancies, female fetuses, and fetuses with Down syndrome. These hormonal changes are known to alter the normal function of the digestive tract by aggravating a previous dysfunction or inducing a new one (7).

The symptoms of NVP can appear at any time during the day, vary from day to day, and include any combination of nausea, vomiting, retching, or aversion to smells or food (8).

A recent study in Spain confirmed that NVP is a common problem during the first trimester and that its prevalence decreases during the remainder of the pregnancy. The prevalence of nausea is 63.5% during the first trimester, 33.8% during the second, and 26.2% during the third. In contrast, the prevalence of vomiting is 29.3%, 22.1%, and 14.4%, respectively. The most severe nausea and vomiting (those occurring daily) and those classified as moderate (at least once per week) decreased progressively during pregnancy (9).

The consensus document of the Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (Spanish Society of Gynecology and Obstetrics) reports that more than 85% of pregnant women experience nausea and vomiting, and that 80% of those affected do so throughout the day and at least 20% do so only in the morning. The disorder is usually mild and self-limiting, with a maximum incidence at around week 9. NVP usually remits spontaneously, often abruptly, before week 14. Nausea persists beyond week 20 in some cases (approximately 13%). In a small percentage (0.3%-1.5%) of pregnancies that finalize with live births, the mother experiences a severe and intense form of nausea and vomiting, known as hyperemesis gravidarum. This condition comprises intractable vomiting that leads to a fluid-electrolyte imbalance and acid-base imbalance with nutritional deficiency and weight loss greater than 5%. It constitutes a diagnosis of exclusion (10).

Some studies have established various risk factors, although data are not conclusive. Race, ethnicity, and parity seem to play a role, since Asian and black women experience

fewer symptoms than white women during the first trimester (11). In addition, young primigravidas seem to be more affected than multiparas and multigravidas (12).

In line with the most habitual guidelines and recommendations, pharmacological treatment of NVP, which depends on intensity and severity, comprises multivitamins, ginger, metoclopramide, doxylamine, and ondansetron (13,14). However, for various reasons, none of these agents are supported by evidence from specific studies that demonstrate their efficacy and safety in pregnant women. In many countries, the most common recommendation is to take a combination of doxylamine, antihistamine, and vitamin B6. This recommendation has been reported to be safe (15).

For the last 40 years in Spain, NVP has generally been treated with a drug comprising doxylamine 10 mg and vitamin B6 10 mg in oral capsules (Caribán®, Laboratorios Inbisa). This same combination is present in other countries, such as Canada (15), where it has been available since 1983, and more recently, in the USA (since 2013) (16).

However, despite the many years this drug has been used in Spain, very few data have been published on its conditions of use for treatment of NVP in daily clinical practice. The main objective of the present study was to determine the frequency of use of Caribán® in the treatment of NVP by analyzing its conditions of use in daily clinical practice. The secondary objectives are as follows: analysis of the dose, regimen, and duration of treatment of NVP in women treated with Caribán®; analysis of the frequency and duration of treatment of NVP at different points during pregnancy; analysis of the possible association with severity or intensity of NVP episodes; and analysis of the drug's efficacy and safety profile.

MATERIAL AND METHODS

We performed an observational, longitudinal, prospective, multicenter nationwide study in pregnant women attending a gynecology clinic for NVP.

The approach used was observational, with antiemetic treatment initiated for NVP when indicated in clinical practice. There was no intervention (diagnostic or follow-up) other than those that were part of daily clinical practice. The study was flexible, with the minimum number of visits depending on the clinical course of each patient. At the first visit, the objectives and procedures were explained to the patient, informed consent was obtained, baseline data were collected, and appropriate dietary and treatment measures were set. Similarly, the strategy for subsequent visits was established, and the patient was trained in the use of a mobile app for daily follow-up with a specific guide "Guía de la paciente aplicación-móvil" (Patient guide to using the mobile app).

Two weeks later, the doctor or members of his/her team telephoned the patient to assess progress and take appropriate measures. At day 30 (± 7) from the baseline visit, a third (face-to-face) visit was proposed to collect new data on progress and treatment.

Variables

The study variables were collected using the case report form and the patient diary with the mobile app. We recorded demographic data, clinical history, characteristics of the pregnancy, evaluation of severity and frequency of nausea and vomiting, frequency of use of various antiemetics, and the characteristics of the Caribán® prescription.

Follow-up

At the baseline visit and daily via the mobile app, the patient diary was used to collect data from the previous 24 hours on nausea and vomiting and the use of Caribán® (dose administered and when taken).

Nausea and vomiting were evaluated using the Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea score (PUQE), which is widely applied for the evaluation of nausea and vomiting in studies in gynecology (17). The scale collects and evaluates the intensity of symptoms during the previous 24 hours with a minimum score of 3 points and a maximum score of 15 points, thus enabling nausea and vomiting to be classified as mild (≤ 6 points), moderate (7-12 points), and severe (13-15 points) in line with 3 standard questions: 1) In the last 24 hours, how many hours have you felt nauseated or sick to your stomach? 2) In the last 24 hours, how many times have you vomited or thrown up? and 3) In the last 24 hours, how many times have you had retching or dry heaves without bringing anything up? (18). The scale also evaluates the patient's rest based on hours of sleep (19,20) and general well-being graded from 0 (worst status possible) to 10 (best possible) using a personal assessment by the patient based on her perception of her physical and psychological status (17, 20). Furthermore, the app included time scales of 24 hours that made it easy to record the time when the patient experienced nausea or vomiting by showing the episodes occurred, when she took the medication, and the dose administered.

In order to stimulate the use of the app and improve follow-up, patients were sent a message every day at 10:00 reminding them of the need to send their progress data from the previous 24 hours, while at the same time providing them with a general health recommendation or indication related to pregnancy and development of the embryo.

PARTICIPANTS

We included women aged 18-45 years with a singleton or twin pregnancy and NVP at the time of the visit. Patients had to be able to attend the scheduled visits, answer the follow-up telephone calls, and sign the informed consent document.

We excluded pregnant women with active gastrointestinal disease detected in the clinical history, women with previous gastrointestinal surgery, women taking any pharmacological treatment (except for occasional use of antacids, folic acid, and multivitamins), and women who were unable to understand the instructions or collaborate during the study.

Statistical analysis

No sample size was established, since the study had an observational longitudinal exploratory design to investigate medication use with no initial hypotheses. We aimed to include a cohort of patients who were representative of the population during the year of recruitment and selection of participants. We used descriptive statistics to present the variables of interest, with each episode recorded being the experimental unit. In a second analysis, we added the information available for each pregnant woman included in the study using the R software package.

Following guidelines on observational studies of medicines for human use, the study was evaluated by the Clinical Investigation Ethics Committee of Hospital Universitario La Paz, Madrid and of the Clinical Investigation Ethics Committee of Hospital Universitario Quirón Dexeus, Barcelona. The examinations necessary for follow-up of the pregnancy could be carried out at any of the study visits. Before starting the study, all participants were given complete information and gave their written consent.

RESULTS

A total of 184 women began the study at 18 participating centers between March 2016 and May 2017.

The mean age of the participants at initiation was 34 years (range, 19-46 years). One woman was aged under 20 years, 2.7% (5) were over 20 years and under 26 years, 20.6% (38) were aged 26-31 years, 41.8% (77) were aged 31-36 years, and 34.2% (63) were aged more than 36 years.

The mean weight of the study population was 64.18 kg (SD, 13.3; range, 44-132), mean height was 160.4 cm (SD, 17.09; 150-180), and body mass index was 23.9 kg/m² (SD, 12.42; 15.8-46.2).

A total of 168 women were white, 3 were Asian, and 1 was black. Race was not specified in 12 women.

As for the educational level and occupational status, 3 women were educated to primary level, 31 to secondary level (17%), 31 had been to trade school (17%), and 99 had been to university (54%). These data were unknown in 18 women. A total of 140 women worked outside the home, 12 worked at home, and 14 were unemployed. Most had a stable partner, and only 3 reported not having a stable partner.

Data on current pregnancy

Nulliparous women accounted for 46% of the population (85), and most of the multiparous women were in their second pregnancy (32%, 59).

All pregnancies but 3 were singleton pregnancies.

When they attended the visit, 149 women (81%) were in their first trimester, 28 (15%) were in the second trimester, and 7 (4%) were in the third trimester.

All pregnant women included in the study had nausea and/or vomiting during the days preceding the first study visit, although the frequency varied. The mean time with symptoms was 19.2 days (SD, 28.47), although this was very variable, ranging from 1 to 210 days.

Daily frequency was also very variable. The most frequent was 2 episodes per day (26.5%), although almost all women experienced ≥3 episodes per day.

Antiemetics and regimens at initiation of the study

At the initial visit, all of the patients were receiving various treatment regimens with Caribán®. Twenty-three patients had taken or were taking a second treatment. Twelve of the women who were taking additional treatments were taking ranitidine, 3 were taking metoclopramide, 3 ondansetron, 3 almagate, 1 domperidone, and another a ginger-based product.

The most frequent regimen was 1 capsule every 8 hours (Table I).

The initial treatment regimen was not associated with the severity of episodes of NVP, consistent with the baseline PUQE evaluation (Fig. 1), or with the severity of NVP before treatment.

Treatment and clinical evaluations during the study

Clinical follow-up data and information on treatment obtained from the mobile app or at subsequent visits are available for 158 of the 184 women. In the case of 27 women who attended the baseline visit, we only have data from a face-to-face visit, regardless of whether or not they started treatment.

Of the 158 women with a clinical evaluation at the baseline visit or at least 1 telephone evaluation, 140 sent their evaluations 8 days later; therefore, follow-up was at least 8 days. A total of 133 sent their evaluations 15 days later,

118 were still sending evaluations 21 days later, 90 sent evaluations 28 days later, and 24 were sending evaluations up to day 45.

The daily evaluations comprise 4982 registers corresponding to 158 patients that contain 4107 evaluations with clinical data (26 evaluations per patient; SD, 20.19; range, 1-97) and 2830 evaluations with data on medication (18 evaluations per patient; SD, 13.52; range, 1-62).

Follow-up of the evaluation of severity during the study

According to the PUQE scale, NVP was mild in 3611 (72.48%) of the daily evaluations. NVP was mild on more than 90% of days in 48 women and on 2 of every 3 days for 104 women.

The daily evaluations were moderate in 1324 cases (26.57%), and only 47 (0.94%) were severe. A total of 137 women did not experience any episodes of severe NVP, 14 women had 1 episode, and a further 7 had more than 1.

The mean PUQE score during the follow-up of the 158 patients indicated mild symptoms (5.69 points; SD, 1.8; range, 3-13).

Table I.

Distribution of the frequency of initial treatment regimens

	n	%
1 capsule every 8 hours	75	41
1 capsule every 12 hours	38	21
1 capsule every 24 hours	16	9
2 capsules at night	13	7
Other regimen	13	7
2 capsules at night, and 1 in the morning	10	5
2 capsules at night, 1 in the morning, and 1 in the afternoon (1-1-2)	5	3
At the patient's request	5	3
1 capsule every 6 hours	3	1
Unknown	6	3
Total	184	100

Follow-up of treatments used during the study

The cumulative dose per woman during the follow-up for all the participants was 34.61 capsules (SD, 35.66; range, 6-197). When women were analyzed by severity of

symptoms, 124 with a mild evaluation during the follow-up period (PUQE, 4.97 points; SD, 1.02) took a mean of 30.2 capsules (SD, 29.27) (range, 0-56 capsules). The 32 women with a moderate evaluation (PUQE, 8.40 points; SD, 1.06) during follow-up took a mean of 51.2 capsules (SD, 50.46; range, 0-197 capsules).

Only 1 patient had a mean PUQE score that was severe (≥ 13 points).

However, of the 3611 days with NVP during which the women evaluated the episode as mild, they did not report taking medication on 1960 days. Thirteen women never took medication if their symptoms were mild; in contrast, 38 women took medication every day they experienced mild NVP.

Of the 1324 daily episodes that were considered moderate, the women did not report having taken medication in 185 cases (14%); 90 women took the medication every day they had moderate symptoms. The episodes were moderate more than 90% of the time in 11 cases; 2 of every 3 episodes were moderate in 27 cases.

If we calculate the mean dose of Caribán® per episode/day of NVP according to the severity on the days that the women took their medication, each mild episode was treated with 1.74 capsules (SD, 1.05; range, 1-10), each moderate episode/day was treated with 2.14 capsules

(SD, 1.87; range, 1-35), and each severe episode/day was treated with 4.1 capsules (SD, 4.01; range, 1-16) (Table II).

The correlation between the severity of the daily episode and the medication taken by each patient shows that, despite the huge variability, there is an association (nonsignificant) between the severity of the episodes and the doses taken (number of capsules/day) (Figure 2). This association between severity and dose is not statistically significant, because almost all episodes with a severity of 3-7 were treated with 0-3 capsules/day.

Similarly, no statistically significant differences were established for severity or dose by trimester.

Daily evaluation of NVP and daily medication

The 4982 daily evaluations of symptoms and treatment provide information on the day-to-day association between the patient's condition and use of Caribán®. The app enabled the patients to provide information on their clinical situation during the previous 24 hours by answering the 3 questions that made it possible to evaluate and score the severity of their NVP. In 2139 evaluations, the patients did not report having taking medication during the previous 24 hours, although they did reflect various

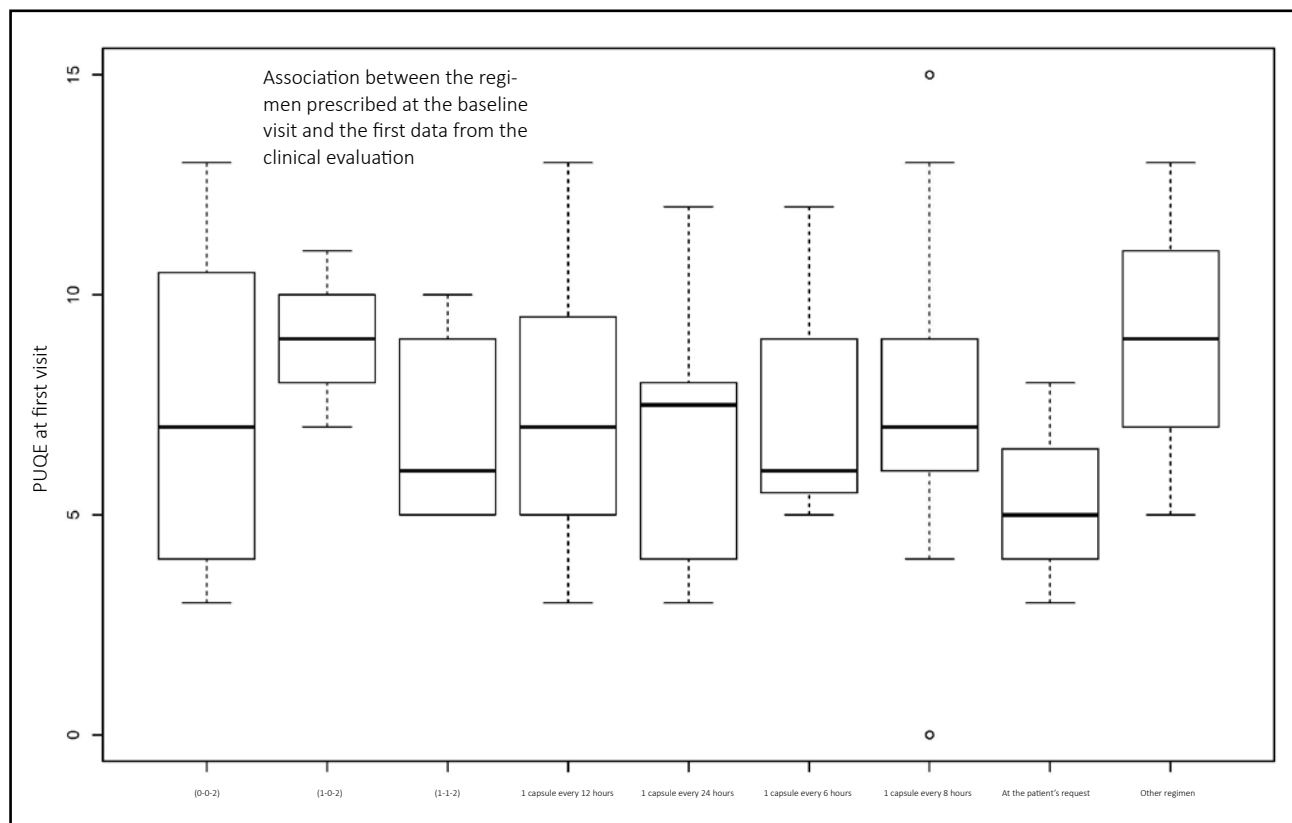


Figure 1. Association between the regimen prescribed at the baseline visit and data from the first clinical evaluation. The association is represented as a box plot showing the maximum and minimum. The median and interquartile range are also shown.

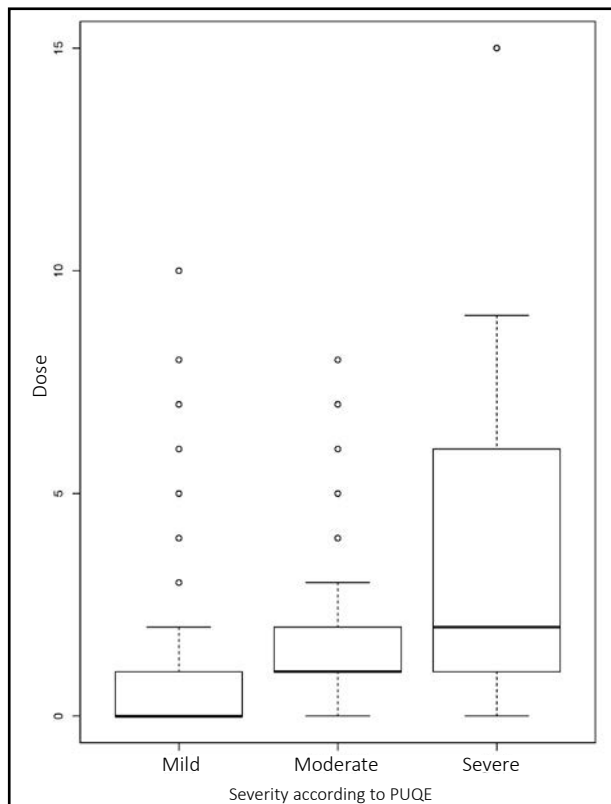


Figure 2. Severity of episodes of NVP/day according to the PUQE scale and dose in capsules/day. The maximum and minimum values are shown, as are the median and interquartile range. NVP indicates nausea and vomiting during pregnancy; PUQE, Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea

clinical states according to the PUQE scale (Table III). We can deduce that the main reasons for not taking medication were the absence of vomiting and nausea and the absence of vomiting with a sensation of nausea for only short periods.

In contrast, we recorded more varied findings in the analysis of the daily evaluations of women who did take medication (Table III). There are many daily evaluations with medication taken in situations where the patient vomited, although there are also 1739 daily evaluations with medication taken when the patient did not vomit within the 24-hour period, suggesting that Cariban® could be effective and responsible for the absence of NVP.

Table II.

Mean dose of Cariban® per episode 7day of NVP according to severity in women who took the medication

Days of treatment	PUQE	PUQE Score	Dose (no. of capsules)
1651	Mild	4.97 (0.96) (range, 0-6)	1.74 (SD, 1.05; range, 1-10)
1139	Moderate	8.42 (1.45) (range, 7-12)	2.14 (SD, 1.87; range, 1-35)
40	Severe	13.55 (0.75) (range, 13-15)	4.1 (SD, 4.01; range, 1-16)

PUQE, Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea

Table III.

Clinical status during the previous 24 hours according to the PUQE scale in the 2139 clinical evaluations of women who did not report taking medication during the 24 hours and in the 2825 daily evaluations of women who reported taking medication during the same 24 hours

Nausea and vomiting in the previous 24 hours according to the PUQE scale in the 2139 daily evaluations of women that did not report having taken medication during the 24-hour period					
	I didn't vomit	1 or 2 times	3-4 times	5-6 times	7 or more times
I wasn't nauseous	1496	6	0	0	0
1 hour or less	273	41	1	0	1
2 to 3 hours	115	42	11	1	0
4 to 6 hours	51	13	9	3	0
More than 6 hours	49	13	7	3	4
Nausea and vomiting in the previous 24 hours according to the PUQE scale in the 2825 daily evaluations of women who reported having taken medication during the 24-hour period					
I wasn't nauseous	159	20	0	0	0
1 hour or less	618	233	4	2	0
2 to 3 hours	581	370	71	3	1
4 to 6 hours	264	161	52	14	4
More than 6 hours	117	88	32	22	9

PUQE, Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea.

These data indicate that patients took no medication in 2139 of the 4984 daily evaluations (43% of the follow-up period) and that vomiting was not recorded in 1984 (93%). Similarly, vomiting was not recorded in 1734 evaluations of 2825 (61.5%) in which the patients took medication.

According to the app, patients took Caribán® on 66.7% of the days they had NVP.

The study was not planned to evaluate the efficacy of treatment, although the data available for the 158 women who sent evaluations of their clinical status during the study revealed a reduction in severity in terms of the daily PUQE score as follow-up progressed (Figure 3). A reduction in the dose taken was also observed.

Clearly, we cannot state that these observations were the result of the beneficial effect of the medication, since they may have been due to the natural course of symptoms during pregnancy.

Tolerability of Caribán® during the study

Four adverse events were reported during the study. The only severe event involved a missed abortion that the

investigator did not consider to be associated with the study medication.

DISCUSSION

This study on use of medication was a practical assessment carried out in line with daily clinical practice and with no formal objectives of evaluation of efficacy. The participants had to make many evaluations of their clinical status (1 per day) while they had NVP. This demanding request may account for the considerable variability in the duration and reporting of follow-up, as well as in the completion of the data collected.

The data received are not uniform. Each woman sent her evaluations according to her health status. These ranged from 120 evaluations in 1 case to much fewer in others. In some cases, we know why the woman stopped sending evaluations, whereas in others we do not. These evaluations showed that many women stopped taking Caribán® if their progress was good and started taking it again if their condition worsened; therefore, it is difficult to calculate a mean duration of treatment. In fact, this

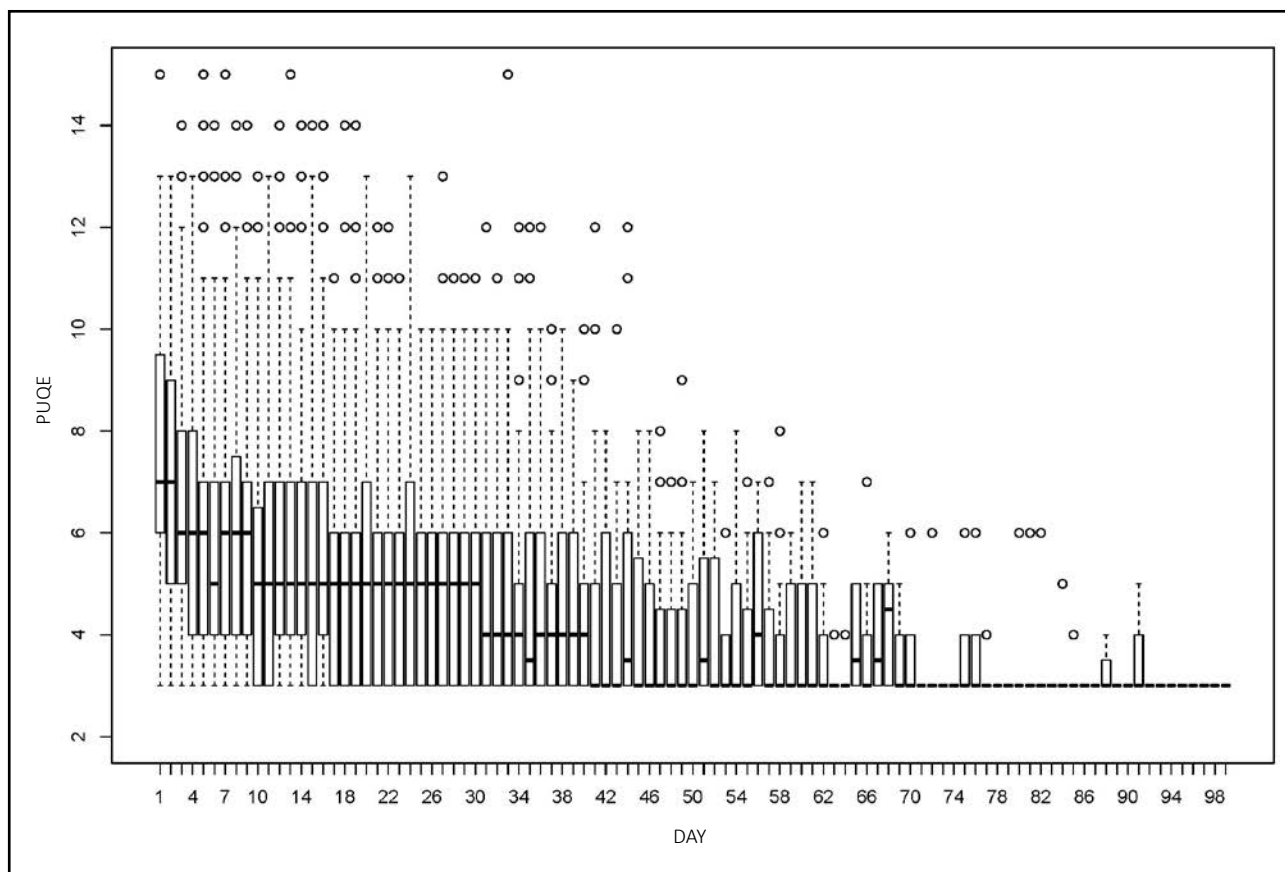


Figure 3. Mean PUQE score of the whole sample during follow-up. Each column shows all the evaluations for that day. The graph shows the maximum and minimum, median, and interquartile range. PUQE indicates Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea.

information is not available as such, and there are no data on the exact time treatment finished. What we do have are the evaluations made by each woman using the PUQE scale through the app or with the hard copy case report form, where they indicated when they experienced nausea or vomiting and when they took Caribán®.

However, the considerable number of evaluations collected enables us to defend the conclusions of the study and constitutes an argument in favor of the use of simple mobile apps for the follow-up of many clinical situations.

The Summary of Product Characteristics of Caribán® recommends an initial dose of 2 capsules at night if the patient experiences nausea in the morning. If this dose controls symptoms the following day, the patient is recommended to continue taking 2 capsules. If the patient experiences nausea during the day, then 1 capsule is taken in the morning and another in the evening. The maximum daily dose is 4 capsules (1 in the morning, 1 in the afternoon, and 2 at bedtime). This regimen is probably recommended because NVP is traditionally thought to be mainly a morning problem, and this may not be the case. Our study suggests that the initial doses prescribed are very varied and that the most frequently prescribed dose may not correspond to the recommendations of the Summary of Product Characteristics, since only 7% of the initial prescriptions correspond to the recommended initial dose of 2 capsules per night. A potential explanation for this situation could be that the physician's criteria should be adjusted and tailored according to the severity of each patient. However, we found no association between the initial dose and the severity of the episodes of NVP during the previous 24 hours. Similarly, we found no association with respect to indicators such as previous severity, which was previously understood to be a factor associated with daily frequency and the number of days with NVP.

Follow-up by the mobile app for daily evaluations indicates that many women take the medication flexibly according to their daily symptoms, and a large number prefer to take the medication in situations where their symptoms are worse. We found that 13 women (8%) never took medication if their symptoms were mild. Similarly, women did not take medication on 50.85% of days with nausea or vomiting that the women considered as mild. Only 38 women (24%) took their medication on days they had mild nausea or vomiting. In contrast, when the daily episodes of NVP were moderate, 86% of women reported taking medication, and 90 women (57%) took their medication every day they experienced symptoms. We can also deduce from the daily clinical follow-up that the basic reason for not taking medication was the absence of vomiting and nausea or the absence of vomiting with a sensation of nausea, albeit for a short period. Any other symptoms required medication. The vast majority of women who had at least 1 episode of vomiting took medication. The data

associating episodes of NVP with taking medication, the frequency with which women associated mild episodes with limitations for taking medication, and taking medication without NVP suggest that medication was taken on a very autonomous basis, probably following criteria of effectiveness and prudence.

As we have seen, most episodes of NVP were mild, and very often the women did not take medication. Those who did took 1.74 capsules/mild episode/day, and women with a mean mild evaluation took 30.2 capsules (range, 0-56) throughout the follow-up period. In contrast, most moderate daily episodes were treated with medication: on average, each moderate episode was treated with 2.14 capsules, and women with a mean moderate evaluation during follow-up took a mean of 52 capsules.

Surprisingly, however, we did not observe a statistically significant association between the severity of the episodes and dosing, probably because of the wide dispersion of data, since almost all episodes scoring between 3 (mild) and 7 (moderate) were treated with 0-3 capsules per day.

CONCLUSIONS

Regardless of the conditions set out in the summary of product characteristics, the initial regimens are usually very varied, the most frequent being 1 capsule every 8 hours. No association was observed with the severity of episodes of NVP in the previous 24 hours or with the number of days since onset.

Most episodes of NVP are mild, and in many cases the patient does not take medication. We found that the patient did not take medication on 50.85% of days with nausea or vomiting when she evaluated the episode as mild. Those who did took 1.74 capsules/mild episode/day and 30.2 capsules (range, 0-56) during follow-up with a mean evaluation of the episodes as mild.

In the daily episodes of mild NVP, 86% of the women reported taking medication; on average, each moderate episode was treated with 2.14 capsules, and women with moderate episodes took a mean of 52 capsules during follow-up.

According to the app, patients took Caribán® on 66.7% of the days they had NVP.

CONFLICTS OF INTEREST

Ramón Usandizaga, Eva Meler, Laura Frias, Ariana Serrano, Jose C. Martínez, and Jesus Frias declare that they have no conflicts of interest. Jesus Frias and Ramón Usandizaga received payment for coordination and analysis of the study data.

All of the authors fulfill the criteria for authorship of the International Committee of Medical Journal Editors (ICM-

JE), accept responsibility for the integrity of the work, and give their approval for the final version of the manuscript to be published.

FUNDING

The study was funded by Laboratorios Inibsa S.A., 08185 Lliça de Vall, Barcelona, Spain.

REFERENCES

1. Goodwin T. Nausea and Vomiting of Pregnancy. ACOG Practice Bulletin 2004;103, NO.4.
2. Einarson A, Maltepe C, Boskovic R, Koren G. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy. *Can Fam Physician* 2007;53:2109-11.
3. Arsenaault MY, Lane CA. The management of nausea and vomiting of pregnancy. *J ObstetGynaecol Can* 2002;24(10):817-23.
4. Lee NM, Saha S. Nausea and vomiting of pregnancy. *Gastroenterol-Clin North Am* 2011;40:309-34.
5. Clark SM, CostantineMM, Hankins GD. Review of NVP and HG and early pharmacotherapeutic intervention. *ObstetGynecolInt.* 2012;2012:252676.
6. Goodwin TM. Nausea and vomiting of pregnancy: An obstetric syndrome. *Am J ObstetGynecol* 2002;186:S184-9.
7. Jarvis S, Nelson-Piercy C. Management of nausea and vomiting in pregnancy. *BMJ* 2011;342:d3606.
8. Lane CA. Nausea and vomiting of pregnancy: a tailored approach to treatment. *Clin Obstet Gynecol* 2007;50(1):100-1.
9. Coronado PJ, Fasero M, Álvarez-Sánchez MA, Rey E. Prevalence and persistence of nausea and vomiting along the pregnancy. *Rev Esp Enferm Dig* 2014;106,318-324.
10. Juan J. Hernández Aguado, José Ramón de Miguel Sesmero, Alfredo Perales Marín, Eduardo Cabrillo Rodríguez, Jesús Florido Navío. Documentos de consenso de la SEGO. 2008. Hiperemesis gravídica.
11. Lacasse A, Rey E, Ferreira E, Morin C, Bérard A. Epidemiology of nausea and vomiting of pregnancy: Prevalence, severity, determinants, and the importance of race/ethnicity. *BMC PregnancyChild-birth* 2009;9:26.
12. Klebanoff MA, Koslowe PA, Kaslow R, Rhoads GG. Epidemiology of vomiting in early pregnancy. *ObstetGynecol* 1985;66:612-6
13. Zapardiel I, De la Fuente J, Bajo J, editores. Guía práctica de urgencias en obstetricia y ginecología (acorde a los protocolos de la S.E.G.O.). Capitulo 5: hiperemesis gravídica. Madrid: Editorial Hade; 2008. p. 20-1.
14. American College of Obstetrics and Gynecology. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *ObstetGynecol* 2004;103(4):803-14
15. Koren G. Treating morning sickness in the United States- changes in the prescription are needed. *American J. of Obstetrics and Gynecol* 2014.211:602-606.
16. Koren G, Clark S, Hankins GD, Caritis SN, Miodovnik M, Umans JG, Mattison DR. Effectiveness of delayed-release doxylamine and pyridoxine for nausea and vomiting of pregnancy: a randomized placebo controlled trial. *Am J ObstetGynecol.* 2010 Dec;203(6):571.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.07.030. Epub 2010 Sep 16.
17. KorenG, Boskovic R, Hard M, Maltepe C, NaviozY, Einarson A. Mothe-risk-PUQE (pregnancy-unique quantification of emesis and nausea) scoring system for nausea and vomiting of pregnancy. *Am J ObstetGynecol* 2002;186(suppl5):S228-S231.
18. Ebrahimi N, MaltepeC, Bournissen FG, KorenG. Nausea and vomiting of pregnancy: using the 24-hour Pregnancy-Unique Quantification of Emesis (PUQE-24) scale. *J ObstetGynaecol Can.* 2009;31(9):803-7.
19. LacasseA, ReyE, FerreiraE, MorinC, BérardA. Validity of a modified Pregnancy-Unique Quantification of Emesis and Nausea (PUQE) scoring index to assess severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J ObstetGynecol* 2008;198(1):71.e1-7.
20. Koren G, Piwko C, Ahn E, et al. Validation studies of the Pregnancy Unique-Quantification of Emesis (PUQE) scores. *J ObstetGynaecol.* 2005;25(3):241-4.



Trabajo Original

Use of the levonorgestrel-releasing intrauterine device in Spain

Uso del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (DIU-LNG) en España

Mercedes Andeyro¹, Inmaculada Parra², Francisca Martínez³, Esther Velasco⁴, Jose C. Quílez⁵, Ignasi Canals⁶, Ignacio Cristobal⁷

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de Villalba, Collado Villalba, Madrid. ²Centro de Salud Sexual y Reproductiva de Sueca, Departamento de Salud 11, Hospital de la Ribera, Agencia Valenciana de Salud - Consejería de Sanidad, Sueca, Valencia. ³Hospital Universitario Quirón Dexeus, Departamento de Obstetricia, Ginecología y Reproducción, I+D+i Clínico del Servicio de Medicina de la Reproducción, Barcelona. ⁴Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁵Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario de Basurto. CEGYMF Bilbao, Bilbao. ⁶Departamento Médico, Bayer Hispania, Sant Joan Despí, Barcelona. ⁷Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario La Zarzuela, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid

Abstract

Key words:

Long-acting reversible contraceptives (larc).
Levonorgestrel intrauterine system (lnc-iud).
Gynecologist counseling.
Contraceptive counseling.
Reasons of choice.

Objective: To assess sociodemographic characteristics and the reasons for choosing the 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD) for birth control among Spanish women.

Subjects and methods: Observational, cross-sectional, multicenter, nationwide study women of reproductive age (18-49 years) attending a gynecological clinic to request long-acting reversible contraception (LARC).

Results: The study population comprised 1612 women with a mean age of 38.6±5.7 years. Most women (91.7%) were primi/multiparous (1.9±0.7 children/woman), and 78.9% no longer wished to become pregnant. Women had no experience of LARC methods. The gynecologist was the main source of information (67.1%).

The main reasons for choosing LARC were contraceptive efficacy (94.0%), long duration of action (62.5%), ease of use (61.3%), and safety (59.9%).

Conclusions: Women who choose the LNG-IUD are mainly older than 38 years and primi/multiparous, with no previous experience in the use of LARC. They particularly appreciate contraceptive efficacy, long duration of action, ease of use, and safety.

Resumen

Palabras clave:

Anticonceptivos reversibles de larga duración (larc), dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel (diu-lng), consejo ginecológico, consejo anticonceptivo motivos de elección.

Objetivo: Determinar las características sociodemográficas y los motivos de elección del dispositivo intrauterino liberador de levonorgestrel 52mg (DIU-LNG) como método anticonceptivo entre mujeres españolas.

Sujetos y métodos: Estudio observacional, transversal, multicéntrico y nacional, en mujeres en edad reproductiva (18-49 años) que acudían a consulta ginecológica solicitando anticoncepción de larga duración (LARC).

Resultados: La edad media de las mujeres del estudio fue de 38,6±5,7 años, primi/multiparas (91,7%) (1,9±0,7 hijos/mujer), con deseo genésico finalizado (78,9%), sin experiencia en los métodos LARC y el ginecólogo fue la principal fuente de información (67,1%).

Los principales motivos de elección fueron la eficacia anticonceptiva (94,0%), larga duración (62,5%), comodidad de uso (61,3%) y seguridad (59,9%).

Conclusiones: Las mujeres que eligen el DIU-LNG son principalmente mayores de 38 años y primi/múltiparas, sin experiencia previa en el uso de los LARC. Valoran principalmente la eficacia anticonceptiva, larga duración, comodidad y seguridad.

Recibido: 15/02/2016
Aceptado: 09/08/2016

Correspondencia:

Mercedes Andeyro.
Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital General de Villalba.
Ctra. de Alpedrete a Morzarzal M-608 Km. 41.
28400 Collado Villalba, Madrid.
e-mail: mandeyrog@gmail.com

INTRODUCTION

The wide range of contraceptive methods available today adapt to the characteristics and needs of most women. While these methods are highly efficacious, the effectiveness of those requiring the intervention of the user (condom, pill, vaginal ring, and transdermal patch) is considerably reduced (Prescott and Matthews, 2013). Consequently, misuse and complications with these methods are among the leading causes of unwanted pregnancy and abortion in Spain (HAYA Study: Estudio sobre Hábitos Anticonceptivos y Aborto 2009 [Study on Contraceptive Habits and Abortion], available at www.equipodaphne.es; Serrano et al, 2012).

Long-acting reversible contraception (LARC) comprises methods that only require occasional intervention by a health professional and the user's attendance at the clinic for insertion, administration, replacement, or withdrawal. LARC constitutes a significant improvement in contraceptive effectiveness, given the scarce participation of the user in the management of the method and the consequent limitation of failed contraception associated with poor adherence. Adherence to and continuity of the method is therefore improved. Such methods are now becoming the most effective reversible contraception that is currently available (OMS, 2009 Criterios Médicos de Elegibilidad de Métodos Anticonceptivos; Eisenberg et al, 2012; Prescott and Matthews, 2013; Teal and Romer, 2013).

LARCs have been available in Spain for decades, and 4 types are currently marketed. These are copper intrauterine devices (IUD), levonorgestrel-releasing IUD (LNG-IUD), etonogestrel subdermal implant, and a quarterly injection of medroxyprogesterone acetate (MDPA) (Dahlke et al, 2012; Prescott and Matthews, 2013). Once in place, they can be used for 3 to 10 years depending on the device, with the exception of MDPA, which must be administered once every 3 months (Prescott and Matthews, 2013).

Despite its greater effectiveness and comfort, LARC is not commonly used in Spain compared with other methods such as condoms or combined hormonal methods (Estudio Poblacional sobre el Uso y la Opinión de los métodos Anticonceptivos en España de la SEC, 2016; Prescott and Matthews, 2013). Specifically in Spain, the frequency of LARC is 7.9%, which is considerably lower than that of other methods such as the condom (28.4%) or the pill (21.7%) (Estudio Poblacional sobre el Uso y la Opinión de los métodos Anticonceptivos en España de la SEC, 2016). The frequency of use of these methods is also lower than in neighboring countries (around 20%-25% in countries such as France, Finland, and Norway) (United Nations, 2011).

Furthermore, to date, only a few studies in Spain have reported on the characteristics of users of LARC, specifically the LNG-IUD, or the reasons users choose this type

of method. In addition, these were limited by their small sample size (Estudio Poblacional sobre el Uso y la Opinión de los métodos Anticonceptivos en España de la SEC, 2016).

Therefore, we designed the present observational cross-sectional study to describe the sociodemographic characteristics of the users of LARC, specifically the LNG-IUD, and to know the reasons for choosing this method in the setting of daily clinical practice in gynecology clinics in Spain.

MATERIAL AND METHODS

Between February and June 2014, we performed a nationwide epidemiological, observational, cross-sectional multicenter study involving 183 private gynecology clinics to collect data on women of childbearing age (18–49 years) who requested long-acting contraception for the first time or to continue, change, or restart treatment, as well as women who were prescribed an LNG-IUD as their contraceptive method. The study was performed in the setting of daily clinical practice of private gynecology clinics throughout Spain. During the recruitment period, the only LNG-IUD marketed in Spain was the 20 µg/d Mirena® (Bayer Healthcare). The protocol, informed consent document, and other patient information were approved by the Clinical Research Ethics Committee/Independent Ethics Committee of Hospital Universitario Puerta del Hierro, Madrid, Spain. The study was performed according to the principles of the Declaration of Helsinki and its subsequent revisions.

The study included literate women who gave their written informed consent to participate in the study. We excluded women with contraindications for LARC and women who were prescribed LARC for noncontraceptive medical reasons. We also excluded women who, in the opinion of the researcher, were considered unsuitable candidates for the study, as well as those who were participating in clinical trials.

The main objective of the study was to describe the sociodemographic characteristics of women who were prescribed LARC with an LNG-IUD. The secondary objectives were to analyze the reasons for choosing LNG-IUD and the extent of the women's knowledge of LARC.

Data were collected at a single visit and included sociodemographic characteristics from the clinical history and from a specially designed case report form including demographic data, maternity data, frequency of visits to a health professional for family planning, previous contraceptive methods, and LNG-IUD prescribed. The data were uploaded to an online database. In addition, the users completed a questionnaire at the visit to provide data on their reasons for using/not using LARC before, including the reasons for switching their previous contraceptive

method to LARC and their knowledge of LARC (including who advised them to use LARC).

The statistical analysis was performed using SAS® Version 9.3 for Windows.

RESULTS

We recruited 1660 women, of whom 1612 (97.1%) were considered suitable for analysis and prescribed an LNG-IUD as their contraceptive method during the study visit.

Sociodemographic characteristics

The mean age was 38.6 ± 5.7 years. Most women were Spanish (93.7%), were living with a stable partner (89.6%), and were educated to secondary level (36.2%) or university level (51.9%). Many of the women were working at the time of the study (64.4% employed; 18.8% self-employed), and very few were unemployed (8.5% unemployed but had worked previously and 0.2% unemployed looking for their first job) or homemakers (7.1%). Most women (83%) reported having seen a health professional for advice on contraception or for a yearly gynecology check-up. A minority of women attended less frequently (Table I).

Most women had children (91.7%), with a mean of 1.9±0.7 children per woman. Most women no longer wished to become pregnant (78.9%; mean age, 39.9±5 years). Women who wished to have more children in the future had a mean age of 31.2 ± 5, years and wanted to wait 3.7 ± 1.8 years before becoming pregnant.

Reason for choosing LARC

The advice of the gynecologist or health professional was decisive when choosing the LNG-IUD for most women (85.9%). In contrast, only 24.3% of women decided of their own accord. The advice of a gynecologist or health professional was more important in women who were choosing a LARC for the first time than in those who had previously used it. Women who had already used an LNG-IUD were more likely to take their own decision than those who had not (Fig. 1A).

The main characteristics that led the women to choose the LNG-IUD were contraceptive effectiveness (94%), long duration of action (62.5%), ease of use (61.3%), and safety (59.9%). We also observed that women who were already using an LNG-IUD placed more value on these characteristics (Fig. 1B). The main additional benefits were reduced bleeding (87.9%), amenorrhea (31.8%), and reduced period pain (25.6%).

The benefits highlighted by previous users were high contraceptive effectiveness (86.4%), ease of use (77.8%), and long duration of action (73.2%). Lower percentages of women pointed to reversibility (44.3%), reduction in

Table I.
Sociodemographic characteristics (n = 1612)

Mean ± SD age, y	38.6 ± 5.7
Origin	
Europe	
Spain	93.7%
Other European countries	2.2%
America	
South America	3.2%
North America	0.1%
Asia	0.6%
Africa	0.2%
Population	
Urban	78.2%
Metropolitan	11%
Rural	10.8%
Educational level	
Secondary/university	88.1%
Primary	10.4%
None	0.7%
Occupational status	
Employed	64.4%
Self-employed	18.8%
Unemployed	8.7%
Living with a partner	
Yes	89.6%
No	10.4%
Frequency of visits to the gynecologist (for advice on contraception)	
Once per year	83%
Every 2 years	11.5%
Previous LARC	
Yes	36.6%
LNG-IUD	58.2%
Copper IUD	38.9%
Implant	1.3%
MDPA	1.5%
No	63.4%

LARC, long-acting reversible contraception; LNG, levonorgestrel; IUD, intrauterine device; MDPA, medroxyprogesterone acetate.

the duration and amount of bleeding (45.9%), regulation of the menstrual cycle (5.7%), and reduced period pain (11.6%). Women who had previously used an LNG-IUD valued contraceptive effectiveness and ease of use even more (91.1% and 82.5%, respectively) (Fig. 1C).

Most women who had already used a LARC method stopped because it was no longer useful (67.5%), with a mean time in use of 55.5±13.2 months for LNG-IUD, 38.7±22.3 months for copper IUD, 24.3±13.4 months for the subdermal implant, and 9.6±4.3 months for the 3-monthly injection. Lower percentages were observed for completion/withdrawal of the LARC method due to adverse effects (11.7%) or the search for a better alternative (11.3%).

The main reasons for not having used LARC previously were the opinion on the part of the woman that the method was unsuitable (27%), lack of knowledge (19.5%), and reticence with respect to the route of administration (19.3%). The reasons or arguments for which the physician/gynecologist advised against LARC included excessively young age (43.8%), nulliparity (37.5%), health risk or contraindications (9.4%), and infertility (9.4%).

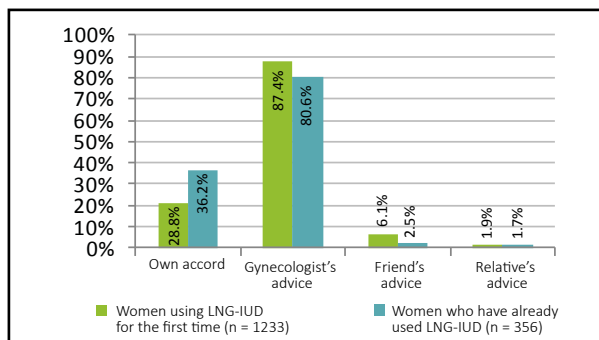
The main reasons for switching to an LNG-IUD among users of the copper IUD were reduced duration and amount of bleeding (76.8%), increased contraceptive effectiveness (41.1%), and reduction in bleeding irregularities (26.3%) and period pain (27.4%).

Previous contraception

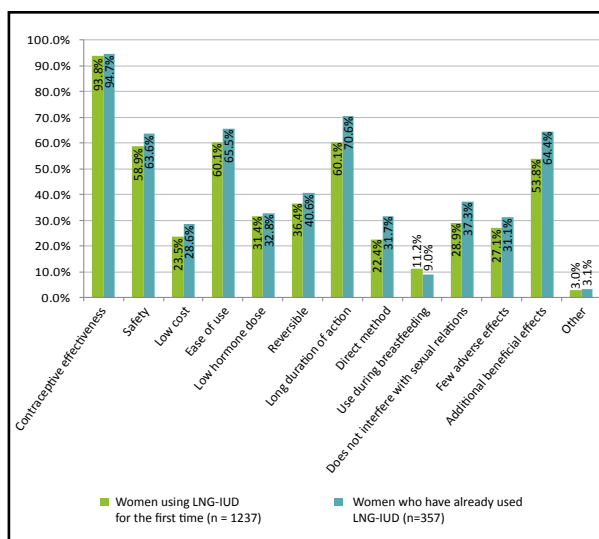
Almost all women (95.5%) had previously used some contraceptive method, the most common being the male condom (77.4%) and oral contraceptives (65.6%), followed by the LNG-IUD (23.6%), copper IUD (17.4%), and vaginal ring (17%). In 4.5% of cases, women had never used contraceptives because of their wish to become pregnant (40.3%) and fear of adverse effects (18.1%).

During the 12 months before prescription of the LNG-IUD, most women surveyed had used a contraceptive method (88.8%), such as the condom (31%), LNG-IUD (19.7%), oral contraceptives (17.2%), and copper IUD (10%). During the previous 12 months, a high percentage of women had used the condom and other methods (66.9%), mainly with oral contraceptives (85.3%).

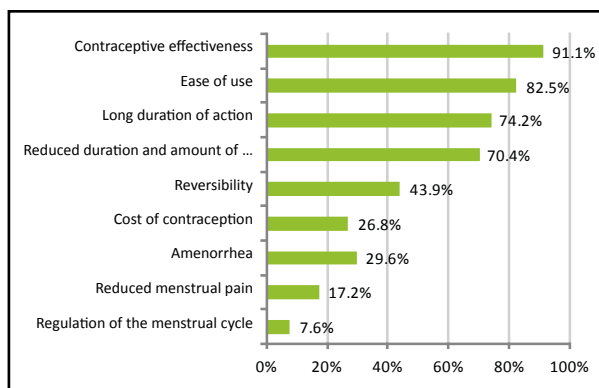
The percentage of women who had not used contraception during the previous year reached 11.2% (n=173). The method had been used for more than 3 years in 55.6% of women, between 1 and 3 years in 24.5%, between 6 months and 1 year in 15.2%, and for less than 6 months in 4.8%. The LNG-IUD was the method used for longer (more than 3 years in 89.4%), whereas the copper IUD was mainly used for more than 3 years (68.6%) (1-3 years by 23.5%, 6 months to 1 year by 5.9%, and <6 months by 2% of women).



A) Participants could choose more than 1 option.



B) Participants choose more than 1 option.



C) Patients already using LNG-IUD and who answered the question. Participants could choose more than 1 option.

Figure 1. Reasons for using the LARC method prescribed at the study visit. A) Persons who influenced the decision to choose LNG-IUD at the study visit. B) Characteristics that led the user to choose LNG-IUD. C) Main benefits obtained with LARC methods up to the time of the visit.

Of the women who had stopped using contraception during the previous 12 months (11.2%), the main reason was the wish to become pregnant (66.3%). Other reasons included lack of perception of risk of pregnancy (8.1%), fear of adverse effects (6.4%), absence of sexual relations (5.2%), rejection by the partner (4.7%), partner with vasectomy (4.6%), infertility (1.7%), discomfort (0.6%), breastfeeding (0.6%), and never having considered it (0.6%). In all, the percentages for reasons exposing the woman to a risk of pregnancy totalled 20.3%.

Before pregnancy, the IUD was used infrequently (3.2% for the copper IUD and LNG-IUD). Its use increased after pregnancy, especially in the case of the LNG-IUD (7.5%).

Knowledge and opinion of LARC

LARC had previously been used by 36.6% of women, the main method being LNG-IUD (58.2%) or copper IUD (38.9%). These devices were used only as a contraceptive method (88.2%) or gynecological treatment (11.8%).

As for women’s knowledge of LARC, 81% knew about the copper IUD. The other methods were less well-known: LNG-IUD, 58.4%; subdermal implant, 26%; and 3-monthly injection, 13%. Previous use of LNG-IUD was not associated with greater knowledge of the other methods (Fig. 2A).

Women learned about LARC methods through their gynecologist or family planning center (67.1%), friends (44.0%), previous use (41.2%), family (17.6%), and other health professionals (11.1%). In contrast, knowledge via internet and the media were much lower (8% and 5.5%) (Fig. 2B). Friends were a very important source of information for those women who had never used LNG-IUD (51.3%) than for those who had (21.8%).

With respect to the known or imagined characteristics of LARC, most women knew about its high contraceptive effectiveness (97.5%) and, to a lesser extent, its greater ease of use (56.4%), long duration of action (52%), and greater safety (47.1%). The additional beneficial effects highlighted by the women were reduced bleeding (84.7%), amenorrhea (38.2%), reduced period pain (29.2%), and, to a lesser extent, regular cycles and treatment of certain diseases (7.4%) and irregular cycles (3.1%). In most cases, women who had previously used a LARC method (LNG-IUD) were more likely to be aware of these benefits (Fig. 2C).

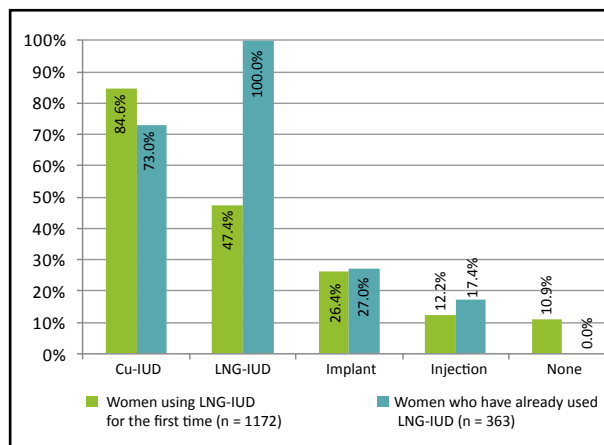
DISCUSSION

Our results show the sociodemographic characteristics of Spanish women visiting their gynecologist to request long-term contraception for the first time or to continue or restart treatment. We also analyzed the reasons underlying the women’s choice. The women were prescribed an LNG-

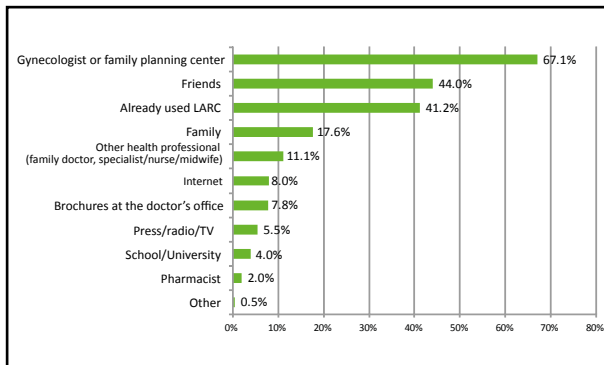
IUD under conditions of daily clinical practice. It is important to remember that the results of the present study refer to the 20-mg/d LNG-IUD, which was the only device authorized in Spain. At the time of publication of these results, a second LNG-IUD with a lower dose and longer duration (3 years) has been authorized.

The 20-µg/d LNG-IUD provides effective contraception for 5 years. Its effectiveness has been demonstrated in various comparative and noncomparative studies (Sivin et al., 1990; Andersson et al., 1994; French et al., 2000; Odlind, 1996; Martínez et al., 2008). A recently developed and marketed 14-µg/d LNG-IUD (Jaydess®; Bayer Healthcare) provides contraception for up to 3 years (Cristobal et al., 2015).

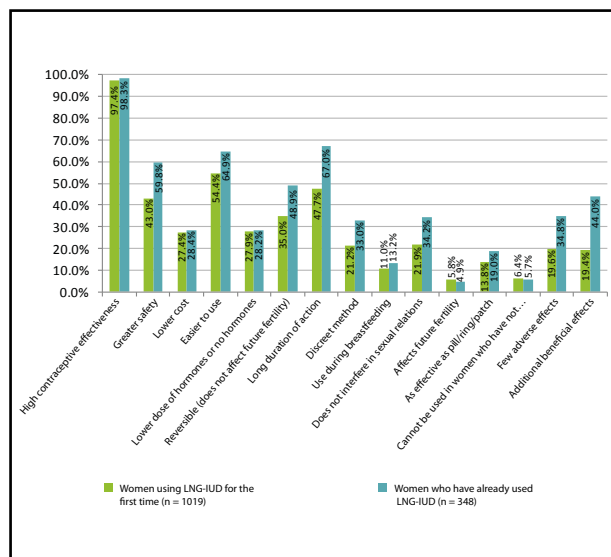
Despite its greater effectiveness and ease of use compared with other methods, LARC continues to be underused throughout the world (Prescott and Matthews, 2013), particularly in Spain (Naciones Unidas, 2011). This has been associated, in part, with the high rates of unwanted pregnancy (Cwiak et al., 2004; Cowman et al., 2013; Cristobal et al., 2015).



A) Participants could choose more than 1 option.



B) Patients who already used LARC and answered the question (n=1430). Participants could choose more than 1 option.



C) Patients could choose more than 1 option.

Figure 2. Previous knowledge of LARC methods by women participating in the study. A) Difference in the degree of knowledge of the different LARC methods according to previous use of LNG-IUD. B) Sources of information on LARC. C) Characteristics of LARC as perceived by women.

As for the women’s sociodemographic characteristics, it is noteworthy that the mean age of use of LNG-IUD in our setting continues to be high (>38 years), with no variation during the last 5 years, as learned from similar studies in Spain (Cristobal et al., 2009). These results point to poor adherence to the recommendations of various medical societies both in Spain and elsewhere with respect to the use of LARC without age restrictions (Protocolos SEGO/SEC sobre anticoncepción intrauterina, 2013; ACOG committee opinion, 2012; NICE clinical guideline 30, 2014: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg30>).

Our study population had a high educational level and visited the gynecologist regularly. This undoubtedly made the women receptive to the professional advice given with respect to LARC. It is worth pointing out that the present study was based on data from private centers, where the socioeconomic level of the women is higher than in the general population. As reported elsewhere, women with a high socioeconomic and educational level are ideal candidates for the choice of an IUD. The degree of receptiveness is not equally clear in women of lower sociocultural levels (Cwiak et al., 2004). We must also consider the bias resulting from the mean number of children (1.9 in our study vs 1.3 in the general population according to data from the National Statistics Institute, INE 2013, <http://www.ine.es/prensa/np851.pdf>).

In this respect, more studies would be necessary among women attending private and public centers in order to eliminate the bias resulting from selecting only women attending private centers and to confirm the influence of a gynecologist’s advice on women attending both types of center. More

studies would also be necessary to evaluate the reasons for not choosing LARC, in particular LNG-IUD.

It is noteworthy that a considerable proportion of women did not wish to have more children, and that those who did wanted to wait a mean of 3.7 ± 1.8 years, thus making them ideal candidates for LNG-IUD (both 20- $\mu\text{g}/\text{d}$ and 14- $\mu\text{g}/\text{d}$), as proposed elsewhere (Cowman et al., 2013).

In the present study, women chose LNG-IUD after using contraceptive methods that are more common in the general population such as condoms and oral contraceptives (Encuesta sobre anticoncepción SEC, 2014; Cwiak et al., 2004); in addition, a large percentage (22.5%) again chose LNG-IUD after previous use, thus illustrating their satisfaction with the method. Also noteworthy is the high frequency of previous use of the copper IUD (16.6%), which is much greater than in the Spanish general population (3.6%) (Encuesta sobre anticoncepción SEC, 2014), consistent with the considerable knowledge of this method recorded in our study. Furthermore, we found that a high percentage of women (31.4%) used this method for under 3 years, when it is effective for 5-10 years (Kulier et al., 2007); therefore, a LARC method with a shorter duration, such as LNG-IUD, would be more suitable for this population.

We found that the wish to become pregnant was the main reason for not using contraception. It is important to note, however, that 20.3% of women provided reasons for not using any method of contraception that might expose them to risk of pregnancy, such as no perception of risk or fear of adverse effects. Such a high prevalence recorded in a population with a high sociocultural level is consistent with that observed in the general population (15.9% did not use contraception; 11.4% did not respond according to the SEC survey, 2014) and should be taken into account by health professionals and public health managers with the aim of publishing information about this subject and transmitting it to women.

In this sense, with the exception of the copper IUD (known by 81% of women), the present study has shown the low level of knowledge of the different methods of LARC, especially among those women who had never used this type of LARC. Only 58.4% of women who had been prescribed an LNG-IUD already knew about this option before their visit.

The gynecologist or the family planning center was the main source of information on LARC methods, whereas the media (internet, radio, and TV) played a less important role. It is also noteworthy that friends were a key source of information for women who had not previously used LARC.

In the present study, the gynecologist played a major role in transmitting information and in the choice of method. It was observed that, once informed, women value much more highly effective contraception and greater ease of use, as well as the effects on regulation of the menstrual cycle.

We also observed that the advice given by the gynecologist or health professional is more important in women choosing LARC for the first time. In contrast, women who were already

using LARC more frequently requested contraception of their own accord, thus demonstrating that satisfaction with the LARC method reinforces the decision to renew it. These results highlight the role of health professionals in increasing knowledge of LARC methods, thus contributing to more widespread use.

Similarly, access to gynecological advice has proven essential for the choice of a LARC method after delivery. Placement of an IUD immediately after placental expulsion has proven safe and effective (Grimes et al., 2010; Cowman et al., 2013), especially for increasing the effectiveness of contraception within the first 6 months after delivery (Glazer et al., 2011). Many authors have suggested that, after delivery, women are more receptive to and interested in contraception and have greater access to information and gynecological advice, which can help them with their decision (Cwiak et al., 2004; Sannisto and Kosunen, 2009; Grimes et al., 2010; Glazer et al., 2011; Dahlke et al., 2012; Cowman et al., 2013).

An observational study of more than 1300 women showed that 40% of women considered changing their contraceptive method after delivery, the main reasons being contraceptive effectiveness and low satisfaction with the previous method (Cwiak et al., 2004). Therefore, delivery is when a woman is most receptive to considering other contraceptive methods, especially LARC. Health professionals should be aware of this and should inform these women in line with their needs and expectations (Cwiak et al., 2004; Stanwood and Bradley, 2006; Sannisto y Kosunen, 2009; Dahlke et al., 2012).

In summary, in order to prevent the current underuse of LARC (Prescott and Matthews, 2013), as shown in the present study, advice from a gynecologist or health professional is essential. The main reasons for use of a specific method are contraceptive effectiveness, long duration of action, ease of use, and safety. Beneficial effects on the symptoms of menstruation are also valued.

CONCLUSIONS

Women who choose LNG-IUD are mainly older than 38 years and primi/multiparous, with no previous experience with LARC. They mainly evaluate contraceptive effectiveness, long duration of action, ease of use, and safety.

FUNDING

This study was sponsored by Bayer Hispania, SL (Sant Joan Despí, Barcelona, Spain).

REFERENCES

- Andersson K, Odland V, Rybo G. Levonorgestrel-releasing and copper-releasing (Nova T) IUDs during five years of use: a randomized comparative trial. *Contraception* 1994;49:56-72.
- Cowman W, Hardy-Fairbanks A, Endres J, Stockdale CK. The importance of providing postpartum contraception counseling. *Proc Obstet Gynecol* 2013;3(2):1.
- Cristobal I, De la Viuda, E, Sánchez MT, Rodríguez MA, Álvarez D, Pastrana JL, Julià E, Aramburu N, Díez JL. Estudio de satisfacción en usuarias españolas del DIU-LNG (Mirena®). *Rev. Iberoam. Fertil Reprod Hum* 2009;26(4):335-42.
- Cristobal I, Neyro JL, Lete I. The new LNG-releasing IUS: A new opportunity to reduce the burden of unintended pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2015;5;190:58-64.
- Committee opinion no. 539: Adolescents and long-acting reversible contraception: implants and intrauterine devices. Committee on Adolescent Health Care Long-Acting Reversible Contraception Working Group, The American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2012;120(4):983-8.
- Cwiak C, Gellasch T, Zieman M. Peripartum contraceptive attitudes and practices. *Contraception* 2004;70(5):383-6.
- Dahlke JD, Ramseyer AM, Terpstra ER, Doherty DA, Keeler SM, Magann EF. Postpartum use of long-acting reversible contraception in a military treatment facility. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21(4):388-92.
- Eisenberg DL, Secura GM, Madden TE, Allsworth JE, Zhao Q, Peipert JF. Knowledge of contraceptive effectiveness. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:479.
- French RS, Cowan FM, Mansour D, Higgins JP, Robinson A, Procter T, et al. Levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) compared with other methods of reversible contraceptives. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:1218-25.
- Glazer AB, Wolf A, Gorby N. Postpartum contraception: needs vs. reality. *Contraception* 2011;83(3):238-41. DOI: 10.1016/j.contraception.2010.07.002.
- Grimes DA, Lopez LM, Schulz KF, Van Vliet HA, Stanwood NL. Immediate post-partum insertion of intrauterine devices. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;12;(5):CD003036.
- Kulier R, O'Brien PA, Helmerhorst FM, Usher-Patel M, D'Arcangues C. Copper containing, framed intra-uterine devices for contraception. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;17;(4):CD005347.
- Martínez F, Haimovich S, Avicilla-palau A, Bugella I, Giménez E, Yáñez E. DIU de levonorgesrel como método anticonceptivo: aceptación, continuidad y asesoramiento en España. *Prog Obstet Ginecol* 2008;51(11):664-72.
- Naciones Unidas. World contraceptive use, 2011. Accessed April 2011 at: <http://www.un.org/esa/population/publications/contraceptive2011/contraceptive2011.htm>.
- Odland V. Long-term experience of a levonorgestrel-releasing intrauterine system. *Eur J Contracept Reprod Health* 1996;4:319-23.
- OMS. Criterios médicos de elegibilidad para el uso de anticonceptivos. Cuarta edición, 2009. Organización Mundial de la Salud, Departamento de Salud Reproductiva e Investigaciones Conexas. ISBN: 978 92 4 356388 6.
- Prescott GM, Matthews CM. Long-acting reversible contraception: a review in special populations. *Pharmacotherapy* 2014;34:46-59.
- Protocolos SEGO/SEC. Anticoncepción Intrauterina. Martínez M, Navalón Z, Labrador R. 2013.
- Sannisto T, Kosunen E. Initiation of postpartum contraception: A survey among health centre physicians and nurses in Finland. *Scand J Prim Health Care* 2009;27(4):244-9.
- Serrano I, Doval JL, Lete I, Arbat A, Coll C, Martínez-Salmeán J, Bermejo R, Pérez-Campos E, Dueñas JL. Contraceptive practices of women requesting induced abortion in Spain: a cross-sectional multicentre study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012;17:205-11.
- Sivin I, El-Mahgoub S, McCarthy T, et al. Long-term contraception with the levonorgestrel 20 µg/day (LNG 20) and the copper T 380Ag intrauterine devices: a five-years randomized study. *Contraception*. 1990;42:361-78.
- Sociedad Española de Contracepción (SEC). Estudio Poblacional sobre el Uso y la Opinión de los métodos Anticonceptivos en España. Agosto 2016. Accessed 7/9/2018 at: http://hosting.sec.es/descargas/OBS_EncuestaAnticoncepcion2016.pdf
- Stanwood NL, Bradley KA. Young pregnant women's knowledge of modern intrauterine devices. *Obstet Gynecol* 2006;108:1417-22.
- Teal SB, Romer SE. Awareness of long-acting reversible contraception among teens and young adults. *J Adolesc Health* 2013;52(4):S35-9.



Trabajo Original

Estudio observacional: seguridad de Nife-Par® en amenaza de parto pretérmino

Observational study: Safety of Nife-Par® in the threatened preterm labour

Montse Palacio¹, Clara Murillo¹, Claudia Rueda¹, Jordi Picas², Rafael Bermejo³

¹Servei de Medicina Maternofetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia. Hospital Clínic. Barcelona. ²Responsable I+D Clínica. Laboratorios Reig Jofre. Barcelona. ³Director Médico. Laboratorios Reig Jofre. Madrid

Resumen

Objetivo: analizar en un estudio de forma preliminar el perfil de seguridad de nifedipino solución oral (Nife-Par®) en el tratamiento de la amenaza de parto prematuro (APP).

Material y métodos: análisis preliminar del estudio prospectivo y observacional de un solo brazo en mujeres con amenaza de parto pretérmino a quienes se les haya prescrito Nife-Par® según las indicaciones de ficha técnica.

Los resultados serán contrastados con los datos de seguridad publicados sobre el uso de nifedipino en cápsulas en el trabajo de Roel de Heus y cols. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: Prospective cohort study. BMJ 2009;338:b744. DOI:10.1136/bmj.b744.

Resultados: en el análisis preliminar, de los 125 casos del estudio observacional con Nife-Par® no se ha reportado ninguna reacción adversa grave ni severa. En 6 pacientes (5%) se reportaron episodios de reacciones adversas moderadas, y en el 2,4% de las pacientes (3 casos), estas reacciones adversas provocaron la interrupción del tratamiento. Estos datos se comparan favorablemente con la literatura en la que se refieren reacciones adversas graves en 5 pacientes (1%) de 542 con el uso de nifedipino cápsulas, y un 3,1% de interrupciones de tratamiento.

Conclusión: los resultados obtenidos en este estudio preliminar muestran la ausencia de reacciones adversas graves y la reducción de la intensidad, gravedad de las reacciones adversas y una reducción del 22,6% en las interrupciones de tratamiento con el uso de Nife-Par® respecto a lo reportado en la literatura con nifedipino cápsulas.

Abstract

Objective: To analyze the safety profile of nifedipine oral solution (Nife-Par®) compared in the treatment of threaten preterm labor.

Material and methods: Preliminary analysis of the prospective, single-arm, observational study, in women single-arm observational study in women who have been treated with Nife-Par® according to the specifications of the technical data sheet.

Results will be compared with published safety data on the use of nifedipine in capsules in the study by Roel de Heus et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labor: prospective cohort study. BMJ 2009;338:b744. DOI:10.1136/bmj.b744.

Results: In the preliminary analysis of the 125 cases of the observational study with Nife-Par®, no severe adverse reaction or severe intensity was reported. In 6 patients (5%) episodes of adverse reactions of moderate intensity were reported, and in 2.4% of the patients (3 cases), these adverse reactions caused the discontinuation of the treatment. These data compare favorably with the literature where serious adverse reactions are reported in 5 patients (1%) of 542 with the use of nifedipine capsules and a 3.1% of treatment discontinuation 1,2.

Conclusion: The results in the present preliminary analysis show the absence of severe adverse events together with reduction of the intensity and severity of the adverse events and a 22.6% reduction on treatment discontinuation compared with that reported in the literature with nifedipine capsules.

Palabras clave:

Amenaza de parto pretérmino.
Tocolíticos.
Nifedipino.
Seguridad.
Efectos adversos.

Key words:

Threatened preterm labour.
Tocolytics.
Nifedipine.
Safety. Adverse effects.

Recibido: 16/04/2018
Aceptado: 10/07/2018

Palacio Riera M, Murillo Bravo C, Rueda Ricarte C, Picas J, Bermejo Rodríguez R. Estudio observacional: Seguridad de Nife-Par® en amenaza de parto pretérmino. Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):465-470

Correspondencia:

M.ª Isabel Reyes Rodríguez.
Servei de Medicina Maternofetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia i Neonatologia. Hospital Clínic. Barcelona
e-mail: elireyrodr@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Se estima que el parto pretérmino (nacimiento antes de la semana 37 de gestación) (3) afecta aproximadamente del seis al siete por ciento de los nacimientos en países desarrollados. En Europa existen amplias diferencias en la prevalencia dependiendo del país, variando entre un 5,5% y un 11,1%. Los nacimientos antes de la semana 32 de la gestación representan cerca de un 1% de los nacidos vivos (rango: 0,7 a 1,4%) (4).

Se trata de la causa de morbilidad y mortalidad perinatal más frecuentemente reportada en los países occidentales (1,5,6) y la principal causa de mortalidad durante el primer mes de vida. Los niños que nacen pretérmino tienen más riesgo de alteraciones del desarrollo motor y cognitivo durante la infancia que los niños nacidos a término. La patología más prevalente que afecta a los recién nacidos pretérmino es la relacionada con la función pulmonar, principalmente debido a la inmadurez (7).

La morbimortalidad perinatal es mayor a menor edad gestacional al nacimiento. Los recién nacidos antes de la semana 32 de gestación tienen un riesgo especialmente alto de complicaciones, con tasas de mortalidad infantil de entre un 10 y un 15% y de parálisis cerebral de entre un 5 y un 10% (4). Estos riesgos se incrementan aún más cuando el nacimiento se produce antes de la semana 28 o el recién nacido pesa menos de 1.500 g (8). Además, el hecho de nacer prematuramente predispone a los niños a un mayor riesgo de sufrir enfermedades crónicas y mortalidad más adelante (4).

La supervivencia de los recién nacidos prematuros ha aumentado progresivamente durante las últimas décadas a raíz de los avances médicos en los cuidados neonatales, cambiando la percepción del riesgo asociado a prematuridad (4,5). Sin embargo, el progreso en la prevención del parto pretérmino ha sido limitado (4).

La amenaza de parto pretérmino se define clásicamente como la presencia de contracciones uterinas persistentes (4 en 30 minutos) asociadas modificaciones cervicales antes de las 37 semanas de gestación.

La presentación clínica de la amenaza de parto pretérmino es inespecífica en la mayoría de casos, sin existir un patrón concreto de dinámica uterina que permita caracterizar las contracciones de trabajo de parto prematuro. Esta laxitud en los criterios diagnósticos lleva a que en la mayoría de los casos en los que una paciente ingresa con el diagnóstico de amenaza de parto pretérmino el riesgo real de desencadenarse el parto sea muy bajo (20-30%) (3). Actualmente se recomienda usar la ecografía transvaginal y/o predictores bioquímicos como herramientas para mejorar la precisión diagnóstica (9).

El objetivo del tratamiento de la amenaza de parto pretérmino es retrasar el parto por lo menos el tiempo mínimo suficiente para permitir el tratamiento con corticosteroides y el traslado de la gestante a un centro con una unidad de cuidados neonatales adecuada al grado de prematuridad (5,10,11). Está ya muy establecido que el tratamiento prenatal con corticosteroides reduce el síndrome de *distress* respiratorio, la hemorragia intraventricular y la mortalidad global (4).

Los criterios para iniciar el tratamiento tocolítico varían dependiendo del centro pero, en general, se inicia en gestaciones entre las 24 y las 34 semanas con diagnóstico de amenaza de parto pretérmino (1).

Los fármacos tocolíticos más frecuentemente usados son los betamiméticos (ritodrina, salbutamol y terbutalina), el antagonista del receptor de la oxitocina atosiban, el sulfato de magnesio, los inhibidores de las prostaglandinas (indometacina, ketorolaco), los liberadores de óxido nítrico y el agente bloqueante de los canales de calcio (BCC) nifedipino (6). Cada tocolítico posee un mecanismo de acción, un perfil de efectos adversos y un grado de complejidad en su administración diferente. Aun así, no existe un único ensayo clínico randomizado de alta calidad que compare todos los tratamientos tocolíticos. En España, los únicos fármacos aprobados para su uso en la amenaza de parto pretérmino son el betamiméticoritodrina, el antagonista de los receptores de oxitocina atosiban y Nife-Par[®], una formulación de nifedipino en solución oral.

La utilización de nifedipino en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino es una práctica habitual desde hace más de 20 años y su eficacia y seguridad se han demostrado en diferentes ensayos clínicos aleatorizados. A pesar de eso, el uso de las cápsulas de nifedipino se realiza fuera de indicación, con pautas y regímenes de administración heterogéneos según las presentaciones disponibles del preparado y diferentes protocolos médicos de acuerdo a la experiencia profesional de los especialistas. Por este motivo, Reig Jofre ha desarrollado Nife-Par[®], solución oral de nifedipino, como una forma farmacéutica adaptada a su indicación para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino.

Los estudios farmacocinéticos realizados con Nife-Par[®], frente a la presentación de nifedipino en cápsulas, han objetivado ventajas en cuanto a una mayor biodisponibilidad y a una absorción más rápida y reproducible, lo que conlleva unos niveles de fármaco en sangre menos fluctuantes y más previsibles. Estas ventajas farmacocinéticas podrían traducirse en ventajas desde el punto de vista clínico, en el sentido de objetivar un inicio de acción más rápido, tener que utilizar menos cantidad de fármaco y observar un mejor perfil de seguridad. En un estudio retrospectivo comparativo de dos cohortes de tratamiento con nifedipino cápsulas o Nife-Par[®], se observó una eficacia similar en ambos grupos de tratamiento, pero con un menor número de efectos secundarios (como hipotensión y taquicardia) en el grupo de mujeres tratadas con Nife-Par[®].

Nife-Par[®] fue aprobado el año 2013 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y en 2014, incorporado al Protocolo de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) como alternativa tocolítica con indicación aprobada para el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino. De acuerdo con la AEMPS, en 2017 se puso una marcha un estudio observacional prospectivo a nivel nacional en España, objeto del presente análisis intermedio de resultados.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño y métodos

El presente estudio tiene como objetivo obtener información adicional sobre la seguridad de la administración de Nife-Par® en mujeres embarazadas con amenaza de parto pretérmino en condiciones de práctica clínica habitual. Como objetivo secundario se evalúa también la eficacia del tratamiento.

Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, observacional de un solo brazo en mujeres con amenaza de parto pretérmino (APP). Al ser un estudio observacional, la asignación de cada paciente a una estrategia terapéutica concreta no está decidida de antemano por el protocolo de un ensayo, sino que viene determinada por la práctica clínica rutinaria. No se aplica a las pacientes ninguna intervención, diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual en la práctica clínica.

El estudio se lleva a cabo en 30 centros públicos y privados españoles, y pretende recoger datos de 500 pacientes con APP a quienes se les haya prescrito Nife-Par® según las indicaciones de ficha técnica aprobada por la AEMPS, y se les hace un seguimiento hasta el parto. Durante el seguimiento se recogen todos los datos generados por la práctica clínica habitual, incluyendo tratamientos recibidos y acontecimientos adversos, con especial interés en los parámetros hemodinámicos. En el presente análisis preliminar se presentan resultados de las primeras 125 pacientes que completaron el estudio.

Para ser incluidas en el estudio, las mujeres debían ser mayores de edad, estar diagnosticadas de amenaza de parto pretérmino por la presencia de contracciones y/o ecografía transvaginal y/o fibronectina fetal (según los procedimientos de cada centro) y haber firmado un consentimiento informado. Se descartan las pacientes que hayan recibido nifedipino en cápsulas en las horas previas al inicio del tratamiento con Nife-Par®.

Para cumplir con los objetivos del estudio, se recogen las siguientes variables:

Variables principales de seguridad

1. Porcentaje de pacientes que presentan acontecimientos adversos de intensidad moderada y/o severa.
2. Porcentaje de pacientes tratadas con Nife-Par® que interrumpen el tratamiento debido a acontecimientos adversos.
3. Parámetros hemodinámicos de las pacientes después de la administración de Nife-Par®.
4. Variables secundarias de eficacia:
Número de mujeres que dan a luz dentro de las 48 horas y los 7 días del inicio del tratamiento.
5. Número de mujeres que dan a luz antes de las 37 semanas de gestación.

6. Edad gestacional en el momento del parto.
7. Número de pacientes que requieren medicación de rescate debido a efecto insuficiente de Nife-Par®.
8. Resultados neonatales.
Se recogerán los siguientes resultados neonatales hasta un mes después del parto:
 - Muerte perinatal.
 - Sepsis.
 - Enterocolitis necrotizante.
 - *Distress* respiratorio.

Otras variables

9. Características personales y obstétricas.
10. Tratamiento tocolítico prescrito y administrado.

Análisis estadísticos

Para describir las características de la cohorte del estudio se empleó estadística descriptiva:

- Las variables continuas se resumieron mostrando: n (número de observaciones disponibles), media, DE (desviación estándar), mediana, cuartiles, máximo y mínimo.
- Las variables categóricas se describieron mediante frecuencias absolutas y relativas (basadas en las observaciones disponibles), calculando porcentajes sobre el total de casos.
- Se realizó, según la naturaleza de cada variable, un análisis descriptivo de las características de las pacientes incluidas.

Debido a la naturaleza observacional del estudio no se realizaron análisis estadísticos inferenciales.

RESULTADOS

Características de la población

En el presente análisis intermedio se incluyen datos de las primeras 125 pacientes que se reclutaron en el estudio. Dichas pacientes fueron reclutadas entre julio del 2016 y agosto del 2017 en 17 centros españoles.

La edad media de las pacientes fue de 31,8 años ($\pm 6,0$) y la edad gestacional media en el ingreso era de $31,0 \pm 2,9$ semanas. El 45,5 % de las mujeres eran nulíparas, el 12,8 % tenían antecedentes de partos pretérmino y el 6,4 % antecedentes de aborto. Las características obstétricas basales y al parto se muestran en la tabla I.

En cuanto al tratamiento recibido, el 65,6% (82/125) de las pacientes solo recibieron Nife-Par®, mientras que un 12,8% (16/125) fueron rescatadas con otros tocolíticos. Por rescate se entienden aquellos casos en los que se interrumpe

la pauta de administración de Nife-Par® antes de las 48 h del inicio del tratamiento o antes de las 6 h tras la última dosis y se sustituye por otro tocolítico. En el resto de pacientes, 21,6% (27/125), se utilizó más de un tocolítico a lo largo del caso, pero no hubo rescate.

La edad media gestacional en parto fue de 36,8 (\pm 3,2) semanas. El 55,5% (66/119) de las pacientes parieron a las 37 semanas o más de gestación, mientras que solo el 0,8% (11/119) lo hicieron antes de la semana 32 (Tabla I).

Tabla I.
Características clínicas basales al parto

Pacientes analizadas (n)	125
Edad materna (años) (media \pm DE)	31,8 \pm 6,0
Nuliparidad (n, %)	58 (46,4%)
Parto pretérmino previo (n, %)	16 (12,8%)
Abortos previos (n, %)	8 (6,4%)
Edad gestacional al ingreso (sem) (media \pm DE)	31,0 \pm 2,9
Longitud cervical al ingreso (mm) (media \pm DE)	21,2 \pm 10
Longitud cervical < 25 mm (n, %)	80 (64%)
Prolongación hasta el parto \geq 48 h (n, %)	115 (92%)
Prolongación hasta el parto \geq 7 días (n, %)	105 (84%)
Edad gestacional al parto (sem) (media \pm DE)	36,8 \pm 3,2
Parto < 37 semanas (n/N, %)	53/119 (44,5%)
Parto < 32 semanas (n/N, %)	11/119 (0,84%)
Muerte o morbilidad neonatal (n/N, %)	1/108 (0,9%)

Eficacia y seguridad

A nivel de eficacia tocolítica, en el 84% (105/125) de las pacientes del estudio se ha retrasado el parto 7 días o más, siendo el tiempo medio entre el ingreso y el parto de 39,8 (\pm 28,0) días. El lapso de tiempo hasta el parto fue de un mínimo de 48 h en 77 de 82 casos (93,9%) en que se utilizó Nife-Par® como tratamiento único y en 26 de 27 casos (96,3%) en los que se utilizó una combinación de Nife-Par® con otros tocolíticos de segunda línea.

A nivel de seguridad, no se ha reportado ninguna reacción adversa grave ni de intensidad severa causadas por Nife-Par®. En 6 de las 125 pacientes (4,8%) se reportaron episodios de reacciones adversas de intensidad moderada: cefalea, palpitaciones, hipotensión (en dos casos), taquicardia y vómitos. En la tabla II se detallan estos episodios.

Por otro lado, en el 2,4% (3 casos), de las pacientes, las reacciones adversas han provocado la interrupción del tratamiento, siendo todas de intensidad leve o moderada.

En la tabla III se comparan estos datos con los procedentes de estudios anteriores con nifedipino cápsulas, donde se reporta un global de 3,1% de interrupciones de tratamiento (1).

En relación a las complicaciones neonatales, se ha detectado una muerte perinatal (0,9%), 2 pacientes con sepsis (1,9%) y 14 casos de *distress* respiratorio (13,1%). No se han observado casos de enterocolitis necrotizante.

Tabla II.

Reacciones adversas de intensidad moderada o severa en las que no se puede descartar la causalidad de Nife-Par®

Reacciones adversas de Nife-Par®	Pacientes (n, %)	N.º de eventos (n)
Total	6 (4,8%)	8
Severas	0 (0%)	0
Moderadas	6 (4,8%)	8
Cefalea	2 (1,6%)	2
Palpitaciones	2 (1,6%)	2
Hipotensión	2 (1,6%)	2
Taquicardia	1 (0,8%)	1
Vómitos	1 (0,8%)	1

Tabla III.

Reacciones adversas que implican interrupción de tratamiento

Pacientes con reacciones adversas graves que implican interrupción del tratamiento	Nife-Par®**	Nifedipino cápsulas**
	n / N (%)	n / N (%)
Disnea		2/542 (0,4)
Hipotensión		4/542 (0,8)
Hipoxia		1/542 (0,2)
Edema pulmonar		2/542 (0,4)
Pacientes con reacciones adversas leves o moderadas que implican interrupción del tratamiento	Nife-Par®** n / N (%)	Nifedipino cápsulas** n / N (%)
Taquicardia	1/125 (0,8)	3/542 (0,6)
Hipotensión	2/125 (1,6)	3/542 (0,6)
Dolor de cabeza		2/542 (0,4)
Total	3/125 (2,4)	17/542 (3,1)

*Datos procedentes del análisis intermedio del Estudio Observacional RJ-NIF03 (REI-NIF-2016-01), titulado: Estudio observacional, multicéntrico, prospectivo, abierto, para evaluar la seguridad de Nife-Par® en el tratamiento de la amenaza de parto pretérmino.

**Datos procedentes de:

De Heus R, Mol BW, Erwich JJ, Van Geijn HP, Gyselaers WJ, Hanssens M, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: Prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b744. DOI:10.1136/bmj.b744

DISCUSIÓN

Los resultados de seguridad y tolerabilidad de este estudio intermedio, con la limitación que supone el tamaño de muestra, se comparan favorablemente con la literatura sobre el uso de nifedipino cápsulas. En nuestro estudio no se han reportado reacciones adversas graves, mientras que en los estudios con nifedipino cápsulas se presentaron en 5 de 542 pacientes. Por otra parte, los resultados obtenidos muestran una reducción del 22,6% en interrupciones del tratamiento debidas a reacciones adversas moderadas o severas en las pacientes tratadas con Nife-Par®, respecto lo reportado para nifedipino cápsulas (1).

Una explicación para estas diferencias sería el distinto perfil farmacocinético entre Nife-Par® y nifedipino cápsulas. Mientras el primero tiene una absorción más rápida y reproducible, la presentación en cápsulas presenta mucha variación y pueden no haberse alcanzado los niveles máximos en plasma de una dosis en el momento de tener que decidir si administrar la siguiente (12). Esto puede conllevar que al cabo de unas horas se acumulen los efectos de las dos dosis, produciendo un efecto hipotensor excesivo. En el estudio de De Heus (1), la mayoría de las hipotensiones graves reportadas en el brazo de nifedipino cápsulas se dieron entre 2 y 4 horas después de la última dosis. Este dato, unido a la ausencia de hipotensiones graves en el presente estudio, confirmaría esta hipótesis.

En cuanto a la eficacia de Nife-Par® como tratamiento tocolítico, en términos de prolongación del parto 48 h o 7 días, los datos son comparables a los reportados en la literatura con el uso de nifedipino cápsulas, donde el lapso de tiempo de 48 h fue del ≈83% (1). Los resultados neonatales están en línea o incluso son mejores que los descritos en la literatura, donde se refiere hasta un 5% de muertes y 14% de complicaciones neonatales (1).

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente análisis preliminar muestran la reducción de la intensidad y gravedad de las reacciones adversas comparado con lo reportado en la literatura con nifedipino cápsulas.

Comparativamente con los datos publicados de nifedipino en cápsulas, en este análisis preliminar del estudio observacional que está en marcha con Nife-Par® no se han observado reacciones adversas graves frente al 1% observado con nifedipino en cápsulas, y se ha observado una reducción del 22,6% con el uso de Nife-Par® en las interrupciones de tratamientos debidas a reacciones adversas moderadas o graves.

La eficacia del principio activo, por otro lado, en cuanto al retraso del parto o la presentación de complicaciones neonatales, es similar o incluso más favorable con la presentación en solución oral.

En definitiva, todos los datos reportados en este estudio preliminar confirman el buen perfil de seguridad y tolerabilidad de Nife-Par® respecto a lo reportado para nifedipino cápsulas (1,2), con un perfil de eficacia comparable.

AGRADECIMIENTOS

Al grupo de investigadores principales y sus colaboradores de los 17 centros participantes en el estudio observacional con Nife-Par®, sin cuya colaboración no habría sido posible realizar este primer análisis preliminar de los resultados

Dra. Montse Palacio Riera, Hospital Clínic i Provincial; Dr. Stefan Ilievsavchev, Grupo Hospitalario Quirón, Barcelona; Dra. Nuria Elías Santo-Domingo, Hospital Universitari Dexeus; Dr. Ignacio Cristóbal García, Hospital La Zarzuela; Dr. Javier Plaza Arranz, Hospital Fundación Jiménez Díaz (Idcsalud); Dra. Carmen Barbancho López, Hospital Universitario Infanta Sofía; Dr. Ernesto González Mesa, Hospital Materno Infantil de Málaga Carlos Haya; Dr. Antonio Carballo García, Complejo Hospitalario de Jaén; Dr. Javier Álvarez-Sala Torrealto, Hospital Universitario de Araba; Dra. Mercedes Fraca Padilla, Hospital de Basurto; Dra. Valentina Fernández Ladrón, Hospital San Pedro; Dr. Manuel Maciacortiñas, Hospital Clínico Universitario de Santiago Compostela; Dr. Vicente Diago Almela, Hospital Universitari i Politècnico La Fe; Dra. Marta Pérez Adán, Hospital de Ourense; Dr. Antonio Payàpanadés, Hospital del Mar; Dra. Águeda Rodríguez, Corporació Sanitaria Parc Taulí, y Dr. Adrián Carlos Troncoso Saleh, Hospital Virgen del Castillo.

BIBLIOGRAFÍA

- De Heus R, Mol BW, Erwich JJ, van Geijn HP, Hanssens M, Härmak L, et al. Adverse drug reactions to tocolytic treatment for preterm labour: Prospective cohort study. *BMJ* 2009;338:b744.
- Van Vliet EOG, Nijman TAJ, Schuit E, Heida KY, Opmeer BC, Kok M, et al. Nifedipine versus atosiban for threatened preterm birth (APOSTEL III): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;387(10033):2117-24. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00548-1
- Amenaza de parto pretérmino. Protocolos de la SEGO [actualizado mayo 2014]. Disponible en: www.sego.es
- EURO-PERISTAT Project, with SCPE, EUROCAT, EURONEOSTAT. The European Perinatal Report 2010. Available at: www.europeristat.com
- King JF, Flenady V, Papatsonis D, Dekker G, Carbonne B. Calcium channel blockers for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003;1. Art. No.: D002255. DOI: 10.1002/14651858.CD002255
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379:2162-72.
- Crowthor CA, McKinlay CJ, Middleton P, Harding JE. Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for improving neonatal health outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;15;(6):CD003935. DOI:10.1002/14651858.CD003935.pub3

8. Marret S, Ancel PY, Marpeau L, Marchand L, Pierrat V, Larroque B, et al. Epipage Study Group. Neonatal and 5-year outcomes after birth at 30-34 weeks of gestation. *Obstet Gynecol* 2007;110:72-80.
9. Honest H, Forbes CA, Durée KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, et al. Screening to prevent spontaneous preterm Birth: Systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with Economic Modelling. *Health Technol Assess* 2009;13:1-627.
10. Haas DM, Caldwell DM, Kirkpatrick P, McIntosh JJ, Welton NJ. Tocolytic therapy for preterm delivery: Systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2012;345:e6226.
11. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol* 2009;113:585-94.
12. Martínez-Astorquiza T, Antonijoan RM, Palacio M, Restovic G. Actualización en amenaza de parto prematuro. Aportaciones clínicas de un nuevo tocolítico: Nife-Par®. *Folia Clin Obstet Gynecol* 2014;(Supl. 1):S1-16.



Trabajo Original

Prolactina cervicovaginal en la predicción de parto pretérmino

Cervicovaginal prolactin in second trimester for prediction of preterm labor

Martha Rondon-Tapia, Eduardo Reyna-Villasmil, Jorly Mejia-Montilla, Nadia Reyna-Villasmil, Duly Torres-Cepeda, Andreina Fernández-Ramírez

Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso". Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia. Venezuela

Resumen

Objetivo: Establecer la utilidad de las concentraciones cervicovaginales de prolactina en el segundo trimestre para la predicción del parto pretérmino.

Material y métodos: Las muestras cervicovaginales se tomaron entre las 24 y 28 semanas de embarazo. Todos los embarazos fueron seguidos hasta el parto y divididos en grupo A (parto pretérmino) y grupo B (parto a término). Se evaluaron las características generales, concentraciones séricas de prolactina y eficacia pronóstica.

Resultados: La edad gestacional al momento de la determinación de la toma de muestra cervicovaginal fue de 26,2 +/- 1,1 semanas para el grupo A y 25,9 +/- 1,1 semanas para el grupo B (p = ns). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad materna, índice de masa corporal y antecedentes de parto pretérmino (p = ns). Las pacientes del grupo A (1,6 +/- 0,8 ng/mL) presentaron concentraciones cervicovaginales significativamente más altas de prolactina comparadas con las embarazadas del grupo B (0,5 +/- 0,3 ng/mL; p < 0,0001). Un valor de corte de 1 ng/mL presentó un valor por debajo de la curva de 0,87 con sensibilidad 73,1%, especificidad 91,6%, valor predictivo positivo 44,7% y valor predictivo negativo 97,3%.

Conclusión: Las concentraciones cervicovaginales de prolactina son útiles en la predicción del parto pretérmino.

Summary

Objective: To establish usefulness of cervicovaginal prolactin concentrations in second trimester for the prediction of preterm delivery.

Material and methods: Cervicovaginal samples were taken between 24 and 28 weeks of pregnancy. All patients were followed until delivery and divided in group A (preterm delivery) and group B (term delivery). General characteristics, cervicovaginal prolactin concentrations and prognostic efficacy were evaluated.

Results: The mean gestational age at cervicovaginal sample was 26.2 +/- 1.1 weeks in group A and 25.9 +/- 1.1 weeks in group B (p = ns). There were not found significant differences in maternal age, body mass index and history of preterm labor (p = ns). Group A patients (1.6 +/- 0.8 ng/mL) showed higher cervicovaginal prolactin concentrations than group B (0.5 +/- 0.3 ng/mL; p < 0.0001). A cut-off value of 1 ng/mL had a value under curve of 0.87 with a sensitivity of 73.1%, specificity of 91.6%, positive predictive value of 44.7% and negative predictive value of 97.3%.

Conclusion: Cervicovaginal prolactin concentrations are useful for the prediction of preterm delivery.

Palabras clave:

Prolactina.
Cervicovaginal.
Parto pretérmino.
Predicción.

Key words:

Prolactin.
Cervicovaginal.
Preterm delivery.
Prediction.

Recibido: 04/05/2018
Aceptado: 10/07/2018

Rondon-Tapia M, Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D, Fernández-Ramírez A. Cervicovaginal prolactin in second trimester for prediction of preterm labor. Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):471-475

Correspondencia:

Eduardo Reyna-Villasmil.
Hospital Central "Dr. Urquinaona".
Final Av. El Milagro.
Maracaibo, Estado Zulia.
Venezuela.
e-mail: sippenbauch@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La prematuridad es una de las principales causas de morbi-mortalidad perinatal alrededor del mundo, representando aproximadamente 70% de las muertes neonatales y casi la mitad de los casos de discapacidad neurológica a largo plazo (1). Se estima que más del 10% de todos los nacimientos en el mundo se producen antes del término del embarazo, de los cuales aproximadamente 90% se producen en África, Asia, América Latina y el Caribe (2). Por otra parte 40-45% de los recién nacidos prematuros ocurren posterior a parto pretérmino espontáneo, 25-30% de la rotura prematura de membranas y 30-35% a razones médicas o electivas (1).

La prevención del parto pretérmino (antes de las 37 semanas) depende del reconocimiento de los mecanismos básicos, de manera que se tomen las medidas necesarias en etapas tempranas del embarazo. Este enfoque requiere del uso de pruebas de detección de embarazadas de alto riesgo. Este cribado se ha realizado mediante la identificación y puntuación de los factores de riesgo clínicos. Sin embargo, se ha comprobado que estos factores tienen no sólo una tasa de detección deficiente, sino también un pobre valor predictivo (3).

Los biomarcadores se han definido como parámetros que pueden medirse en una muestra biológica y proporcionan información sobre exposición o de efectos reales o potenciales de esa exposición en un individuo o grupo (4). Sobre la base de los factores de riesgo conocidos y vías metabólicas del parto pretérmino, se han propuesto diferentes biomarcadores para la predicción de parto pretérmino (5). Se ha demostrado que la concentración de fibronectina fetal cervicovaginal, evaluados en edades gestacionales específicas, es un predictor potencial de parto pretérmino en varios estudios (6,7). Sin embargo, la capacidad predictora varía considerablemente en estos estudios y están lejos de ser óptimos (6).

La prolactina alcanza su concentración más alta en el líquido amniótico durante el segundo trimestre y su concentración permanece elevada (5 a 10 veces más elevadas que en el suero materno) durante el resto del embarazo (8-11). La posible explicación para la presencia de esta hormona en las secreciones cervicovaginales es la alteración de la interfase decidua - membranas que permite que alcance el cuello uterino. No obstante, el hecho que la presencia de altas concentraciones de prolactina en líquido amniótico y la posibilidad de su detección en forma no invasiva durante la evaluación ginecológica habitual la convierte en un potencial predictor confiable del parto pretérmino espontáneo (12). Por lo tanto el objetivo de la investigación fue establecer la utilidad de las concentraciones cervicovaginales de prolactina en la predicción del parto pretérmino.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo entre enero de 2012 y mayo de 2017 que incluyó 613 pacientes con embarazos simples que fueron referidas al Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo, Venezuela. Se obtuvo aprobación del Comité de Ética antes del inicio de la investigación y se consiguió el consentimiento por escrito en todas las embarazadas participantes.

Las embarazadas con condiciones que producían alteraciones de las concentraciones de prolactina como infecciones crónicas, alteraciones inflamatorias, neoplasias conocidas, antecedentes de uso de corticosteroides, procesos hematológicos agudos o crónicos, enfermedad hepática al momento de la investigación, vaginitis, infección del tracto urinario, insuficiencia renal, hipertensión crónica o el uso de cualquier sustancia que pueda interferir con las concentraciones o producción de prolactina fueron excluidas.

También se excluyeron pacientes con condiciones obstétricas como embarazos múltiples, restricción del crecimiento intrauterino del feto, anomalías placentarias, placenta previa, alteraciones de la frecuencia cardíaca fetal, sangrado genital durante el embarazo, anomalías cromosómicas o congénitas, presencia de infecciones intrauterinas (por ejemplo, corioamnionitis), rotura prematura de membranas, polihidramnios, incompetencia ístmico-cervical o malformaciones uterinas conocidas, placenta previa, diabetes mellitus y preeclampsia/eclampsia. Las pacientes con antecedentes de hábito tabáquico o con embarazos con edad gestacional incierta no fueron seleccionadas para la investigación.

Una vez seleccionadas las pacientes para el estudio, se llenó una ficha de recolección de datos que incluyó: identificación de la paciente, antecedentes personales y gineco-obstétricos, control prenatal, edad de gestación (por fecha de última regla o ecografía del primer trimestre). La edad gestacional se calculó sobre la fecha de la última menstruación, antes de la semana 20 del embarazo. Todas las muestras de sangre se tomaron entre las 24 y 28 semanas de embarazo para determinar las concentraciones de prolactina. Todos los embarazos fueron seguidos hasta el parto, las pacientes con parto pretérmino antes de las 37 semanas (grupo A) y aquellas con parto a término luego de las 37 semanas (grupo B) y se compararon con respecto a la edad materna, edad gestacional al momento del parto y concentraciones de prolactina.

Las muestras cervicovaginales fueron obtenidas utilizando un hisopo de Darcron que fue colocado primero en el orificio cervical externo y luego en el fondo de saco posterior de la vagina por 30 segundos, utilizando un espejo estéril, y posteriormente fueron colocados en un tubo estéril con 0,5 mL de solución salina. Se agitó el tubo durante 1 minuto antes de descartar el hisopo. Todas las muestras fueron centrifugadas a 1.000 g por

10 minutos y almacenadas a -20°C hasta el momento de la determinación. Las concentraciones cervicovaginales de prolactina fueron medidas por inmunoensayo enzimático de quimioluminiscencia (Immulite System, EE UU). La sensibilidad analítica fue establecida por el fabricante en de 0,16 ng/mL. Los coeficientes de variación intra- e inter-ensayo fueron menores de 8% y 10%, respectivamente.

Los valores obtenidos se presentaron como promedio +/- desviación estándar. Se utilizó la prueba t de Student para comparar las variables continuas. La precisión de las concentraciones cervicovaginales de prolactina para la predicción de parto pretérmino se presenta en función de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo. Se utilizó el análisis operador-receptor para determinar el mejor valor de corte para la predicción. Se consideró $p < 0,05$ como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Se seleccionaron un total de 800 pacientes para la investigación de las cuales 191 fueron excluidas por presentar diferentes complicaciones obstétricas por las cuales fueron excluidas de la investigación. Otras 48 pacientes se retiraron o se perdieron del seguimiento y no se pudo establecer el tipo de parto que presentaron. Un total de 613 embarazadas se encontraban disponibles para la evaluación final, de las cuales en el grupo, 52 embarazadas (8,4%) presentaron parto pretérmino (grupo A; casos) y 561 embarazadas (91,8%) que presentaron partos a término (grupo B, controles). Las características de ambos grupos se muestran en la tabla I. La edad materna fue de 30,3 +/- 6,9 años y 29,8 +/- 7,4 años para los grupos A y B, respectivamente ($p = 0,270$). No se encontraron diferencias significativas en la edad gestacional al momento del examen, índice de masa corporal y antecedentes de parto pretérmino ($p = ns$). No se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de primigestas entre ambos grupos ($p = ns$). La edad gestacional al momento del examen fue a las 26,2 +/- 1,1 (mediana 26,1) semanas en el grupo A y a las 25,9 +/- 1,1 (mediana 25,8) semanas en el grupo B ($p = ns$). La edad gestacional promedio al momento del parto en el grupo A fue de 32,9 +/- 1,2 semanas (mediana 33 semanas) y para el grupo B fue de 38,9 +/- 1,5 semanas (mediana 39 semanas) ($p < 0,0001$).

En la figura 1 se muestran las concentraciones cervicovaginales de prolactina en cada uno de los grupos. Las pacientes del grupo A presentaron concentraciones significativamente más altas (1,6 +/- 0,8 ng/mL) comparadas con las embarazadas del grupo B (0,5 +/- 0,3 ng/mL; $p < 0,0001$).

En la figura 2 se muestra la curva operador receptor para la precisión diagnóstica de la prolactina cervicovaginal para la predicción de parto pretérmino. Un valor de corte de 1 ng/mL presentó un valor por debajo de la curva de 0,87 (intervalo de confianza [IC] del 95%; 0,80 – 0,94)

con una sensibilidad del 73,1% (IC del 95%; 59,7 – 83,2), especificidad del 91,6% (IC del 95%; 89,0 – 93,6%), valor predictivo positivo del 44,7% (IC del 95%; 34,6 – 55,3%) y valor predictivo negativo del 97,3% (IC del 95%; 95,6 – 98,4%). La relación de probabilidad positiva fue de 8,722 (IC del 95%; 6,280 – 11,929), la relación de probabilidad negativa fue de 0,293 (IC del 95%; 0,182 – 0,439) y la exactitud diagnóstica fue de 90,0% (IC del 95%; 87,4 – 92,2%).

Tabla I.
Características Generales

Promedio +/- desviación estándar	GRUPO A Casos (n = 52)	GRUPO B Controles (n = 561)	p
Edad materna, años	30,3 +/- 6,9	29,8 +/- 7,4	ns
Edad gestacional al momento del examen, semanas	26,2 +/- 1,1	25,9 +/- 1,1	ns
Índice de masa corporal, Kg/m ²	26,7 +/- 3,7	26,3 +/- 4	ns
Primigesta, n (%)	30 (57,6)	314 (55,9)	ns
Antecedente de parto pretérmino, n (%)	11 (21,1)	111 (19,8)	ns

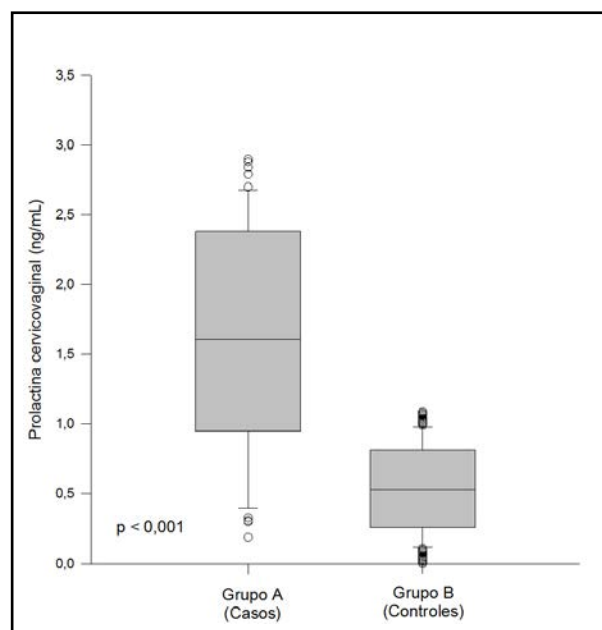


Figura 1. Concentraciones cervicovaginales de prolactina en cada uno de los grupos de estudio.

DISCUSIÓN

Una de las potenciales utilidades de los marcadores bioquímicos es la de identificar que embarazadas tienen mayor riesgo de parto pretérmino y permitir que estas

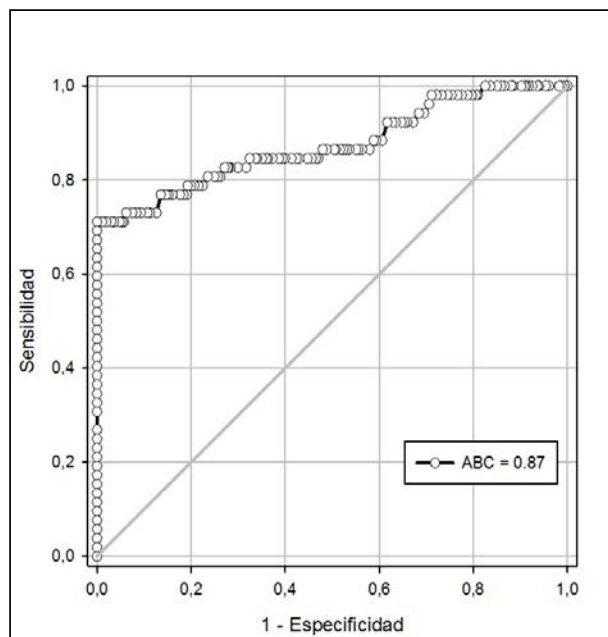


Figura 2. Curva operador-receptor para las concentraciones cervicovaginales de prolactina en la predicción del parto pretérmino.

pacientes sean sometidas a intervenciones tempranas. Mientras que la hospitalización y el tratamiento tocolítico puede evitarse y cambiarse a seguimiento ambulatorio de las pacientes consideradas de bajo riesgo. Los marcadores bioquímicos también pueden identificar pacientes asintomáticas con riesgo de parto pretérmino permitiendo su prevención. Los resultados de esta investigación demuestran que las concentraciones cervicovaginales de prolactina durante el segundo trimestre predicen el riesgo de parto pretérmino, particularmente cuando su valor excede 1 ng/mL. Este hallazgo, junto con las concentraciones de otros elementos, clínicos o bioquímicos, puede ayudar a aumentar la capacidad pronóstica de parto pretérmino.

La prolactina fue una de las primeras hormonas identificadas como producto del endometrio decidualizado (13). También se produce en el citotrofoblasto coriónico, decidua, amnios y sincitiotrofoblasto placentario durante el embarazo. Estos tejidos son capaces de sintetizar esta hormona de novo, que es inmunológica y químicamente idéntica a la liberada por la adenohipófisis materna e hipotálamo fetal (13-15). La producción por tejido decidual in vitro no se ve afectada por las concentraciones de dopamina y sus agonistas, los cuales si modifican su liberación hipofisaria (14). Durante el embarazo, las concentraciones séricas de prolactina comienzan a aumentar en forma lineal y estrechamente relacionada con la edad gestacional (8,16). Las concentraciones séricas se han medido en embarazadas con parto tanto pretérmino como a término y no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes (9).

Existen cinco estudios previos que determinaron las concentraciones de prolactina en secreción cervicovaginal, tanto en embarazadas sintomáticas como asintomáticas (12,17-20). Hasta el momento la presente investigación es la que mayor cantidad de pacientes ha seleccionado, ya que en los estudios previos 66 pacientes fue el mayor tamaño muestral (20). En comparación a esos estudios, la presente investigación demostró que un valor de corte de 1 ng/mL fue útil para la predicción del parto en embarazadas asintomáticas durante el segundo trimestre que posteriormente presentaron parto pretérmino. Este valor es inferior a lo reportado previamente por O'Brien et al. (12) que consideraron que valores superiores de 2 ng/mL se consideraban positivos. De igual manera, este valor de corte también es menor al reportado en esas otras investigaciones previas, en las que se identificaron valores de corte de 1,5 ng/mL, 1,8 ng/mL y 50 ng/mL (17,19,20).

En esta investigación, la sensibilidad de las concentraciones cervicovaginales de prolactina para la predicción de parto pretérmino fue de 73%. Este valor fue más alto que el 61% publicado por O'Brien y cols. (12) en embarazadas sintomáticas y valores más altos de sensibilidad (87,5%) con un valor similar de especificidad reportado previamente (19). Por otra parte, este valor es un poco más bajo al publicado previamente utilizando fibronectina fetal (por encima del 80%) (7,21). La razón de probabilidad positiva de los estudios previos varió entre 2,43 y 36,77 y la razón de probabilidad negativa se encontró entre 0,45 y 0,52 (12,20). Los valores de ambas razones de probabilidad en esta investigación están incluidos dentro del rango de esas investigaciones.

A pesar de las diferencias de valores de corte en diferentes estudios, el punto común es que las diferentes determinaciones de biomarcadores cervicovaginales tienen un valor importante en la predicción de parto pretérmino (22). Sin embargo, para comparar la utilidad de cualquiera de los marcadores (ferritina, fibronectina fetal, gonadotropina coriónica humana), estos deberían utilizarse en forma simultánea, de manera individual o conjunta, en el mismo grupo de pacientes para poder llegar a una conclusión exacta.

Existen varias posibles razones para las diferencias observadas en la exactitud pronóstica entre los diferentes estudios. En primer lugar, los criterios de inclusión y exclusión en este estudio no fueron los mismos que los utilizados en estudios previos. En segundo lugar, las pacientes seleccionadas para la investigación eran asintomáticas y probablemente presentaban riesgos diferentes para el desarrollo de parto pretérmino. También es posible que las diferencias metodológicas de obtención de la muestra y mejoras en la prueba de detección inmunológica actuales pueden aumentar la sensibilidad de la prueba con un valor de corte más bajo de prolactina.

Las embarazadas con mayor riesgo de parto pretérmino deben ser monitoreadas de forma más intensa y

específica, pero en forma ideal toda embarazada debe ser evaluada ante la posibilidad de un aumento en el riesgo (23). Los resultados de esta investigación indican que en embarazadas asintomáticas durante el segundo trimestre las concentraciones cervicovaginales de prolactina son útiles para discriminar que pacientes están en riesgo de parto pretérmino. Debido al fácil acceso y realización, alta sensibilidad y especificidad para detección de embarazadas en riesgo, los marcadores bioquímicos, y en este caso la prolactina, se pueden utilizar en la predicción y estratificación del riesgo de esta condición. Los resultados de esta investigación pueden contribuir al desarrollo y aplicación de pruebas de diferentes marcadores bioquímicos en pacientes con otros factores de riesgo.

CONCLUSIÓN

Se concluye que las concentraciones cervicovaginales de prolactina mostraron ser útiles en la predicción del parto pretérmino.

DECLARACIÓN DE ASPECTOS ÉTICOS

Reconocimiento de autoría: Todos los autores declaramos que hemos realizado aportes a la idea, diseño del estudio, recolección de datos, análisis e interpretación de datos, revisión crítica del contenido intelectual y aprobación final del manuscrito que estamos enviando.

Responsabilidades éticas: Protección de personas. Los autores declaramos que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaramos que hemos seguido los protocolos sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores hemos obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Financiamiento: Los autores certificamos que no han recibido apoyos financieros, equipos, en personal de trabajo o en especie de personas, instituciones públicas y/o privadas para la realización del estudio,

Conflicto de intereses: Los autores declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Torchin H, Ancel PY. Epidemiology and risk factors of preterm birth. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016;45:1213-30.
2. Cheong JL, Doyle LW. Increasing rates of prematurity and epidemiology of late preterm birth. *J Paediatr Child Health* 2012;48:784-8.
3. Benoist G. Prediction of preterm delivery in symptomatic women (preterm labor). *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2016;45:1346-63.
4. Fiore LD, Brophy MT, Ferguson RE, Shannon C, Turek SJ, Pierce-Murray K, et al. Data Sharing, Clinical Trials, and Biomarkers in Precision Oncology: Challenges, Opportunities, and Programs at the Department of Veterans Affairs. *Clin Pharmacol Ther* 2017;101:586-9.
5. Virgiliou C, Gika HG, Witting M, Bletsou AA, Athanasiadis A, Zafrakas M, et al. Amniotic Fluid and Maternal Serum Metabolic Signatures in the Second Trimester Associated with Preterm Delivery. *J Proteome Res* 2017;16:898-910.
6. Ting HS, Chin PS, Yeo GS, Kwek K. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. *Ann Acad Med Singapore* 2007;36:399-402.
7. Hezelgrave NL, Kuhrt K, Cottam K, Seed PT, Tribe RM, Shennan AH. The effect of blood staining on cervicovaginal quantitative fetal fibronectin concentration and prediction of spontaneous preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;208:103-8.
8. Hernández-Andrade E, Villanueva-Díaz C, Ahued-Ahued JR. Hormona del crecimiento y prolactina en líquido amniótico y plasma materno durante el embarazo normal. *Rev Invest Clin* 2005;57:671-5.
9. Owen DJ, Wood L, Tomenson B, Creed F, Neilson JP. Social stress predicts preterm birth in twin pregnancies. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 2017;38:63-72.
10. McCoshen JA, Tomita K, Fernandez C, Tyson JE. Specific cells of human amnion selectively localize prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:166-9.
11. Parker CR Jr, MacDonald PC, Guzick DS, Porter JC, Rosenfeld CR, Hauth JC. Prolactin levels in umbilical cord blood of human infants: relation to gestational age, maternal complications, and neonatal lung function. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:795-802.
12. O'Brien JM, Peeler GH, Pitts DW, Salama MM, Sibai BM, Mercer BM. Cervicovaginal prolactin: a marker for spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:1107-11.
13. Alam SM, Konno T, Soares MJ. Identification of target genes for a prolactin family paralog in mouse decidua. *Reproduction* 2015;149:625-32.
14. Bao L, Tessier C, Prigent-Tessier A, Li F, Buzzio OL, Callegari EA, et al. Decidual prolactin silences the expression of genes detrimental to pregnancy. *Endocrinology* 2007;148:2326-34.
15. Bu P, Alam SM, Dhakal P, Vivian JL, Soares MJ. A Prolactin Family Paralog Regulates Placental Adaptations to a Physiological Stressor. *Biol Reprod* 2016;94:107.
16. Gabutti CV, Ezquer M, Deis R, Maldonado C, Soaje M. Pituitary changes involved in prolactin secretion induced by mifepristone and naloxone during late pregnancy. *Neuroendocrinology* 2009;89:200-9.
17. Koca ZD, Oztekin MK, Karadadas N, Ozsener S, Asena U. Value of cervicovaginal prolactin in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Prenat Neonat Med* 1999;4:120-5.
18. Jotterand AD, Caubel P, Guillaumin D, Augereau F, Chitrit Y, Boulanger MC. Predictive value of cervical-vaginal prolactin in the evaluation of premature labor risk. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1997;26:95-9.
19. Guvenal T, Kantas E, Erselcan T, Culhaoglu Y, Cetin A. Beta-human chorionic gonadotropin and prolactin assays in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2001;75:229-34.
20. Leylek OA, Songur S, Erselcan T, Cetin A, Izgic E. Cervicovaginal washing prolactin assay in prediction of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;59:7-12.
21. Macones GA. Fetal fibronectin testing in threatened preterm labor: time to stop. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215:405.
22. Marks MA, Eby Y, Howard R, Gravitt PE. Comparison of normalization methods for measuring immune markers in cervical secretion specimens. *J Immunol Methods* 2012;382:211-5.
23. Cappelletti M, Della Bella S, Ferrazzi E, Mavilio D, Divanovic S. Inflammation and preterm birth. *J Leukoc Biol.* 2016;99:67-78.



PROGRESOS DE

Obstetricia y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia



Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):476-480

Práctica Clínica

Angiosarcoma de mama radioinducido

Radiotherapy-induced angiosarcoma of the breast

M^a Isabel Reyes Rodríguez¹, Manuel Cazorla Betancor¹, Concepción Jiménez Medina¹, Marta Pavcovich Ruíz² y José A. García Hernández¹

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. ¹Servicio de Ginecología y Obstetricia. ²Servicio de Anatomía Patológica. Las Palmas de Gran Canaria

Resumen

El angiosarcoma radioinducido de mama tras tratamiento quirúrgico conservador y radioterapia complementaria en una paciente con cáncer de mama es una entidad poco frecuente, de difícil diagnóstico y mal pronóstico.

Se presenta el caso de una mujer de 71 años, con antecedentes personales de carcinoma ductal infiltrante de mama izquierda, a la que se practicó tumorectomía y linfadenectomía axilar (pT1cpN0M0), y recibió tratamiento adyuvante con radioterapia y hormonoterapia. 77 meses después del tratamiento, la paciente consultó al presentar una lesión cutánea en la mama izquierda. Tras valoración clínica, radiológica e histológica y con el diagnóstico de angiosarcoma de mama, se practicó mastectomía izquierda. Posteriormente no recibió tratamiento complementario.

Palabras clave:

Mama. Cáncer de mama.
Radioterapia.
Angiosarcoma.
Angiosarcoma radioinducido.

Abstract

Radiotherapy-induced angiosarcoma of the breast after conservative surgical treatment and complementary radiotherapy in a patient with breast cancer is a rare condition, with both difficult diagnosis and poor prognosis.

We present the case of a 71-year-old woman with a personal history of infiltrating ductal carcinoma of the left breast, who underwent tumorectomy and axillary lymphadenectomy (pT1cpN0M0), and received adjuvant treatment with radiotherapy and hormone therapy. 77 months after treatment, the patient consulted with a skin lesion on her left breast. After clinical, radiological and histological assessment and with the diagnosis of angiosarcoma of the breast, a mastectomy of her left breast was performed. The patient did not receive complementary treatment.

Key words:

Breast. Breast cancer.
Radiotherapy.
Angiosarcoma.
Radiotherapy-induced angiosarcoma.

Recibido: 25/06/2018
Aceptado: 10/07/2018

Reyes Rodríguez MI, Cazorla Betancor M, Jiménez Medina C, Pavcovich Ruíz M, García Hernández JA. Angiosarcoma de mama radioinducido. Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):476-480

Correspondencia:

M^a Isabel Reyes Rodríguez.
Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil.
e-mail: elireyrodr@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los angiosarcomas son un grupo de tumores mesenquimales malignos poco frecuentes, que representan menos del 2% del total de los sarcomas. Pueden afectar a tejidos blandos, vísceras, hueso y mama, siendo la afectación cutánea la más frecuente.

Los angiosarcomas de mama no metastásicos los podemos clasificar en dos tipos: angiosarcomas primarios, que representan el 0,04% de todos los tumores malignos primarios de mama; y los secundarios, que son aquellos en los que encontramos un factor etiológico predisponente, como puede ser la radiación o el linfedema.

Los angiosarcomas de mama secundarios a radioterapia se denominan angiosarcomas radioinducidos y aparecen en la pared torácica tras mastectomía asociada a radioterapia, o en la mama tras el tratamiento conservador del cáncer de mama (1). Y, los angiosarcomas que se desarrollan en la extremidad superior, en pacientes tratadas con mastectomía radical que presentan un linfedema crónico, se pueden encuadrar dentro del denominado síndrome de Stewart-Treves.

El primer caso de angiosarcoma de mama posterior a un tratamiento con radioterapia adyuvante tras mastectomía radical fue descrito por Maddox et al. en 1981 (2). Posteriormente se descubrieron otros casos aislados y no fue hasta el año 1987 cuando Body et al. (3) describieron el primer caso asociado a un tratamiento quirúrgico conservador con radioterapia. La rareza del angiosarcoma mamario radioinducido conduce a su estudio a partir de informes aislados o series pequeñas.

Presentamos un caso de angiosarcoma cutáneo en una paciente con carcinoma de mama tratada con cirugía conservadora y radioterapia siete años antes.

CASO CLÍNICO

Mujer de 71 años de edad, sin antecedentes familiares oncoginecológicos, y con antecedentes perso-

nales de histerectomía vaginal por prolapso genital. Fue diagnosticada de carcinoma infiltrante de la mama izquierda e intervenida quirúrgicamente, realizándosele tumorectomía y linfadenectomía axilar izquierda. El estudio histológico fue de carcinoma ductal infiltrante de 13 mm, grado histológico I, sin imagen de invasión vascular ni perineural y con márgenes quirúrgicos libres de tumor. Receptores de Estrógenos +++ y Receptores de Progesterona +++. Ausencia de metástasis en los 14 ganglios axilares aislados (pT1cpN0M0). Recibió tratamiento adyuvante con radioterapia sobre la mama izquierda (50 Gy), y hormonoterapia durante 5 años.

Posteriormente realizó controles clínicos y radiológicos periódicos sin alteraciones significativas. 77 meses después de la irradiación, la paciente consultó al presentar tumefacción y enrojecimiento de la mama izquierda. En la exploración física presentaba una placa cutánea indurada no dolorosa, de color violáceo, en cuadrantes internos de la mama izquierda; no palpándose adenopatías axilares ni supraclaviculares patológicas (Fig. 1). El estudio radiológico mamario con resonancia magnética nuclear (RMN) mostró un engrosamiento manifiesto de la piel y del tejido celular subcutáneo. El estudio histológico tras biopsia con aguja gruesa y biopsia de piel (punch) informó de angiosarcoma cutáneo. Con dicho diagnóstico, y tras descartar afectación sistémica metastásica, se reintervino a la paciente practicándosele una mastectomía simple; el estudio histológico de la pieza informó de angiosarcoma cutáneo post-radiación de mama, grado II, de una dimensión aproximada de 6 x 4 x 1 cm, con extensión a hipodermis subyacente al tumor y a áreas dérmicas y parénquima mamario alejadas del tumor principal; quedando los bordes quirúrgicos libres de afectación tumoral (Fig. 2 A-C). No recibió tratamiento complementario.

Desde entonces, la paciente ha seguido controles; sin evidencia hasta el momento de recaída local ni sistémica del proceso neoplásico.



Figura 1. Exploración física: placa cutánea indurada de color violáceo en unión de cuadrantes internos de mama izquierda.

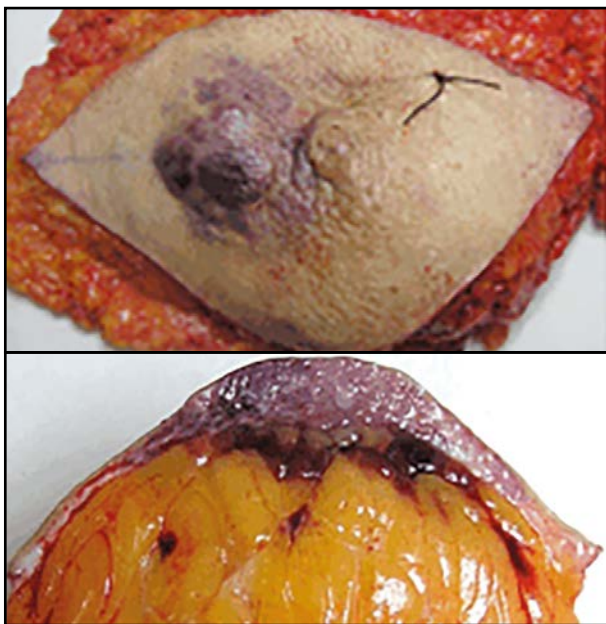


Figura 2. Estudio histopatológico.

Figura 2 A. Hallazgos macroscópicos (pieza de mastectomía): Piel con marcado engrosamiento dérmico de color violáceo. En el tejido subyacente y separado de la piel hay pequeñas áreas hemorrágicas que también corresponden a tumor.

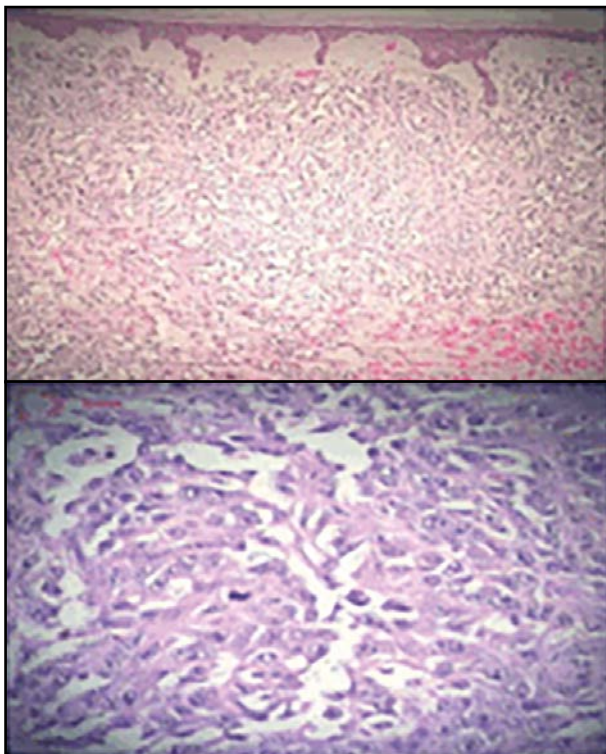


Figura 2 B. Hallazgos microscópicos: Se visualiza proliferación tumoral a nivel de la dermis; y a mayor aumento se observan células atípicas que delimitan canales vasculares (las células protruyen hacia las luces vasculares (papilas), muestran atipias, núcleos con nucleólos prominentes y hay una figura de mitosis).

DISCUSIÓN

Uno de los riesgos de la irradiación es el desarrollo posterior de tumores secundarios, principalmente sarcomas. Karlsson et al. (4). realizaron un estudio para determinar el riesgo de aparición de sarcomas en pacientes tratadas con radioterapia por cáncer de mama, y encontraron que la aparición de angiosarcomas se correlacionaba con la presencia de linfedema en el brazo, pero no con la dosis total de radiación recibida en la mama. Otros autores defienden que la radioterapia puede elevar el riesgo de angiosarcoma directamente al producir mutaciones en los tejidos irradiados; y otros, como Huang y Mckillop (1) apreciaron en un estudio de cohortes que las pacientes con cáncer de mama que habían recibido radioterapia presentaban 26 veces más riesgo de angiosarcoma que las pacientes que no habían recibido radioterapia; no excluyendo que el efecto fuese indirecto por contribuir al desarrollo del linfedema, lo que apoyaría los hallazgos del estudio de Karlsson. No obstante, a pesar de que la relación entre el tratamiento con radioterapia y el desarrollo de un angiosarcoma de mama ha sido sugerida por muchos autores, se reconoce una etiología multifactorial, considerando que el síndrome de Li Fraumeni, mutaciones en p53 y BCRA, la presencia de xeroderma pigmentoso, herpes zoster y el linfedema en miembro superior entre otros factores, pueden intervenir en su desarrollo. Para implicar a la radiación como factor etiológico en la aparición de un sarcoma, se deben cumplir los siguientes 3 criterios descritos por Cahan et al. (5):

- el lugar de aparición del sarcoma debe estar dentro del campo de radioterapia previa;
- el intervalo desde la irradiación hasta el desarrollo del sarcoma debe ser de al menos 5 años; considerándose en las últimas publicaciones como adecuado un período de 3 años;
- el diagnóstico debe tener confirmación histológica, debiendo ser el sarcoma inducido histológicamente diferente a la neoplasia primaria.

Según revisión de los casos clínicos publicados (6-7), la incidencia estimada de angiosarcoma radioinducido en pacientes con cáncer de mama tratadas con cirugía conservadora y radioterapia adyuvante es 0,05-0,3%. A pesar de la escasa incidencia, su importancia estriba en que en la actualidad se tiende cada vez más al tratamiento quirúrgico conservador del cáncer de mama, lo que implica radioterapia complementaria, pudiendo con ello incrementarse el riesgo consiguiente de desarrollar segundas neoplasias.

Se suele presentar en mujeres de más de 60 años, después de una media de 6-7 años de recibir tratamiento con radioterapia. Clínicamente puede afectar a piel, parénquima mamario o ambos, aunque la forma cutánea es la más frecuente, mostrando estas lesiones cierta correlación con el grado de diferenciación histológica. Los angiosarcomas

de bajo grado suelen presentarse como pápulas o nódulos eritemato-violáceos, con superficie irregular, no dolorosos y frecuentemente rodeados de lesiones satélites similares; y los angiosarcomas más indiferenciados suelen iniciarse como un área eritematosa que se sobreeleva, oscurece, aumenta rápidamente de tamaño, sangra con facilidad y se ulcera. La axila es habitualmente negativa, pues este tumor tiende a metastatizar por vía hematogena. El diagnóstico es frecuentemente dificultoso. La mamografía y la ecografía suelen mostrar signos inespecíficos (engrosamiento de la piel, áreas de mayor densidad de la glándula y/o masa superficial mal definida). En cambio, la resonancia magnética es más sensible, y puede ayudar a identificar lesiones clínicamente sospechosas, mostrando hipercaptación en las lesiones. La PAAF es poco rentable para el diagnóstico de angiosarcoma, observándose grupos de células fusiformes, inespecíficos en la mayoría de las ocasiones. El diagnóstico definitivo se realiza mediante biopsia y estudio histológico, siendo necesario utilizar técnicas inmunohistoquímicas que confirmen la naturaleza endotelial del tumor, como anticuerpos contra el factor VIII, Ulex Europeus, CD31 y CD34. Histológicamente se suele tratar de lesiones irregulares con márgenes infiltrativos pudiéndose observar distintos patrones histológicos (tipo 1 o bien diferenciado; tipo 2 o moderadamente diferenciado y tipo 3 o mal diferenciado), aunque generalmente predomina uno de ellos sobre los demás; siendo el grado histológico el factor pronóstico más importante.

Los angiosarcomas de mama radioinducidos no tienen sobreexpresión de p53, ni mutación en ATM, encontrándose un Ki-67 alto en el 44% de los casos; y el 90% presentan un alto nivel de amplificación génica de MYC en 8q24.21 (8). La amplificación de MYC se puede utilizar como un indicador de pronóstico adverso.

El diagnóstico diferencial se debe realizar con la toxicidad cutánea secundaria a la irradiación y con procesos infecciosos o inflamatorios, así como con metástasis cutáneas de cáncer de mama, sarcoma de Kaposi, y lesiones vasculares mamarias, hemangiopericitoma, histiocitoma fibroso y granuloma piogénico.

El tratamiento de elección del angiosarcoma cutáneo mamario post-radioterapia es la escisión quirúrgica amplia, generalmente mediante mastectomía simple con bordes libres. La escisión de toda la piel incluida en el campo de irradiación previo es necesario para mejorar el control local en la pared torácica tras la mastectomía; estando indicada la resección del pectoral mayor sólo en casos de invasión de éste. La linfadenectomía axilar electiva no está justificada, dada la baja frecuencia de metástasis ganglionares regionales. Las recidivas locales del tumor son frecuentes a pesar de la resección amplia del tumor, y aunque augura un mal pronóstico, no excluye un nuevo intento quirúrgico, incluso con carácter curativo.

El tratamiento con radioterapia no está indicado en angiosarcomas radioinducidos, aunque se ha publicado la

experiencia con radioterapia hiperfraccionada en casos en los que se había detectado una progresión local, mostrando que es posible tratar un angiosarcoma radioinducido y conseguir una respuesta completa con radioterapia, a pesar de una elevada carga tumoral; por lo que podría deducirse una especial radiosensibilidad de los angiosarcomas. Depla y coautores(9), tras una revisión sistemática, informan que la radioterapia combinada con cirugía mejoró la tasa de supervivencia libre de recurrencia local a los 5 años en comparación con el tratamiento quirúrgico sólo (57% frente a 34%) y sugirió que la adición de re-irradiación a la cirugía puede ayudar en el control local del angiosarcoma radioinducido. La quimioterapia sólo está indicada en estadio metastásico de forma paliativa; no encontrándose diferencias significativas en la supervivencia libre de recidiva o en la supervivencia global en las pacientes que recibieron quimioterapia además de cirugía en comparación con la cirugía sola (9). Algunos regímenes descritos en la literatura incluyen doxorubicina liposomal, paclitaxel, docetaxel, y gemcitabina sólo o en combinación. Están en investigación fármacos de terapias dirigidas, como el sorafenib (inhibidor de la tirosina quinasa, inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)), y bevacizumab (10). Los angiosarcomas inducidos por radioterapia tienen habitualmente mal pronóstico; siendo la tasa de supervivencia global a los cinco años del 10-54% (9).

La recidiva local se presenta aproximadamente en el 45-64% de los pacientes, localizándose en el lecho de resección o a lo largo de la cicatriz de la mastectomía, siendo 6 meses la mediana del tiempo hasta la recurrencia local (rango, 1-89 meses); y las metástasis a distancia ocurren en el 27-42% de pacientes, siendo las localizaciones más frecuentes el pulmón, pleura, hígado, hueso, glándulas suprarrenales, cerebro, mama contralateral o pared torácica; describiéndose afectación ganglionar en el 11-21% de los pacientes.

Como conclusión, es posible que en el futuro, debido al aumento del tratamiento conservador del cáncer de mama y a la mayor supervivencia de las pacientes, asistamos a un incremento en la incidencia de angiosarcomas radioinducidos en esta localización. El diagnóstico temprano y el tratamiento quirúrgico agresivo son, hoy por hoy las únicas opciones de tratamiento curativo, sin descartar el rescate con radioterapia hiperfraccionada ante una situación clínica que haga desestimar la cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Huang J, Mackillop WJ. Increased risk of soft tissue sarcoma after radiotherapy in women with breast carcinoma. *Cancer* 2001;92(1):172-80.
2. Maddox JC, Evans HL. Angiosarcoma of skin and soft tissue: A study of forty-four cases. *Cancer* 1981;15;48(8):1907-21.
3. Body G, Sauvanet E, Calais G, Fignon A, Fetsisoff F, et al. Angiosarcome cutané du sein après adénocarcinome mammaire opéré et irradié. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1987;16(4):479-83.

4. Karlsson P, Holmberg E, Samuelsson A, Johansson KA, Wallgren A. Soft tissue sarcoma after treatment for breast cancer. A Swedish population-based study. *Eur J Cancer* 1998;34(13):2068-75.
5. Cahan WG, Woodard HQ, Higinbotham NL, Stewart FW, Coley BL. Sarcoma arising irradiated bone. Report of eleven cases. *Cancer* 1998;1;82(1):8-34.
6. Sheth GR, Cranmer LD, Smith BD, Grasso-Lebeau L, Lang JE. Radiation-induced sarcoma of the breast: A systematic review. *Oncologist* 2012;17(3):405-18. DOI: 10.1634/theoncologist.2011-0282
7. Cohen-Hallaleh RB, Smith HG, Smith RC, Stamp GF, Al-Muderis O, et al. Radiation induced angiosarcoma of the breast: Outcomes from a retrospective case series. *Clin Sarcoma Res* 2017;7:15. DOI: 10.1186/s13569-017-0081-7.
8. Fraga-Guedes C, André S, Mastropasqua MG, Botteri E, Toesca A, et al. Angiosarcoma and atypical vascular lesions of the breast: Diagnostic and prognostic role of MYC gene amplification and protein expression. *Breast Cancer Res Treat*, 2015;151(1):131-40 DOI: 10.1007/s10549-015-3379-2.
9. Depla AL, Scharloo-Karels CH, de Jong MA, Oldenburg S, Kolff MW, et al. Treatment and prognostic factors of radiation associated angiosarcoma (RAAS) after primary breast cancer: A systematic review. *Eur J Cancer* 2014;50(10):1779-88. DOI: 10.1016/j.ejca.2014.03.002.
10. Azzariti A, Porcelli L, Mangia A, Saponaro C, Quatralè AE, et al. Irradiation-induced angiosarcoma and anti-angiogenic therapy: A therapeutic hope? *Exp Cell Res* 2014;15;321(2):240-7. DOI: 10.1016/j.yexcr.2013.12.018.



PROGRESOS DE

Obstetricia y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia



Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):481-486

Práctica Clínica

Carcinoma metaplásico de mama fusocelular de alto grado con diferenciación osteoclástica

Rubèn Baltà i Arandes, Andrea Alegre García, Lourdes Carrillo Guivernau, Jesús Damian Alarcón Company y Catalina Serra Mas

Unidad de Patología Mamaria. Ginecología Oncológica. Hospital Universitari Son Espases. Palma de Mallorca. Islas Baleares

Palabras clave:

Carcinoma metaplásico.
Mama.
fusocelular.
Alto grado.
Diferenciación osteoclástica.

Resumen

Presentamos el caso de una paciente de 45 años, con antecedentes familiares de cáncer de mama y sin antecedentes personales de interés, con una tumoración de mama de corta duración. El diagnóstico fue un Carcinoma Metaplásico fusocelular de alto grado con diferenciación de células tipo osteoclástico. Se realizó tratamiento quimioterápico neoadyuvante, quirúrgico y quimioterapia adyuvante. Presentó diseminación metastásica 3 meses después de la cirugía y a los 8 meses de la aparición de la primera metástasis fue éxitus. Dada la baja incidencia, difícil manejo y mal pronóstico, consideramos necesario elaborar una revisión bibliográfica sobre este tipo de neoplasia de mama.

Key words:

Metaplastic carcinoma.
spindle-shaped breast.
High-grade.
Osteoclastic differentiation.

Abstract

We report the case of a 45-year-old patient with a family history of breast cancer and no relevant personal history, with a short-term breast tumor. The diagnosis was a high-grade fusocellular metaplastic carcinoma with osteoclast-like cell differentiation. Neoadjuvant chemotherapy, surgery and adjuvant chemotherapy were performed. He presented metastatic dissemination 3 months after surgery and at 8 months after the onset of the first metastasis she died. Given the rarity of this entity, difficult management and poor prognosis, we consider that a literature review of this type of breast tumor.

Recibido: 13/12/2016
Aceptado: 23/05/2017

Baltà i Arandes R, Alegre García A, Carrillo Guivernau L, Alarcón Company JD, Serra Mas C.
Carcinoma Metaplásico de mama fusocelular de alto grado con diferenciación osteoclástica.
Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):481-486

Correspondencia:

Rubèn Baltà i Arandes.
C/ Rovira i Virgili, 10, piso 2A.
07010 Palma de Mallorca, Islas Baleares
e-mail: dr.rubenbalta@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El Carcinoma Metaplásico de mama (CMM) con diferenciación osteoclástica es uno de los tumores de mama de peor pronóstico suponiendo menos del 5% del total de las neoplasias de mama y menos del 0,1-0,5% de los tumores metaplásicos.

Se trata de un tumor de estirpe carcinomatoide y mesenquimal con focos de metaplasia de rápido crecimiento y predilección por diseminación vía hematogénea.

La edad de presentación ocurre con más frecuencia en mujeres mayores de 50 años, sin embargo, se ha demostrado que es una entidad muy heterogénea (1).

En general, estos tumores son detectados por la propia paciente y no en estudios de cribado, y es frecuente que refieran un rápido crecimiento de una masa palpable, que con frecuencia está bien delimitada. La mamografía y ecografía pueden clasificar la imagen de baja sospecha por lo que el diagnóstico definitivo es siempre histológico.

El manejo terapéutico es muy complejo, siendo aceptado como pilar fundamental el tratamiento quirúrgico seguido de radioterapia y/o quimioterapia.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 45 años que consulta por una tumoración de corta duración en mama derecha.

Como antecedentes familiares de interés destaca una tía y una abuela paterna con diagnóstico de cáncer de mama a los 45 y 85 años respectivamente, su padre con cáncer de próstata y espondilitis anquilosante. Sin interés respecto antecedentes personales.

En la consulta se objetivó una tumoración de 10 x 8 cm exofítica y ulcerada que ocupaba la totalidad de ambos cuadrantes inferiores de la mama derecha. La exploración de la mama izquierda, de ambas axilas y zonas supraclaviculares era negativa.

Ante los hallazgos se solicitó estudio de extensión PET/TAC que informó de gran masa hipermetabólica ocupante de la totalidad de la mama derecha.

Se tomó biopsia de la tumoración, siendo informada de Carcinoma Metaplásico fusocelular de alto grado con diferenciación de células tipo osteoclástico.

La paciente tuvo que ser tratada primero por una sobreinfección de la tumoración con baños de metronidazol y posteriormente sometida a quimioterapia neoadyuvante con un primer esquema de 2 ciclos de Adriamicina y Ciclofosfamida, el cual no fue satisfactorio viendo progresión local de la enfermedad planteando un nuevo esquema basado en 1 ciclo de carboplatino-paclitaxel que tampoco resultó efectivo. Se realizó una mastectomía junto a linfadenectomía axilar derecha y recubrimiento con colgajo cutáneo de latissimus dorsi. Se obtuvo una pieza de

22,5 x 20 x 8 cm con un peso de aproximadamente 2.000 grs. Tras análisis histológico por el servicio de anatomía patológica, el estudio reveló un tumor pobremente diferenciado de alto grado con infiltración directa de la dermis y epidermis, sin observarse infiltración linfática ni vascular. Se estadificó como IIIB (TNM); ypT4b ypNO(AJCC). El perfil inmunohistoquímico fue triple negativo, Ki-67 del 40%, vimentina positivo y actina positivo.

Posteriormente, se sometió a la paciente a quimioterapia adyuvante con Paclitaxel por 3 ciclos. Tres meses después de la cirugía, el estudio TAC de control informó de diseminación metastásica con afectación pulmonar. Se sometió a la paciente a varios esquemas de quimioterapia para tratamiento de la enfermedad metastásica (Beva-capicitabina -1 ciclo, eribulina -2 ciclos, Carbo-gemcitabina -1 ciclo) y se derivó a líneas de investigación encontrándose positividad frente a la mutación del Oncogen P53. La enfermedad metastásica progresó rápida y agresivamente no respondiendo ante ningún esquema quimioterápico, siendo éxitus 8 meses después de la primera metástasis pulmonar.

DISCUSIÓN

El CMM fue inicialmente descrito en 1973 (2) y también se conoce como Carcinoma Sarcomatoide Bifásico, histológicamente se caracteriza por una mezcla de componentes epiteliales y sarcomatoides, organizados en patrones glandulares y no glandulares (Tabla I). Sin embargo, el CMM puede presentarse con componentes histológicos de otros tipos convencionales de cáncer de mama como el Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI), el cual se ha descrito coexistencia de éste hasta en un 73% de las muestras en algunos estudios (3).

Existen tumores metaplásicos que exhiben células gigantes multinucleadas que semejan osteoclastos. La presencia de estas células está asociada con mayor frecuencia de metaplasia ósea o cartilaginosa (4).

Por un lado, se sugiere una posible transición de células carcinomatosas a sarcomatosas. El mecanismo de conversión a fenotipo mesenquimal es desconocido (5). La presencia de carcinoma intraductal asociado a CDI en muchos de estos tumores y la transición observada de estos focos carcinomatosos a componentes metaplásicos sugieren que estos carcinomas derivan de células epiteliales glandulares mamarias (6), siendo así una metaplasia miofibroblástica. Independientemente, varios estudios sugieren que el CMM deriva de células totipotenciales indiferenciadas (7,8).

Por otro lado, estudios inmunohistoquímicos han mostrado la coexpresión de marcadores epiteliales (citoqueratinas), mesenquimales (vimentina) y mioepiteliales (proteína S-100, actina y citoqueratinas de alto peso molecular), lo que es compatible con el origen epitelial o mioepitelial de ambos componentes (Tabla II).

Tabla I.

Subtipos de Cáncer Metaplásico en base a la Clasificación del Cáncer de Mama de la OMS, 4ª edición. La variante de estudio es la de "Diferenciación mesenquimal".

Clasificación del Carcinoma Metaplásico (CMM) en subtipos acorde a la Clasificación del Cáncer de Mama de la OMS, 4ª edición.	
Subtipos de CMM	
Carcinoma Metaplásico sin tipo especial	
Carcinoma Adenoescamoso de bajo grado	
Carcinoma Fibromatosis-like	
Carcinoma Escamoso celular	
Carcinoma Fusocelular "spindle cell"	
Carcinoma Metaplásico con diferenciación mesenquimal	
Diferenciación cartilaginosa	
Diferenciación ósea	
Otros tipos de diferenciación mesenquimal	
Carcinoma Metaplásico mixto	
Carcinoma Mioepitelial	

OMS: Organización Mundial de Salud.

Los CMM son tumores que tienden a ser triples negativos más frecuentemente que otras neoplasias mamarias y además se acompañan de un peor pronóstico. Además, varios genes mutados pueden estar presentes en estas pacientes, cosa que puede ser de utilidad en un futuro para el desarrollo de dianas terapéuticas. El más característico es el oncogen P53, el cual codifica para el Fosfatidilinositol-4.5-bisfosfato 3-kinasa (PI3K) y juega un papel crucial en la regulación sobre rapamicina (mTOR) en las vías de señalización y control del crecimiento celular.

El diagnóstico diferencial del CMM depende del grado de atipia observado en el tumor e incluye la fascitis nodular, la fibromatosis, las cicatrices exuberantes, miofibroblastomas, hiperplasias estromales pseudoangiomatosas, el sarcoma primario o metastásico y el tumor filodes maligno.

El CMM tiene tendencia a metastatizar por vía hematogena, más frecuentemente que los CDI; por eso, un importante número de pacientes al diagnóstico se encuentran en un estadio IV. La probabilidad de metástasis recurrente es elevada (50%) comparado con otros tipos de cáncer de mama como el CDI. La mayoría de los datos de metástasis publicados en casos de CMM han sido hematógenos, en concordancia con el fenotipo sarcomatoso, y tienen predilección por la pleura, los pulmones, el cerebro y el hígado (11).

Debido a su rareza, las características clinicopatológicas y el pronóstico del CMM comparado con el Carcinoma Ductal Infiltrante (CDI) y el Carcinoma Lobulillar Infiltrante (CLI) existen controversias (Tabla III).

Los principales factores pronóstico (12) son el tipo histológico, el tamaño tumoral (siendo menor de 4cm un factor de buen pronóstico) y la afección axilar. Sin embargo, se

Tabla II.

Destaca la expresión del Anticuerpo Vimentina, presente en estructuras epiteliales y sarcoides. El Antígeno Específico de Membrana (EMA) en el aso no fue estudiado pero se expresa únicamente en estructuras epiteliales.

Anticuerpo	Caso clínico		Bibliografía 9,10
	Pre-QT	Post-QT	
R. estrógenos	-	-	-
R. progesterona	-	-	-
Her2/neu	-	-	-
Ki-67	80%	40%	NR
Vimentina	+	+	+
Actina	+	+	NR
CKmixta(AE1/AE3)	+	-	+
CKbajo peso (Cam5.2)	+	-	NR
CK 8/18	+	NR	NR
CKalto peso (34βE12)*	-	-	+
CK 19	-	-	NR
CK5/6	-	-	NR
GATA3	-	NR	NR
CD117(c-kit)	-	NR	NR
Miosina	-	NR	NR
HMB45	-	NR	NR
Bcl-2	-	NR	NR
P63	5-10%	-	NR
CD68	NR	+	NR
CK7	NR	-	NR
P53	NR	-	-
P40	NR	-	NR
EMA	NR	NR	+
Desmina	NR	NR	NR
S-100	NR	NR	+

*: frecuente en las variantes tipo "Spindle Cell". NR: no reportado

cuestiona la utilidad del sistema de estadificación TNM debido a que algunos pacientes muestran diseminación metastásica sin afección axilar en un primer tiempo.

En la bibliografía se describe una TVLE a los 3 años del diagnóstico del 40% (IC del 95%, 23-73%) y una SP del 71% (IC del 95%, 51-97%). La mediana de supervivencia tras la aparición de la enfermedad metastásica ha sido de 8 meses, cosa que se refleja acorde al caso que hemos presentado. Se concluye que el CMM tiene un peor pronóstico de supervivencia promedio debido a su comportamiento agresivo en comparación con el CDI como ya describieron Luini et al. (13).

Tabla III.

Modificada y adaptada de Hung-Wen et al.¹⁴ Se puede ver que el CMM es más frecuente en edades avanzadas, se detecta inicialmente con un mayor tamaño, suele estar en estadios avanzados y es un tumor triple negativo de alto grado.

*DES: diferencias estadísticamente significativas.

Comparación entre el Carcinoma Metaplásico, Carcinoma ductal Infiltrante y el Carcinoma Lobulillar Infiltrante.				
	Carcinoma Metaplásico	Carcinoma Ductal Infiltrante	Carcinoma Lobulillar Infiltrante	Conclusión
Media Edad	55,84±12,48 años	51,85±12 años (p=0,0278)	51,55±11,39 (p=0,0787)	CMM en pacientes más ancianos frente CDI pero sin DES con CLI
Tamaño	4,80±3,89cm	2,41±1,56cm (p=0,0018)	3,31±1,98cm (p=0,0546)	De mayor tamaño en CMM frente CDI. Sin DES frente CLI.
Tasa De Nódulos (+)	24%	45,05%	50%	CMM muestra una tasa de nódulos linfáticos positivos menor que CDI y CLI.
Estadio II-III En El Momento Del Diagnóstico	78,57%	69,39%	62,35%	CMM se diagnostica en estadios más avanzados que CDI y CLI.
R. Estrógenos (-)	61,36%	31,90%	3,92%	El CMM no suele expresar receptores hormonales
R. Progesterona (-)	47,73%	28,21%	15,73%	
Her2	25,64%	26,94% (p=0,8564)	4%	La sobreexpresión de Her2 no difiere frente CDI. Se ha visto que CLI muestra el menor %.
Grado	80%	26,38%	2,44%	El CMM son tumores más indiferenciados.
Tipo	TNBC 38,46% Luminal A 35,90% Luminal B 12,82% Her 2 12,82%	TNBC 11,56% Luminal A 61,56% Luminal B 18,28% Her 2 8,61%	TNBC 0,00% Luminal A 96,00% Luminal B 2,00% Her 2 2,00%	El CMM es mayoritariamente un tumor triple negativo con algunos casos Luminal A. Se ha visto peor pronóstico en los casos TNBC del CMM frente otras neoplasias de mama.
Tratamientos Aplicados				
Mastectomía	69,77%	60,36%	70,83%	Mayor tasa en CMM y CLI pero no DES frente CDI.
Radioterapia	40,48%	45,08%	50,94%	Sin diferencias.
Hormonoterapia	34,88%	61,72%	86,79%	Menor aplicación de hormonoterapia en el CMM.
Quimioterapia (Qt)	81,82%	66,84% (p=0,0354)	71,70% (p=0,03381)	Se ha visto mayor tasa de QT en el CMM comparado con CDI pero sin DES frente CLI.

La mastectomía es la técnica mayormente utilizada (simple o modificada), debido a ser un tumor grande y de rápido crecimiento. La cirugía conservadora puede ser aplicada con importantes márgenes quirúrgicos (mayores de 3 cm.), sin embargo, el riesgo de recurrencia local se ve incrementado.

Los estudios realizados hasta el momento apoyan el uso de la radioterapia independientemente del tratamiento quirúrgico aplicado debido a que se ha visto reducción en el riesgo de recidiva local y mejoría de la supervivencia promedio (14).

La quimioterapia parece tener un efecto limitado debido a la gran resistencia del CMM como se puede observar en una tabla registro.

Los resultados con hormonoterapia no difieren, debido a que es un tumor principalmente negativo para ambos tipos de receptores hormonales.

En los casos de enfermedad metastásica, los esquemas terapéuticos aplicados son varios y los resultados están lejos de ser satisfactorios; aunque se pueden aplicar combinados como forma de tratamiento paliativo.

Las terapias dirigidas a dianas moleculares y/o genes susceptibles como el P53 están en estudio. Algunos tratamientos propuestos son Temsirolimus y Everolimus, los cuales actúan frenando la vía de señalización mTOR. El Temsirolimus se ha visto que puede ser que tenga un doble efecto: en primer lugar inhibe a mTOR y, en segundo lugar, suprime la angiogénesis.

CONCLUSIÓN

El Carcinoma Metaplásico de Mama es infrecuente y de mal pronóstico. Actualmente no existe ningún tratamiento estandarizado, aunque se considera la cirugía como principal tratamiento seguida de radioterapia y/o quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

- Gultekin M, et al. Metaplastic Breast Carcinoma: A Heterogeneous Disease. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 15, 2014
- Huvos AG, Lucas JC, Foote FW. Metaplastic breast carcinoma. Rare form of mammary cáncer. N Y State J Med 1973;73:1078-82.
- Cimino-Mathews A, Verma S, Figueroa-Magalhaes MC, et al. A clinicopathologic analysis of 45 patients with metaplastic breast carcinoma. Am J Clin Pathol 2016;145:365-72.
- Wargotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast. V. Metaplastic carcinoma with osteoclastic giant cells. Hum Pathol 1990;21:1142-50.
- Wagotz ES, Norris HJ. Metaplastic carcinomas of the breast I. Matrix-producing carcinoma. Hum Pathol 1989;20:628-35.
- Palmer JO, Ghiselli RW, McDivitt RW. Immunohistochemistry in the differential diagnosis of breast diseases. Pathol Annu 1990;25:287-315.
- Kaufman MW, Marti JR, Gallager HS, Hoehn JL. Carcinoma of the breast with pseudosarcomatous metaplasia. Cancer 1984;53:1908-17.
- Kline TS, Kline IK. Metaplastic carcinoma of the breast diagnosis by aspiration biopsy cytology: Report of two cases and literature review. Diagn Cytopathol 1990;6:63-7.
- Moreno J, et al. Carcinoma Metaplásico de mama: estudio clínico-histológico de siete casos. Clin Invest Gin Obst 2003;30(7):222-31
- Ronggang Lang, et al. Metaplastic breast carcinoma with extensive osseous differentiation: A report of two cases and review of the literatura. Tumori 97:e1-e5,2011.
- Ioannis-Georgios Tzanninnis, et al. Management and Outcomes in Metaplastic Breast Cancer. Clin Breast Cancer 2016;16(6):437-43.
- Oberman HA. Metaplastic carcinoma of the breast. A clinicopathologic study of 29 patients. Am J Surg Pathol 1987;11:918-29.
- Luini A, Aguilar M, Gatti G, Fasani R, Botteri E, Brito JA, et al. Metaplastic carcinoma of the breast, an unusual disease with worse prog-

nosis: The experience of the European Institute of Oncology and review of the literature. Breast Cancer Res Treat 2007;101:349353

14. Tseng WH, Martinez SR. Metaplastic breast cancer: To radiate or not to radiate? Ann Surg Oncol 2011;18:94-103.

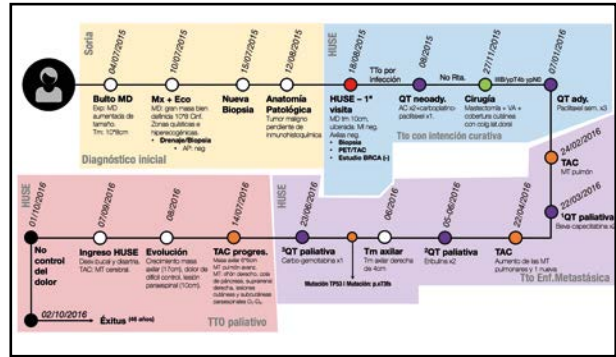


Figura 1. Muestra gráficamente la evolución del caso clínico.



Figura 2. Se visualiza tumoración exofítica y ulcerada de 10*8cm a su llegada al Hospital Universitario Son Espases. Imagen cedida por la Dra. Alegre García.



Figura 3. Tumoración de 22.5x20x8cm de mama derecha, imagen tomada previa cirugía programada.



Figura 4. Reconstrucción 45 días después de la cirugía con reconstrucción con colgajo cutáneo del Latissimus Dorsi a cargo del Servicio de Cirugía Plástica del Hospital Universitario Son Espases.



PROGRESOS DE

Obstetricia y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia



Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):487-490

Práctica Clínica

Hernia incisional con eventración de útero grávido

María Rocío Valdés Gallardo, Yolanda Fernández Perea, María José Machado Cano y Lucas Cerrillos González

Servicio de medicina materno-fetal, genética y reproducción. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Palabras clave:

Hernia incisional. Útero encarcerado.

Resumen

La herniación de útero grávido es una complicación potencialmente grave que requiere una valoración multidisciplinar y control frecuente, ya que puede conllevar numerosas complicaciones obstétricas. Su manejo no está consensuado.

Key words:

Incisional hernia. Incarcerated uterus.

Abstract

Herniation of a pregnant uterus is a rare complication that requires multidisciplinary management to achieve a pregnancy to term without complications and optimal repair. Here we report a case of uterine hernia diagnosed in second trimester, its management and treatment.

Recibido: 10/05/2016
Aceptado: 27/09/2016

Valdés Gallardo MR, Fernández Perea Y, Machado Cano MJ, Cerrillos González L. Hernia incisional con eventración de útero grávido. Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):487-490

Correspondencia:

María Rocío Valdés Gallardo.
C/ San Salvador, 10.
41013 Sevilla
e-mail: valdes_rocio@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La hernia incisional con eventración de útero grávido es una complicación rara, ya que el útero suele ser de gran tamaño como para entrar en el saco herniario. Puede plantear una situación obstétrica grave que requiera la reducción de la hernia de manera emergente, y conllevar diversas complicaciones como el aborto espontáneo, parto prematuro, crecimiento uterino retardado, hemorragia postparto, muerte fetal intrauterina, y rotura uterina de segmento durante el parto.

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente secundigesta con antecedente de cesárea anterior mediante laparotomía media infraumbilical, por riesgo de pérdida del bienestar fetal, que es derivada a consultas de alto riesgo obstétrico de un hospital de III nivel, por diabetes gestacional diagnosticada en primer trimestre por O'Sullivan y curva de sobrecarga a la glucosa patológicas.

Como antecedentes de interés, es fumadora, obesa mórbida (IMC 49), hipotiroidea crónica, amigdalectomizada y diagnosticada de hernia inguinal. Gestación normoevolutiva hasta semana 20, donde tras realización de ecografía morfológica de alta resolución se percibe masa abdominal (Fig. 1, 2) que a la palpación se corresponde con útero grávido, observándose por ecografía útero a 0,75 mm de la piel, sin visualizarse fascia ni tejido celular subcutáneo entre ambas estructuras y sin compromiso de asa intestinales, diagnosticándose de hernia incisional infraumbilical con eventración de útero grávido.



Figura 1. Masa abdominal.



Figura 2. Masa abdominal.

Tras valoración conjunta con el quipo de Cirugía de pared abdominal, se decide actitud expectante con faja abdominal ya que no existía compromiso de asas ni situación que requiriera actitud urgente, tras lo cual se decidió programar intervención para reparación conjunta con Obstetricia lo más cerca posible de la FPP.

La evolución del embarazo fue favorable salvo por la diabetes gestacional que en su inicio fue controlada con dieta, requiriendo posteriormente insulinización en semana 30 de embarazo para adecuado control glucémico.

Se realizó cesárea y bloqueo tubárico, solicitado por la paciente, en semana 37 y 5 días con reparación de hernia incisional, para lo cual se entregaron y se archivaron los diferentes consentimientos informados firmados que se precisan para dichas intervenciones.

La intervención comenzó con incisión media infraumbilical cuyo hallazgo tras la apertura de piel era un tejido fibroso correspondiente a saco herniario que contiene útero grávido (Fig. 3, 4) en el que se realiza histerotomía corporal con extracción fetal en pelviana. Nació mujer de 2.640 gr con test de Apgar 10/10 (a los 0 y 5 minutos respectivamente). El resto de la intervención cursó sin incidencias. En un segundo tiempo se realiza eventroplastia (Fig. 6, 7, 8), identificando un saco herniario de aproximadamente 15 x 7 cm de tamaño que se reseca exponiendo la aponeurosis. Para el cierre se utiliza malla supraaponeurótica (Fig. 9) colocada de forma romboidal y fijada con agrafes en forma de doble corona.

Postoperatorio ligeramente más prolongado de lo habitual por débito mantenido de los drenajes colocados en el tejido celular subcutáneo tras la eventroplastia. Desde el punto de vista obstétrico transcurrió sin incidencias. En revisión posterior por el equipo de cirugía se explora una pared continente, aunque persiste recomendación de faja abdominal.

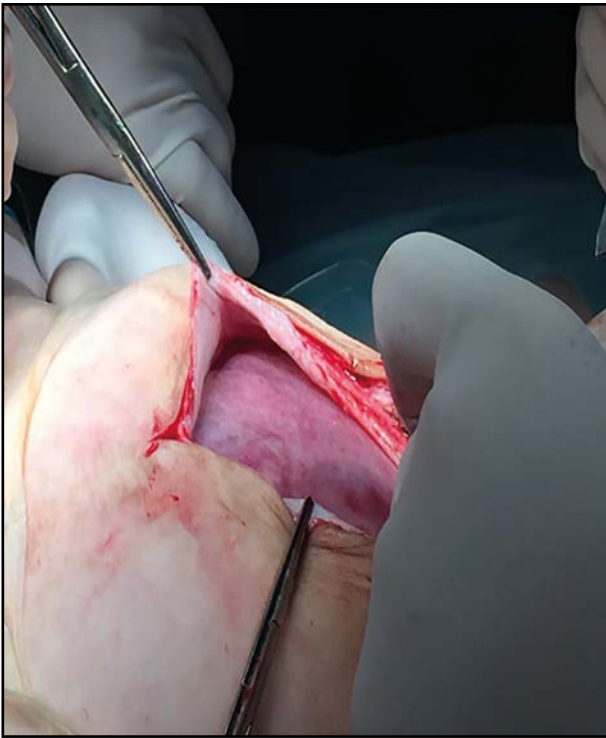


Figura 3. incisión media infraumbilical, saco herniario que contiene útero grávido.

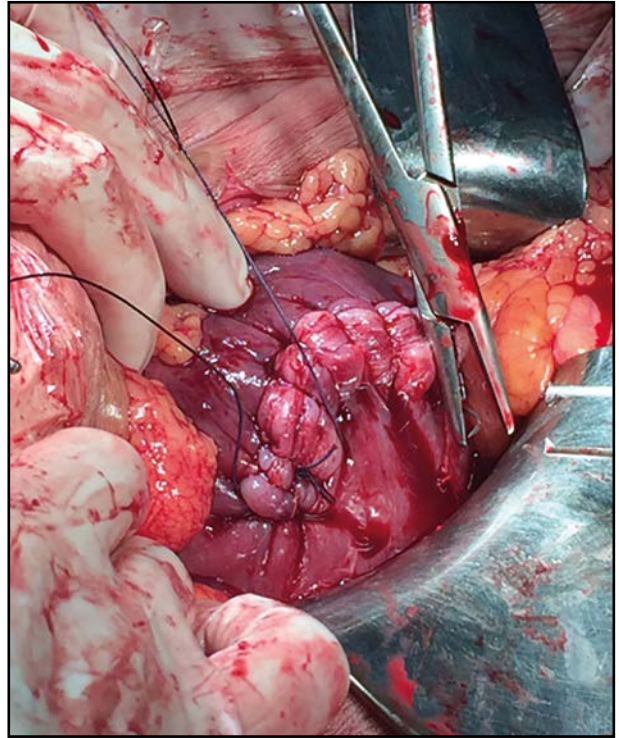


Figura 5. Histerorrafia.



Figura 4. Histerotomía corporal, asoma membrana amniótica.

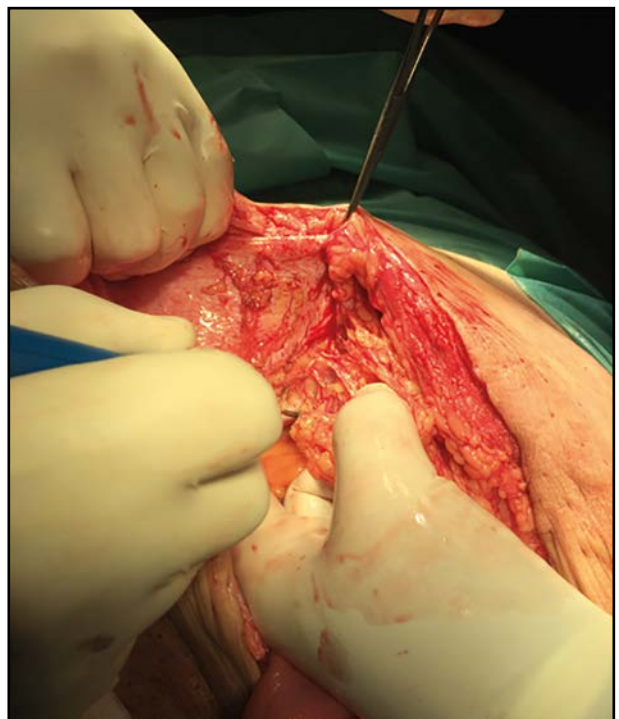


Figura 6. Saco herniario.

DISCUSIÓN

La incidencia de hernia incisional está influenciada por una cirugía previa, una incisión vertical previa en la línea media, obesidad, distensión abdominal postoperatoria, sepsis o absceso intraabdominal. En nuestro caso la paciente tenía los antecedentes de cesárea previa infraumbilical, obesidad, diabetes gestacional, todos ellos factores de riesgo que predisponen a la misma.

El manejo de estas pacientes embarazadas no está consensuado, hay casos descritos en la literatura con un enfoque conservador, incluyendo la reducción manual de la hernia y el uso de una faja abdominal, o bien, tratamiento expectante siguiendo la evolución de manera más estricta y posteriormente finalizar el embarazo mediante de cesárea y herniorrafia conjunta o de manera diferida.

El tratamiento quirúrgico durante el segundo o tercer trimestre se asocia con un riesgo significativo debido a la anestesia y a la propia intervención quirúrgica. La reparación de la hernia con malla se ha visto que puede ser superior a la reparación de la misma con sutura, sobre todo con respecto a la prevención de recurrencia de la hernia, sin importar el tamaño de la misma.

En este caso se optó por un seguimiento y actitud expectante, dado que el crecimiento uterino y la evolución del embarazo era la adecuada y se habían descartado complicaciones derivada de estrangulamiento o compromiso de asas. Una vez que el embarazo llegó al término se optó por intervención conjunta con cesárea y herniorrafia con malla. Tras el alta se recomendó a la paciente el uso de faja abdominal, aunque sus beneficios no están demostrados.

Las complicaciones de la herniación de un útero grávido son variadas, entre las que destacan el aborto espontáneo, parto prematuro, crecimiento uterino retardado, hemorragia postparto, muerte fetal intrauterina, y la rotura uterina. El estrangulamiento a término o pretérmino es una complicación rara, pero se trataría de una indicación de hospitalización, reparación herniaria, incluso cesárea urgente.

CONCLUSIÓN

La herniación de útero grávido es una situación exponencialmente grave que requiere de una valoración multidisciplinaria y control frecuente, ya que puede conllevar numerosas complicaciones obstétricas. Su manejo no está consensuado, pero nuestra experiencia apoya un control expectante y posterior reparación con cesárea y herniorrafia conjunta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sahu L, Bupathy A. Evisceration of pregnant uterus through the incisional hernia site. *J Obstet Gynaecol Res* 2006;32:338-40.
2. Saha PK, Rohilla M, Dahiwal LK, Gupta I. Herniation of Gravid Uterus: Report of 2 Cases and Review Literature. *Medscape General Medicine* 2006;8:14.
3. Malhotra M, Sharma JB, Wadhwa L, Arora R. Successful pregnancy outcome of cesarean section in a case of gravid uterus growing in an incisional hernia of the anterior abdominal wall. *Indian J Med Sci* 2003;57:501-3.
4. Modi JN, Bharadwaj M, Kalra R, Mhaske AN. Incarcerated gravid uterus in an incisional hernia. *International Journal of User-Driven Healthcare* 2012;2:5-13.
5. Banerjee N, Deka D, Sinha A, Prasad R, Takkar D. Gravid uterus in an incisional hernia. *J Obstet Gynaecol Res* 2001;27:77-9.
6. Nagpal M, Kaur S. Herniated pregnant uterus with bleeding from previous abdominal scar. *J Obstet Gynaecol India* 2003;53:283.
7. Deka D, Banerjee N, Takkar D. Incarcerated pregnant uterus in an incisional hernia. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2000;3:377-9.
8. Ray KK, Aggarwal S, Banerjee K, Karan S, Charu C. Gravid uterus in an incisional hernia leading to burst abdomen. *Internet J Gynecol Obstet* 2005;5:2.
9. Palazzo F, Ragazzi S, Ferrara D, Piazza D. Herniated gravid uterus through an incisional hernia treated with the component separation technique. *Hernia* 2010;14:101-4.
10. Malhotra M, Sharma JB, Wadhwa L, Arora R. Successful pregnancy outcome after cesarean section in a case of gravid uterus growing in an incisional hernia of the anterior abdominal wall. *Ind J Med Sci* 2003;57:501-03.
11. Dare FO, Makinde OO, Lalwal OO. Gravid uterus in an anterior abdominal wall hernia of a Nigerian woman. *Int J Gynecol Obstet* 1990;32:377-93.
12. Deka D, Banerjee N, Takkar D. Incarcerated pregnant uterus in an incisional hernia. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;70:377-9.



PROGRESOS DE

Obstetricia y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia



Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):491-494

Práctica Clínica

Síndrome del shock séptico por Staphilococo de origen vaginal

título inglés

Marta de Soto Cardenal, Lorena Fernández-Villarrenaga y Begoña de Soto Cardenal

Unidad de Obstetricia y Ginecología. Hospital Infanta Elena de Huelva

Resumen

Palabras clave:

Síndrome de shock tóxico. Toxina bacteriana. Staphylococcus aureus.

Presentamos el caso clínico de una paciente de 17 años, con el diagnóstico final de Síndrome del Shock Tóxico por Stafilococos, que es una enfermedad rara pero de consecuencias fatales causada por una toxina de una bacteriana. En la mayoría de los casos es producida por una toxina derivada de ciertos tipos de bacterias estafilocócicas (*Staphylococcus aureus*). En ocasiones, puede derivar del *Streptococcus pyogenes*. Clínicamente puede progresar rápidamente con altos índices de mortalidad. Por lo tanto, al ser una patología poco frecuente, es necesario tener un diagnóstico precoz y un tratamiento inmediato. Reflejaremos la aparición rápida en un breve periodo de tiempo y su curso fulminante.

Abstract

Key words:

Toxic shock syndrome. Bacterial toxin. Staphylococcus aureus bacteria.

We present the clinical case of a patient with a final diagnosis of toxic shock syndrome. The toxic shock syndrome is a rare but fatal disease caused by a bacterial toxin. In most cases is caused by a toxin derived from certain types of staphylococcal bacteria (*Staphylococcus aureus*). Sometimes, it can be derived from *Streptococcus pyogenes*. Clinically it may progress rapidly with high rates of mortality. Therefore, being a rare condition, it is necessary to have early diagnosis and immediate treatment. We emphasize the exceptional nature of the case, its appearance in a short period of time and fulminant course.

Recibido: 31/03/2016
Aceptado: 06/09/2016

De Soto Cardenal M, Fernández-Villarrenaga L y de Soto Cardenal B. Síndrome del shock séptico por Staphilococo de origen vaginal. Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):491-494

Correspondencia:

Marta de Soto Cardenal.
Unidad de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Infanta Elena de Huelva.
Ctra. Sevilla-Huelva, s/n.
21080 Huelva
e-mail: martadesoto@hotmail.com

INTRODUCCIÓN:

La enfermedad del Síndrome del Shock Tóxico recibió su nombre y fue descrita por primera vez en 1978 por el Dr. James Todd.

El síndrome de shock tóxico (SST) se trata de una enfermedad sistémica aguda, poco frecuente pero con altos índices de mortalidad y morbilidad, causada por la exotoxina (TSST-1) del *Staphylococcus aureus* (1).

Aunque los primeros casos del síndrome de shock tóxico descritos comprometían principalmente a mujeres que estaban utilizando tampones durante sus períodos (menstruación), hoy en día menos de la mitad de los casos actuales están asociados con dichos eventos. Este síndrome también puede ocurrir con infecciones cutáneas, y quemaduras después de cirugía. La enfermedad también puede afectar a niños, mujeres posmenopáusicas y hombres. Los organismos que causan el TSS producen una toxina que activa los linfocitos T del huésped en una manera anormal. Esta toxina tiene propiedades superantigénicas: puede unirse a las moléculas MHC tipo II y a la superficie lateral del receptor de linfocitos T sin procesamiento por células presentadoras de antígeno. Así activa una proporción de linfocitos T CD4+ mucho mayor que un antígeno convencional (2-20% de los linfocitos T), induciendo una expansión policlonal y la producción de una gran cantidad de citocinas. El nivel alto de efectores inflamatorios tales como IL-1, IL-2, y TNF- α aumenta la permeabilidad vascular. La disminución de volumen e hipotensión promueven el fallo orgánico múltiple y otros síntomas de la condición. El síndrome de shock tóxico causado por la exotoxina del *Staphylococcus aureus* se manifiesta como una enfermedad brusca y grave que clínicamente cursa con fiebre elevada, hipotensión súbita y eritrodermia macular difusa. El resultado final puede conducir a fallo multiorgánico sistémico (4).

Nosotros presentamos el caso de una paciente de 17 años que tras acudir a urgencias por un dolor abdominal generalizado, cefaleas acompañadas de náuseas y vómitos sufrió un episodio de inestabilidad hemodinámica y se ingresó en la UCI, se diagnosticó de SST y se trató para ello, sin poder evitar las complicaciones secundarias a la enfermedad y a los tratamientos administrados.

CASO CLÍNICO:

Mujer de 17 años con antecedentes médicos previos sin interés, que tras consultar en urgencias generales el 30/7/13 por un cuadro de escalofríos, náuseas, vómitos y deposiciones líquidas, con dolor abdominal generalizado, se diagnosticó de GEA y es derivada a su domicilio con tratamiento ambulatorio, tras 72 horas acude de nuevo a urgencias donde clínicamente se encontraba con importante grado de agitación, dificultad respirato-

ria (pulsioximetría 80%) con cianosis periférica, taquipnea, hipotensión brusca (TA 70/30) y dada la situación de inestabilidad hemodinámica de la paciente se deriva a Unidad de Cuidados Intensivos. Como dato a descartar se objetivó importante edema en zona vulvar y secreciones purulentas vaginales.

Las pruebas analíticas complementarias fueron: Hemograma: leucocitos 24,000/mm³. Bioquímica: glucemia 69 mg/dL, urea 92 mg/dL, creatinina 2.7 mg/dL, acidosis metabólica (pH: 7.03; HCO₃: 12 mEq/L) Coagulación: plaquetas 63,000/mm³, tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPA) 42 seg. tiempo de protrombina 20 seg. Se realizó estudio radiológico donde se objetivó infiltrado alveolo intersticial bilateral hasta campos medios en probable relación con distress respiratorio. Ante el deterioro clínico de la paciente, se procedió a intubación orotraqueal y conexión a ventilación mecánica (FiO₂ 60%). Se diagnosticó el caso como un shock séptico de origen desconocido iniciándose tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro: imipenem iv 500 mg/8 h, levofloxacino 500/24 h, linezolid 600 mg/12 h. asociado a perfusión continua de drogas vasoactivas: noradrenalina 0.4 ng/kg/min, dopamina 10 mg/kg/min.

Ante la sospecha de un shock séptico de origen desconocido, se contacta con varios servicios para estudio multidisciplinar de la paciente, entre lo que cabe destacar que a nivel ginecológico se aprecia gran edema a nivel de pubis, labios mayores y menores, descartándose celulitis. Abundante leucorrea vaginal, de aspecto amarillo verdoso, inespecífica, no micótica, no mal oliente, por lo que realizamos tomas de cultivos vaginales, endocervicales y de clamidias donde se aisló *Staphylococcus aureus* y *Ureaplasma urealyticum* en exudado endocervical y *Staphylococcus aureus* en exudado vaginal. En heces y aspirado traqueal *Candida Albicans*, siendo los hemocultivos negativos en todo momento.

La evolución posterior fue satisfactoria. Al cabo de una semana fue posible: disminuir progresivamente el soporte vasoactivo (noradrenalina y dopamina) hasta su retiro total. Se extubó a los 12 días, teniéndose que reintubar por estridor, siendo necesario la administración de corticoides. La segunda extubación fue realizada sin incidencias la recuperación de la función renal con cese de la hemofiltración veno-venosa de alto flujo siete días después. Regularizándose el cuadro diarriero en relación con pérdida de mucosa intestinal, y recuperación de abundantes estiras de gran tamaño en hipocondrio derecho, zona perineal y raíz de muslos en posible relación con la rápida aparición de anasarca importante.

Durante su estancia en esta unidad cursa con isquemia distal mantenida secundaria a aminas, en las cuatro extremidades. Al mejorar la situación hemodinámica, empieza a reperfundir, mejorando el cuadro, que se delimita a las zonas más distales, en dedos y apareciendo lesiones ampollas en zonas reperfundidas, siendo la mayor afec-

tación en mano derecha y ambos pies y necrosis parcial e irreversible a nivel de los dedos. Por lo que se aconseja actitud conservadora hasta la delimitación de la necrosis y sucesivas amputaciones.



Figura 1. Imágenes de miembro inferior con úlceras y necrosis distal y mano con necrosis acra secundaria a drogas vasoactivas.

Tras todas estas complicaciones, finalmente la paciente mejoro de manera paulatina, estabilizandola hemodinamicamente tras lo que fue derivada a hospital Virgen del Rocio en Sevilla para tratamiento de las lesiones que presentaba en miembros inferiores y superiores, donde se realizaron amputaciones de falanges distales de ambos MMII, 1 !4 y de MSD. Actualmente la paciente se encuentra en perfectas condiciones, con amputaciones

de falanges en mano derecha y pie izquierdo, y en terapia de rehabilitación



Figura 2. Imagen que muestra mano derecha tras amputación de falanges dislate.

DISCUSIÓN:

El síndrome de shock tóxico (SST) es una enfermedad rara, cuya incidencia es baja, pero altamente letal. Por esta razón, el síndrome de shock tóxico se puede confundir con innumerables infecciones y con cuadros no infecciosos que cursan con fiebre y manifestaciones cutáneas.

La presencia de un cuerpo extraño en el sitio de la infección es frecuente en el SST mediado por toxinas estafilocócicas a diferencia del causado por el *Staphylococcus pyogenes*.

Se han descrito casos de shock tóxico (inicio abrupto de fiebre, vómitos, diarreas acuosas con desenlace fatal de muerte en 24-48 horas)

En nuestro caso el inicio de la clínica fue similar, pero con una resolución del cuadro tras el ingreso en la unidad de cuidados intensivos, y con tratamientos mas agresivos, entre los cuales cabe incluir la amputación de falanges distales de mano izquierda. El diagnóstico es fundamentalmente clínico. Los síntomas aparecen rápidamente, siendo el periodo de incubación habitualmente de 2-3 días

Clínicamente, puede cursar como un cuadro autolimitado con síntomas constitucionales: fiebre, escalofríos, diarreas, mialgias y síntomas gastrointestinales, o pro-

gresar a un cuadro severo con disfunción multiorgánica, caracterizado por fiebre elevada: temperatura de 38.9 °C o mayor, eritrodermia macular difusa, descamación tardía (1-2 semanas después del comienzo) sobre palmas de manos y pies, hipotensión severa con compromiso orgánico multisistémico (8).

Los hemocultivos usualmente son negativos para la toxina del *Staphylococcus aureus* (los cultivos negativos no son excluyentes). Sólo son positivos en el 5% de los casos. Los estudios de imagen también son inespecíficos.

Para mantener las constantes vitales es preciso la monitorización de la presión arterial y venosa y la reposición agresiva de líquidos es la prioridad absoluta (9).

El tratamiento inicial antimicrobiano suele ser empírico. En las primeras fases no suele ser posible diferenciar las diversas formas clínicas del SST, por lo tanto, el tratamiento incluye antibióticos antiestafilocócicos junto con antibióticos que disminuyen la producción de toxinas. El tratamiento debe ser administrado por vía intravenosa, a dosis máximas durante 10 días como mínimo, para erradicar al microorganismo y evitar recurrencias.

Se reserva el uso de inmunoglobulina intravenosa para casos refractarios tras varios días de tratamiento (10).

Aunque se desconoce su mecanismo de acción pero se postula que actúa neutralizando las toxinas bacterianas circulantes.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ferguson AJ. Gram-positive toxic shock syndromes. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(5):281-290. Geha, Raif; Fred Rosen (2008). «Case 26: Toxic Shock.
2. Syndrome». *Case Studies in Immunology* (en inglés) (5ta edición). Garland. pp. 157-61.
3. Santolaya de P, María Elena (1998). «Superantígenos y su rol en las enfermedades infecciosas» (html). *Revista Médica de Chile* 126
4. Balk RA. Severe and septic shock: definitions, epidemiology and clinical manifestations. *Crit Care Clin.* 2000;16:179-92.
5. Blanco AC, Moreno M, Orsi M, Albano L. Shock toxico no menstrual por *Staphylococcus aureus*. *Archivos Argentino de Pediatría.* 2005;103(5):426-29.
6. Toxic shock syndrome. Mayo Clinic website. Available at: <http://www.mayoclinic.com/health/toxic-shock-syndrome/DS00221>. Update May 2009. Accessed July 6, 2009.
7. Darenberg J, Soderquist B, Henriques Normark B, NorrbyTeglund A. Differences in potency of intravenous polyespecific immunoglobulin G against streptococcal and staphylococcal superantigens: implications for therapy of toxic shock syndrome. *CID.* 2004;38:836-42.



PROGRESOS DE

Obstetricia y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia



Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):495-497

Práctica Clínica

Tumor anexial de probable origen Wolffiano en mujer joven con antecedente de cáncer de mama

titulo

Verónica Rafaela Alarcón Cárdenas¹, Ima Moslemi Yaldaei¹, Verónica Sancho de Salas² y Santos Sanchez Aparicio²

¹Residentes de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario de Salamanca. ²Adjunto de Ginecología y Obstetricia del Hospital Clínico Universitario de Salamanca

Palabras clave:

Tumor de Wolff.
Tumor anexial de probable origen wolffiano (FATWO).
Ovario. Tumor asintomático.
Características benignas

Resumen

El tumor anexial de probable origen wolffiano (FATWO) es un tumor raro que se presenta en las estructuras derivadas de los remanentes de los conductos mesonéfricos, y suele ser asintomático. Es un tumor de comportamiento benigno en la mayor parte de casos aunque se han descrito recidivas y metástasis. Presentamos el caso de una mujer con antecedente de cáncer de mama que presentó tumor de origen Wolffiano como hallazgo casual al someterse a una doble anexectomía y revisamos literatura basada en diagnóstico y tratamiento de esta entidad. El tratamiento aceptado actualmente es la histerectomía y doble anexectomía. Existen pocos casos documentados en la bibliografía por la rareza de esta patología.

Key words:

Wolffian tumor. The adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO). Ovary. Asymptomatic tumor. Benign features.

Abstract

The adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO) is a rare tumor presented in the structures derived from the remnants of the mesonephric ducts (Wolffian ducts) and it is usually asymptomatic. In most of the cases FATWO has benign features. Although it has being cases reporting as recurrences and metastasis. We are presenting the case of a woman with a history of breast cancer that presented the tumor of Wolffian origin like a casual find when she was submitted to a bilateral salpingo-oophorectomy procedure. There are few documented cases and literature to review based on diagnosing and treatment of this entity because of the rarity of this disease.

Recibido: 03/04/2016
Aceptado: 13/09/2016

Alarcón Cárdenas V R, Moslemi Yaldaei I, Sancho de Salas V, Sanchez Aparicio S. Tumor anexial de probable origen Wolffiano en mujer joven con antecedente de cáncer de mama. Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):495-497

Correspondencia:

Verónica Rafaela Alarcón Cárdenas.
C/ San Gerardo N24 1B.
37007 Salamanca
e-mail: rafacar27gmail.com

INTRODUCCION

El tumor anexial de probable origen wolffiano (FATWO) por su nombre en inglés “female adnexal tumor of probable wolffian origin” es una entidad rara, descrita por primera vez en 1973. (Kariminejad y Scully 1973).

FATWO es considerado como una tumoración benigna aunque a veces puede presentar un comportamiento más agresivo y producir metástasis o recurrencias en algunos casos.

Existen pocos casos reportados hasta el momento por lo que su evaluación y tratamiento no están establecidos firmemente.

El diagnóstico preoperatorio es muy difícil debido a la rareza de la enfermedad y a la escasa bibliografía encontrada.

Presentamos un caso de tumor anexial wolffiano de hallazgo casual, en nuestro hospital, en una mujer de 38 años, con antecedente de cáncer de mama.

CASO CLINICO

Paciente de 38 años controlada por el servicio de oncología y cirugía por cáncer de mama, que es derivada al servicio de ginecología por presentar masas anexiales por ecografía y corroboradas por TAC, estando la paciente en ese momento asintomática.

La paciente había acudido a urgencias previamente por dolor tipo cólico en hipogastrio, sin irradiaciones y sin otra sintomatología, en la ecografía presentó una tumoración de límites regulares, estructura heterogénea, sólido quístico de 4 cm, en zona anexial izquierda, resto de exploración, útero y ovario derecho normales. Fue derivada a control ginecológico, Se realizó marcadores tumorales con resultado normales y controles ecográficos y TAC que informa lesión de morfología nodular heterogenea de 4,4cm en anejo izquierdo e imagen nodular sólida adyacente a ligamento redondo izquierdo de 1,7 cm.

Dentro de sus antecedentes personales presenta carcinoma ductal infiltrante difusa de mama izquierda hace 2 años, se le realizó mastectomía izquierda y mastectomía profiláctica de mama derecha con linfadenectomía axilar izquierda y reconstrucción con prótesis anatómica y malla de safil. Recibió tratamiento quimioterápico completando todos los ciclos con buena respuesta.

Dentro de los antecedentes gineco obstétricos presenta dos partos eutócicos y dos abortos, sin otros antecedentes personales de interés. Como antecedentes familiares presenta cuatro hermanas de abuela materna y tía de la misma línea parental con cáncer de mama, al igual que una prima que fallece a los 29 años con estudio genético positivo.

Dado los antecedentes familiares y personales de la paciente se solicita estudio genético para mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2.

En espera de los resultados del estudio genético y debido a los antecedentes de cáncer de mama, se decide intervención quirúrgica para anexectomía bilateral.

Se realiza anexectomía bilateral vía laparoscópica en mayo del 2015. Los hallazgos intraoperatorio fueron una tumoración para anexial izquierda de aproximadamente 4cm de cápsula lisa, con escasa vascularización, resto del aparato reproductor normal. Postoperatorio de curso normal, la paciente se recuperó satisfactoriamente.

El resultado de la anatomía patológica fue tumor de probable origen wolffiano en región para anexial izquierda de 4cm, ovario y trompa uterina sin lesiones histológicas relevantes. Ovario derecho sin lesiones histológicas.

Recibimos los resultados del estudio genético no encontrándose mutaciones patogénicas en las regiones estudiadas de los genes BRCA1 y BRCA2.

Actualmente se encuentra en revisiones en el servicio de ginecología, continua asintomática y sin hallazgos patológicos en las pruebas de imagen ecográficas y TAC.

Igualmente continúa sus revisiones en cirugía y oncología.

DISCUSION

Como su nombre lo indica, son tumores que se originan a partir de restos de los conductos mesonefricos (Wolff) tras su involución en el periodo embrionario, por lo tanto su localización esta en las estructuras derivadas de estos. Se presenta más comúnmente en el ligamento ancho, también en mesosalpinx, trompa de Falopio, ovarios, y peritoneo (Türkçapar et al 2012).

La edad de diagnóstico oscila entre los 18 a 81 años con una media de 50 años (Türkçapar et al 2012).

Estos tumores no tienen una clínica específica por lo general son asintomáticos y se descubren de manera incidental por la realización de una ecografía, aunque pueden presentar dolor en el cuadrante inferior derecho o izquierdo del abdomen como forma de presentación clínica (Kariminejad et al 1973).

Aproximadamente 80 casos de FATWO han sido reportados y en 21 casos se han reportado recurrencias o metástasis (FATWO maligno) (Deshimaru et al 2014).

Hay poca literatura disponible sobre esta tumoración por lo que su diagnóstico es complicado.

Tampoco se ha visto utilidad de los marcadores tumorales ya que suelen ser normales.

Típicamente, estos tumores son sólidos, nodulares o masas lobuladas. La mayoría de los tumores tienen una cápsula suave y brillante, de color amarillo pálido o una superficie externa de color gris claro. Ocasionalmente, los tumores tienen zonas hemorrágicas con necrosis central (Ramirez et Al 2012).

Los criterios sugeridos para malignidad fueron propuestos por Sivridis (Sivridis et al. 2005) e incluyen tumor de

gran tamaño, hiper celularidad, invasión capsular, ruptura de la cápsula, e implantes tumorales demostrables o metástasis.

En el caso de nuestra paciente la tumoración estaba localizada en el ligamento ancho, tumoración para ovárica que es una de las localizaciones más frecuentes, macroscópicamente era una tumoración sólida, heterogénea de 4 cm, con superficie regular y de color gris claro. No hubo otros hallazgos intraoperatorios.

Se ha descrito que microscópicamente el tumor es muy celular y está constituido por elementos algo fusiformes, de aspecto mesenquimal. Estos tienen un citoplasma escaso, de límites indistintos y núcleos ovoideos, bastante monomórficos, de cromatina fina, uniformemente distribuida. La actividad mitótica es prácticamente inexistente. (Ramírez et al 2002).

En la serie de casos reportados por Karimenejad (Karimenejad y Scully 1973), las tumoraciones se presentaron como masas sólidas que fueron caracterizadas microscópicamente por patrones difusos y tubulares.

En el caso de nuestra paciente los hallazgos histológicos no mostraban los criterios de malignidad descrito por lo que fue catalogado como FATWO benigno.

Hay algunos casos reportados de recidiva de este tipo de tumores. Uno de ellos en el 2002, Ramírez y cols reportan un caso de una mujer de 38 años con un FATWO recidivante con antecedente de histerectomía y extirpación de un nódulo paratubárico cuyo informe de anatomía patológica reporta tumoración paratubárica de probable origen wolffiano, en el 2001 la paciente acude por dolor abdominal y masa pélvica, en las pruebas de imagen se descubre también implantes hepáticos, es intervenida para citorreducción, las características de la tumoración tenían las mismas características que la tumoración primaria y la anatomía reporta tumoración maligna de probable origen wolffiano, y líquido ascítico con células metastásicas, a los 4 meses presento nuevos implantes tumorales en el hígado, bazo e implante cutáneos por lo que se le administra quimioterapia. En el mismo año el mismo grupo reportó otro caso de recidiva en una mujer de 71 años, con implante peritoneal y en hígado, que controlado al año se mantuvo sin cambios.

En el 2014 Deshimary y Cols. reportan un caso de una mujer de 30 años con enfermedad progresiva, que recibió múltiples regímenes de quimioterapia y cirugía, y falleció 3 años después de la primera operación.

En nuestro caso no se encontró otro hallazgo intraoperatorio que haga pensar en extensión de la enfermedad y se realizó una anexectomía bilateral sin sospecha de la patología que se descubrió posteriormente con el estudio anatomopatológico, actualmente la paciente se encuentra en seguimiento.

Debido al posible riesgo de recidiva que tiene este tipo de tumores algunos autores recomiendan el seguimiento y control de estas pacientes para su detección.

La citorreducción quirúrgica con histerectomía y anexectomía bilateral aparece como el tratamiento inicial más exitoso para FATWOs. (Ramírez et al 2002).

En el tumor maligno los papeles de la quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal, y la terapia dirigida molecularmente como tratamiento adyuvante todavía no son bien conocidos.

CONCLUSIONES

Debido a los pocos casos reportados y la rareza de las metástasis, no existen recomendaciones firmes sobre la evaluación, el tratamiento inicial y sobre terapia adyuvante en este tipo de tumores.

El diagnóstico diferencial histológico debe incluir los tumores de cordones sexuales y estromales (tumor de células de Sertoli-Leydig y los tumores de células de la granulosa) y los tumores de epitelio mülleriano (carcinoma endometroide y de células claras).

El tratamiento más aceptado es la histerectomía y doble anexectomía.

La mayoría de veces puede ser un hallazgo casual debido a la naturaleza asintomática de estos tumores, como en nuestro caso.

Aunque la mayoría de estos tumores son benignos, la naturaleza agresiva ocasional hace necesario que estas pacientes reciban seguimiento.

CONCLUSION DEL TRABAJO

El tumor de probable origen Wolffiano es una tumoración rara y de hallazgo casual en la mayoría de los casos, de naturaleza benigna, se han reportado casos de malignidad por lo que hay que realizarse seguimiento.

BIBLIOGRAFIA

1. Karimenejad M H, Scully R E. Female adnexal tumor of probable wolffian origin. A Distinctive Pathologic Entity. *Cancer* 1973;31:671-7.
2. Figen Türkçapar A, Seçkin B. Diagnosis and management of female adnexal tumor of probable Wolffian origin (FATWO) arising from ovary: A case report. *Turkish- German Gynecol Assoc* 2013;14: 56-9.
3. Matsuki M, Kaji Y, Matsuo M. Female adnexal tumour of probable Wolffian origin: MR findings. *Br J Radiol* 1999;72:911-3.
4. Lešin K, Forko-Ilić J, Plavec A. Management of Wolffian duct tumor recurrence without chemotherapy. *Archives of Gynecology and Obstetrics* 2009;280:5- 855.
5. Deshimaru R, Fukunaga T. A case of metastatic female adnexal tumor of probable Wolffian origin. *Gynecologic Oncology Reports* 2014;10:22-4.
6. M J Iñarra Velasco a, S Marín Alfaro a, E Campeny Talleda a, A Gracia Marzo a, G Manzanera Bueno. Tumor of wolffian origin. A clinical case. *Progresos de Obstetricia y Ginecología* 1998;41(10).
7. Pedro T. Ramírez. Wolffian duct tumors: Case reports and review of the literature. *Gynecologic Oncology* 2002;86:225-30.
8. Fortuño S, Rubio JM, Díaz C, Monzó A, Rivas S, Romeu A. Wolffian tumor in an infertile woman. *Fertilidad* Vol. 25- nº 2 - Marzo - Abril 2008.
9. Sivridis E, Giatromanolaki A, Koutlaki N, Anastasiadis P. Malignant female adnexal tumour of probable Wolffian origin: Criteria of malignancy. *Histopathology* 2005;46(6):716-8.
10. Ereño C, López J I, Bilbao F J. Malignant female adnexal tumour of probable Wolffian origin: Criteria of malignancy. Blackwell Publishing Ltd, *Histopathology* 2005;46:709-22.



Práctica Clínica

Uso exitoso del balón de bakri en un caso de hemorragia postaborto de segundo trimestre y cesárea anterior

Successful use of Bakri balloon in a case of second trimester postabortion hemorrhage and prior caesarean section

Andrea Espiau Romera¹, Raquel Crespo Esteras¹, Marta Chóliz Ezquerro¹, María Jesús Puente Luján¹ y Sergio Castán Mateo¹

¹ Servicio de Obstetricia, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza.

Palabras clave:

Hemorragia.
Aborto espontáneo.
Segundo trimestre del embarazo.
Taponamiento uterino con balón. Cesárea.

Resumen

Presentamos el caso de una secundigesta de 24 años (19⁺¹ semanas de gestación) con cesárea anterior que presenta un aborto espontáneo y posterior hemorragia tras la evacuación uterina. Durante la exploración se constata una dehiscencia uterina. Ante el fracaso del tratamiento médico se coloca un balón de Bakri, consiguiendo detener el sangrado. Este caso pone de manifiesto la eficacia del taponamiento uterino en otras indicaciones diferentes a la hemorragia postparto. El manejo conservador con el balón de Bakri evitó una histerectomía, con la consiguiente preservación de la fertilidad y reducción de la morbi-mortalidad asociada.

Key words:

Hemorrhage.
Abortion, spontaneous.
Pregnancy, second trimester.
Uterine balloon tamponade.
Caesarean section.

Abstract

This article introduces the case of a 24-year-old gravida 2 (19⁺¹ weeks of gestation) having had performed a previous cesarean, who presents a spontaneous abortion and a hemorrhage after uterine evacuation. Throughout the examination, it is remarkable a cesarean scar dehiscence and placenta accreta is suspected to be present. Having the starting therapies failed to work, a Bakri balloon is set managing to stop the bleeding. This case highlights the efficacy of uterine tamponade in situations different from postpartum hemorrhage. A hysterectomy was avoided with the Bakri balloon, resulting in the subsequent preservation of fertility and associated morbi-mortality reduction.

Recibido: 19/09/2017
Aceptado: 16/01/2018

Espiau Romera A, Crespo Esteras R, Chóliz Ezquerro M, Puente Luján MJ, Castán Mateo S.
Uso exitoso del balón de bakri en un caso de hemorragia postaborto de segundo trimestre y cesárea anterior. Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):498-501

Correspondencia:

Andrea Espiau Romera.
Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.
Paseo Isabel la Católica, 1-3.
50009 Zaragoza
e-mail: andreaespiau@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La hemorragia postaborto ocurre hasta en el 2% de los abortos de segundo trimestre (1), pero su morbilidad asociada puede ser clínicamente significativa. La mortalidad materna tras aborto es del 4,9 por 100000, siendo la hemorragia postaborto la principal causa (1). No existen criterios uniformes que definan la hemorragia postaborto, variando según la literatura consultada (pérdida sanguínea mayor de 250 ml o 500 ml, necesidad de transfusión e incluso necesidad de hospitalización) (2).

Las causas más comunes de hemorragia postaborto se recogen en la Tabla 1. Es difícil saber la incidencia de cada etiología dada la heterogeneidad de los estudios. *The Society of Family Planning* propone identificar a las pacientes con mayor riesgo de sangrado postaborto e incluye en este grupo a las mujeres con gestaciones por encima de 16 semanas, placenta previa y/o cicatriz uterina previa (2).

En mujeres que presentan una cirugía uterina previa hay que tener en cuenta el diagnóstico diferencial de dehiscencia o rotura uterina en el curso de una hemorragia postaborto. En la mayoría de los casos se produce por las contracciones uterinas durante el trabajo evacuatorio, pudiendo incrementarse su riesgo si se usa misoprostol para la preparación cervical. Los casos de daño miometrial producidos por las técnicas de evacuación (legrado, revisión de cavidad) son inusuales (3).

Tabla 1.

Causas de hemorragia postaborto

Causas de hemorragia postaborto
Atonía uterina
Traumatismo cervical
Perforación uterina
Anomalías de la placentación (acretismo placentario)
Retención de restos placentarios
Coagulación intravascular diseminada (CID)
Dehiscencia de cicatriz uterina (cesárea anterior, miomectomía)

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente secundigesta de 24 años, gestante de 19⁺¹ semanas con gestación sin controlar, que acude a urgencias por molestias abdominales generalizadas de 24 horas de evolución. Como antecedente de interés tiene una cesárea anterior y una apendicectomía. A la exploración destaca la visualización de la bolsa amniótica íntegra a través de cérvix, sin sangrado activo. Por ecografía se comprueba vitalidad fetal, ausencia de longitud cervical efectiva y dilatación de 2 cm. No existe leucocitosis (9,500 leucocitos) y la Proteína C Reactiva (PCR) es de 0,96 mg/dl. Tras el diagnóstico de incompetencia cervical se informa a la paciente de la necesidad de ingreso para realizar un cerclaje urgente así

como de los riesgos obstétricos si no se realiza, pero abandona el servicio de urgencias solicitando el alta voluntaria.

La paciente regresa a urgencias seis días después por persistencia del dolor abdominal y aparición de flujo hemático. Está afebril y tiene buen estado general. La analítica refleja unos leucocitos de 12.300 con 76% de neutrófilos y una PCR de 10,14 mg/dl. El cultivo vaginal es negativo para bacterias, hongos, *Trichomonas*, *Chlamydia trachomatis* y *Gonococo*. Persiste vitalidad fetal y bolsa íntegra. Se decide ingreso por sospecha de corioamnionitis subclínica y se establece un manejo expectante con antibioterapia intravenosa de amplio espectro: ampicilina 2 g cada 6 horas y gentamicina 80 mg cada 8 horas. A la semana del ingreso, y tras referir cese de movimientos fetales, se constata éxitus fetal a las 20⁺⁶ semanas de gestación.

Se instaura el protocolo de aborto de segundo trimestre, con 400 mcg de misoprostol vaginal cada 4 horas y analgesia pautada. A las 10 horas se produce expulsión fetal y se realiza alumbramiento manual y revisión de la cavidad uterina en quirófano bajo anestesia general sin precisar legrado instrumental. Se objetiva al tacto una dehiscencia de la cicatriz de la cesárea anterior persistiendo la integridad de la serosa. A pesar de la administración de oxitocina y masaje uterino vigoroso persiste un sangrado vaginal abundante, por lo que se administran 600 mg de misoprostol intrarrectal y 1 g de ácido tranexámico intravenoso, no cesando tampoco la hemorragia. Tras comprobar la ausencia de hemoperitoneo por ecografía y descartar otras posibles causas de sangrado, se decide colocación de balón de un Bakri (Fig. 1). Tras la introducción del mismo se rellena con 150 mL de suero fisiológico estéril, cesando la hemorragia de forma inmediata. Se completa el taponamiento con la colocación de dos compresas en vagina, empapadas en clorhexidina. Se mantiene la profilaxis antibiótica intravenosa de amplio espectro.



Figura 1. Balón de Bakri relleno con 150 mL de suero fisiológico.

La analítica postoperatoria informa de hemoglobina (Hb) 7,2 g/dL y hematocrito (Hto) 24,3% (al ingreso Hb 10,7 g/dL y Hto 33,9 %). Se realiza una ecografía de control que informa de ausencia de hemoperitoneo y por lo tanto descarta una rotura uterina secundaria a la colocación del balón. Se transfunden dos concentrados de hematíes. Se retiran 75 mL del balón a las 12 horas y se vacía totalmente a las 24 horas, persistiendo el colector vacío.

No se produjeron complicaciones postoperatorias y la paciente recibió el alta hospitalaria al tercer día postaborto con Hb 9,4 g/dL y Hto 31,1 %. Se le prescribió feroterapia y antibioterapia oral.

El estudio anatomopatológico fetal y placentario revela signos focales de bronconeumonía y corioamnionitis aguda severa acompañada de villitis y funiculitis. El estudio en tejido placentario de *Listeria Monocytogenes* por PCR es negativo (Fig. 2 y 3).

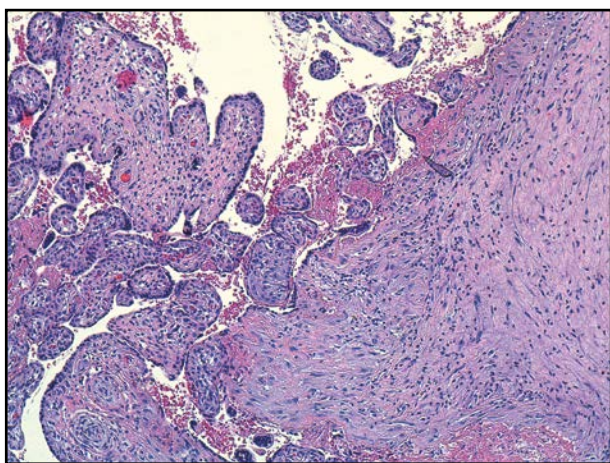


Figura 2. Villitis. Se observa un infiltrado inflamatorio neutrofílico difuso afectando a las vellosidades del espacio subcoriónico y, de manera intensa, al tejido conectivo coriónico adyacente (H&E X10).

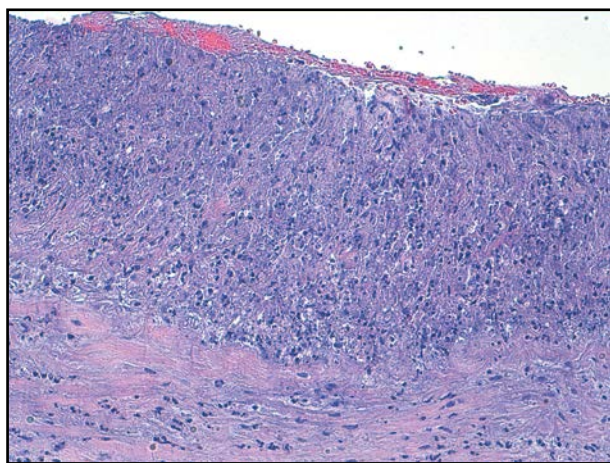


Figura 3. Corioamnionitis aguda severa. Se aprecia denudación del epitelio amniótico, neutrófilos apoptóticos y necrosis con afectación de la pared de un vaso coriónico adyacente (H&E X20).

DISCUSIÓN

El algoritmo de tratamiento de la hemorragia postaborto propuesto por la *Society of Family Planning* en su guía clínica de 2013 (2) tiene como objetivo un manejo activo pero conservador de la misma, sabiendo que la mayoría de las pacientes se encuentran en edad reproductiva.

Tras una primera evaluación se debe realizar masaje uterino y uso de fármacos uterotónicos (metilergometrina, misoprostol, oxitocina y carboprost) sin que haya evidencia suficiente para elegir uno de ellos en primer lugar. Si se mantuviera el sangrado, y tras aplicar medidas básicas de resucitación, debería descartarse retención de tejido placentario que se evacuaría por legrado-aspiración. El siguiente escalón terapéutico contemplaría el taponamiento uterino, habiéndose usado para tal fin a lo largo de la historia diversidad de dispositivos (sonda de Foley, balón de Bakri, incluso balones como el esofágico de Sengstaken-Blakemore y el urológico de Rusch). El escalón terapéutico final consiste en embolización uterina o histerectomía, que se considera sólo si el resto de medidas terapéuticas han fracasado.

Se han registrado seis casos de utilización del balón de Bakri para hemorragia postaborto de segundo trimestre a lo largo de la historia. El primero fue descrito por Bakri en 2001 en una paciente con sangrado tras aborto de 19 semanas que presentaba placenta previa (4) y el resto en 2009, 2013 y 2015 (8,1,9).

La dehiscencia o rotura uterina en el segundo trimestre de la gestación es una complicación que amenaza la vida de la paciente y que puede ocurrir con o sin cicatriz uterina previa. El uso de misoprostol para maduración cervical en abortos de segundo trimestre está recomendado por instituciones como *The Royal College of Obstetrics and Gynaecology* (7), *The Society of Family Planning* (8) y la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). La maduración cervical con misoprostol es ampliamente utilizada en la práctica clínica habitual por su mayor eficacia con respecto a los métodos mecánicos. Sin embargo, debemos saber que en determinados casos puede aumentar el riesgo de rotura uterina.

En una revisión sistemática se identificó un riesgo de rotura uterina tras maduración cervical con misoprostol, en pacientes con aborto de segundo trimestre y cesárea previa del 0,28 % respecto al 0,04 obtenido en las pacientes que no presentaban cesárea previa (9). El aumento del riesgo de rotura sólo parece ser significativo en aquellas mujeres con dos o más cesáreas previas (con un riesgo relativo de rotura de 17 veces y un riesgo absoluto de 2,5%) (10).

Si se sospecha una rotura uterina no se debe colocar un taponamiento uterino sino que se debe realizar una laparotomía para reparar la lesión.

El balón de Bakri fue diseñado en 1999 (4) específicamente para el tratamiento de la hemorragia postparto.

Su mecanismo de acción se basa en el incremento de la presión intraluminal sobre las paredes del útero y, por tanto, sobre la vascularización uterina. Esta presión uniforme sobre los sinusoides uterinos impide el flujo sanguíneo hasta que los mecanismos hemostáticos contengan definitivamente la hemorragia. Es una alternativa no invasiva, simple, barata, y de rápida colocación, no produce traumatismo por fricción del endometrio o del cérvix al retirar el dispositivo y permite cuantificar el sangrado.

Como conclusión, nos gustaría señalar que el sangrado postaborto de segundo trimestre es una patología infrecuente, difícil de predecir y que requiere una actuación rápida por parte del facultativo. El uso del balón de Bakri para tal fin es poco habitual, pero en nuestro caso, fue eficaz cuando el resto de alternativas fallaron, evitando así una histerectomía en nuestra paciente.

CONCLUSIÓN DEL TRABAJO

Este caso clínico refleja la posible utilidad del balón de Bakri en la hemorragia uterina secundaria al aborto de segundo trimestre, patología poco frecuente, difícil de prever y potencialmente grave.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rydze R, Dixon K, Greely JT, Hawkins SM. Use of an Obstetric Balloon for Postabortion Hemorrhage With Disseminated Intravascular Coagulation. *Obs Gynecol* 2015;126(5):1.3.
2. Kerns J, Steinauer J. Management of postabortion hemorrhage. *Contraception* 2013;87:331.42.
3. Ben-Ami I, Schneider D, Svirsky R, Smorgick N, Pansky M, Halperin R. Safety of late second-trimester pregnancy termination by laminaria dilatation and evacuation in patients with previous multiple cesarean sections. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201(2):154.e1-154.e5
4. Bakri Y, Amri A, Abdul Jabbar F. Tamponade-balloon for obstetrical bleeding. *Int J Gynecol Obstet* 2001;74(2):139.42.
5. Cengiz H, Dagdeviren H, Kaya C, Yildiz S, Ekin M. Successful management of a second-trimester post-abortion hemorrhage with the Bakri balloon tamponade. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2015;42(2):246.7.
6. Akdemir N, Cevrioglu AS, Özden S, Gündüz Y, İlhan G. Successful treatment of Placenta Percreta through a combinatorial treatment involving a Bakri Balloon and Methotrexate-a case report. *Ginekol Pol* 2015;86(8):631.4.
7. Royal College of Obstetricians and Gynaecologist. Late Intrauterine Fetal Death and Stillbirth. Green-top Guideline No 55. 2010;55:1-33.
8. Borgatta L, Kapp N. Clinical Guidelines. Labor induction abortion in the second trimester. *Contraception* 2011;84:4-18.
9. Goyal V. Uterine rupture in second-trimester misoprostol-induced abortion after cesarean delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009;113(5):1117.23.
10. Andrikopoulou M, Lavery JA, Ananth C V, Vintzileos AM. Cervical ripening agents in the second trimester pregnancy in women with a scarred uterus: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Am J Obstet Gynecol* 2016;215(2):177.94.



Práctica Clínica

Virilización en mujer menopáusica: limitaciones de la ecografía ginecológica en la detección de tumores ováricos

Virilization in menopausal women: limitations of gynecologic ultrasound for detection of ovarian tumors

Marta Cobos Melià¹, Montserrat Celades Filella¹, Enric Ballestar Mas², M.^ª José Fantova Coscolluela³, Pau Carabias Meseguer¹ y Enric Genover Llimona¹

¹Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital de Mataró. ²Servicio de Endocrinología del Hospital de Mataró. ³Servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Mataró

Resumen

Palabras clave:

Virilización.
Hirsutismo.
Hiperandrogenismo.
Tumor de células de Leydig.

Presentamos un caso de una mujer menopáusica de 56 años con clínica de hirsutismo progresivo severo de 7 meses de evolución. Entre otras pruebas, se realizó una ecografía transvaginal en la que se observaron unos anejos estrictamente normales. Ante la sospecha de patología ovárica debido a la ausencia de patología suprarrenal y test de frenación con análogos de la GnRh positivo, se solicitó una RMN pélvica que identificó una pequeña tumoración sugestiva de tumor del estroma ovárico. Se realizó una ooforectomía bilateral laparoscópica. El estudio anatomopatológico informó de tumor de células esteroideas (Tumor de células de Leydig). La clínica de virilización mejoró progresivamente después de la intervención.

Abstract

Key words:

Virilization.
Hirsutism.
Hyperandrogenism.
Leydig cell tumor of the ovary.

We report the case of a menopausal 56-year-old woman with severe progressive hirsutism with 7 months of evolution. Among other tests, a transvaginal Doppler Ultrasound was performed, revealing strictly normal ovaries. Due to the absence of suprarenal pathology and that the results of the gonadotropin-releasing hormone agonist test turned out positive, suggesting ovarian pathology, a Pelvic MRI was ordered. The results showed a small tumour suggestive of ovarian tumour stroma, so surgery was performed. The results of anatomical pathology reported Leydig cells tumour. Symptoms of virilisation improved progressively after the surgery.

Recibido: 01/03/2016
Aceptado: 26/07/2016

Cobos Melià M, Celades Filella M, Ballestar Mas E, Fantova Coscolluela MJ, Carabias Meseguer P, Genover Llimona E. Virilización en mujer menopáusica: limitaciones de la ecografía ginecológica en la detección de tumores ováricos Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):502-507

Correspondencia:

Marta Cobos Melià.
C/ Coimbra, 21 2n 4t.
08032 Barcelona
e-mail: mcm0429@mail.com

INTRODUCCIÓN

Ante una mujer que presenta hiperandrogenismo grave debemos localizar el origen del exceso hormonal, que puede proceder de la glándula suprarrenal o del ovario. Presentamos el caso de una mujer menopáusica con esta patología y valoramos las pruebas a realizar así como su tratamiento.

En el ovario pueden aparecer tumores de muy variada histología, cada uno de los cuales tendrá un comportamiento biológico específico que dará lugar a diferentes características clínicas. Según la clasificación de la OMS los tumores ováricos se pueden dividir histológicamente en tres grandes grupos: tumores epiteliales, tumores de células germinales y tumores de origen estromal/cordones sexuales (TECS).

El tumor ovárico de células de Leydig es un subtipo de tumor de origen de los cordones sexuales que se caracteriza por ser el tumor virilizante más frecuente en mujeres entre 30 y 40 años. A pesar de ello, solo representan menos del 1% de los tumores ováricos. Suelen ser tumores unilaterales, de pequeño tamaño y secretores de testosterona como hormona principal. La gran mayoría son benignos y con un excelente pronóstico.

CASO CLÍNICO

Mujer de 56 años que consulta por hirsutismo progresivo severo de 7 meses de evolución y metrorragia postmenopáusica.

En la anamnesis no se detectan antecedentes personales de interés. PARA: 2002, menarquía a los 11 años y menopausia a los 48 años. En el momento de la consulta no tomaba medicación con efecto androgénico.

En la exploración física se observaron signos notables de virilización: hirsutismo severo (índice en la escala de Ferriman-Galway de 22), alopecia frontotemporal leve y clitoromegalia (Fig. 1). Su índice de masa corporal era de 29,3 y en la exploración abdominal no se palparon masas ni visceromegalias.



Figura 1. Clitoromegalia.

Se solicitó un perfil hormonal con los siguientes resultados: testosterona total: 5,78 ng/ml (VN: 0.06-0.82 ng/ml), testosterona libre: 137 pg/ml (VN: 0-5 pg/ml), 17-hidroxi-progesterona: 3,68 ng/ml (VN: 0,1-2,3 ng/ml), androstendiona: 5,28 ng/ml (VN: 0,3-3,3ng/ml). Las concentraciones de dehidroepiandrosterona-sulfato, prolactina y tirotrópina fueron normales. Los valores de folitropina (FSH) y lutotropina (LH) eran concordantes el estado de menopausia (Tabla I). Los marcadores tumorales (HAM, CEA, alfafproteína, inhibina B, HCG) fueron negativos (Tabla II).

Tabla I.
Evolución de los parámetros hormonales

	Estudio inicial	3 semanas post GnRh	2 meses post ooforectomia Bilateral	Valores de normalidad
Testosterona total	5,78 (x7)	0,19	<1	0,06-0,82 ng/ml
Testosterona libre	137 (x27)			0-5 pg/ml
Androstendiona	5,28 (x1,6)	0,87	0,54	0,3-3,3 ng/ml
17OH Progesterona	3,68 (x1,6)	0,88	0,51	0,1-2,3 ng/ml
DHEA-S	85	61	61	35-430 mcg/dl
FSH	34,7	6,87	66,6	mUI/ml
LH	14,7	2,05	37,6	mUI/ml
PRL	168	117	98,8	40-530 mcUI/ml

DHEA-S: sulfato de deshidroepiandrosterona FSH: hormona foliculoestimulante
LH: hormona luteoestimulante PRL: Prolactina

Tabla II.
Marcadores tumorales

	Estudio inicial	3 semanas post GnRh	2 meses post ooforectomía bilateral	Valores de normalidad
CEA	2,6			0-5 ng/ml
Alfa-feto-proteína	1,8			0-13,4 ng/ml
Inhibina B	5,8			< 17,5 pg/ml
HCG	< 0,1			< 2 mUI/ml
HAM	0,23			mcg/L

CEA: antígeno carcinoembrionario HCG: gonadotropina coriónica humana HAM: hormona antimülleriana

Ante el evidente hiperandrogenismo analítico nos planteamos la posibilidad de tumoración suprarrenal u ovárica, y en caso de ser de origen ovárico, la posibilidad de encontrarnos frente a una hipertecosis ovárica o un tumor ovárico. Se realizó una ecografía/doppler transvaginal observándose un útero de características normales con un endometrio de 14 mm de grosor y sospecha de pólipo endometrial, así como anejos estrictamente normales (Fig. 2).



Figura 2. Aspecto ecográfico del ovario derecho.

En la resonancia magnética suprarrenal no se evidenciaron tumoraciones.

Se practicó polipectomía histeroscópica en la consulta (AP: pólipo endometrial benigno).

Se realizó test de frenación con análogos de la GnRH (hormona liberadora de gonadotropinas), administrándose una dosis única intramuscular de triptorelina 3,75 mg.

El nuevo perfil hormonal a las 3 semanas fue el siguiente: testosterona total: 0,19 ng/ml, 17-hidroxiprogesterona: 0,88 ng/ml, androstendiona 0,87 ng/ml, el resto de hormonas fueron normales (Tabla I). La normalidad de todos los parámetros bajo supresión hipotálamo/hipofisario nos orientó hacia un problema de origen ovárico.

Se solicitó una resonancia magnética nuclear (RMN) pélvica en la cual se identificó una pequeña tumoración de unos 10 mm que captaba contraste sugestiva de tumor del estroma ovárico (Fig. 3).

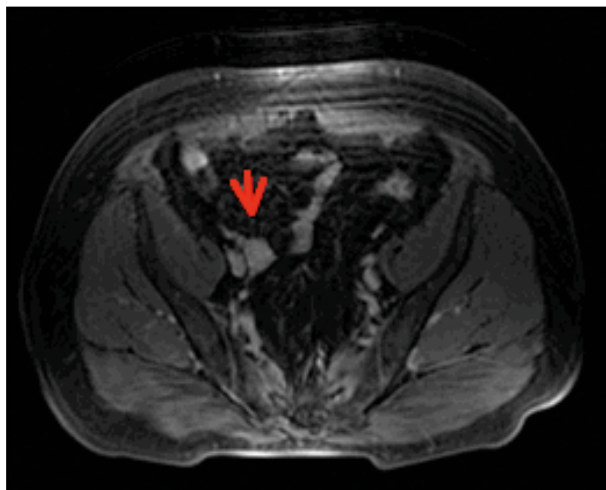


Figura 3. RMN pélvica: tumoración en ovario derecho de 10 mm.

Previo estudio preoperatorio normal y con el consentimiento informado de la paciente, se realizó una ooforectomía bilateral por laparoscopia sin incidencias con un post-operatorio correcto.

El resultado anatomopatológico fue de tumor de células esteroideas tipo tumor de células hiliares de 1 cm de diámetro en ovario derecho (probable Tumor de células de Leydig). Macroscópicamente se muestra una tumoración bilobulada amarillenta de un centímetro en zona hiliar de ovario derecho (Fig. 4). Microscópicamente se observa tumoración circunscrita constituida por células con núcleos redondeados y citoplasma claro y ocasionalmente eosinófilos con pigmento intracitoplasmático. No se identificaron cristaloides de Reinke (Fig. 5).

La evolución de la paciente fue favorable. Al segundo mes de la intervención ya presentaba un perfil hormonal normal (Tabla I, Fig. 6) y notó una mejoría del hirsutismo a nivel de tórax y brazos aunque persistía ligeramente en la zona del mentón.

A los seis meses de la intervención y debido a la buena evolución clínica se decidió finalizar el seguimiento de la paciente.

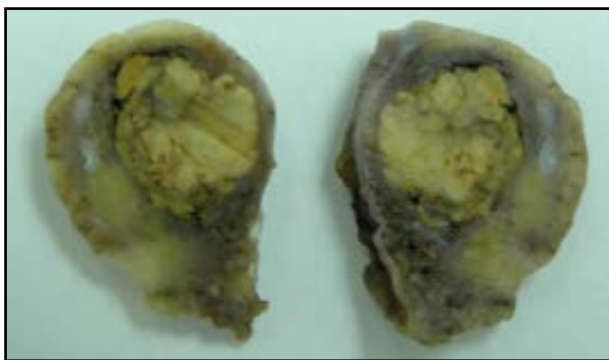


Figura 4. Tumoración bilobulada amarillenta de un centímetro en zona hilar de ovario derecho.

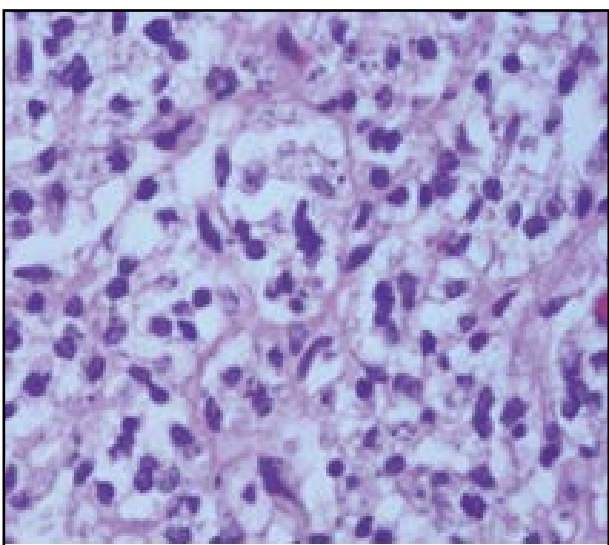


Figura 5. Células con citoplasma claro y pigmento intracitoplasmático. HE x 200.

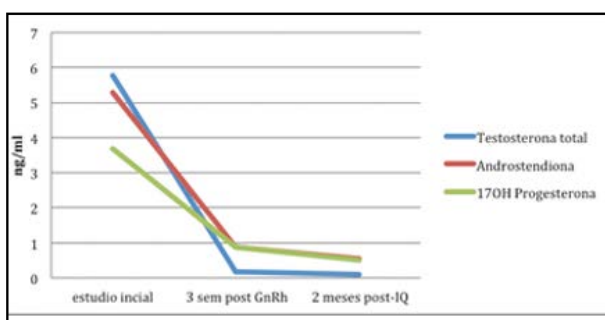


Figura 6. Evolución en el tiempo del perfil hormonal.

DISCUSIÓN

Los tumores estromales y de los cordones sexuales pueden producir una variada cantidad de hormonas esteroideas con acciones estrogénicas o androgénicas, por lo que

se consideran neoplasias funcionantes, y esto facilita su diagnóstico precoz. Las manifestaciones clínicas que se producen como consecuencia de la temprana hipersecreción hormonal inducen al paciente a acudir a la consulta y la enfermedad generalmente se diagnostica en estadios incipientes.

En el caso presentado, los signos de virilización eran evidentes: hirsutismo, alopecia frontotemporal y clitoromegalia. La rápida instauración, unida al aumento importante de la testosterona, sugerían la existencia de un tumor productor de hormonas virilizantes, que puede encontrarse en la glándula suprarrenal o en el ovario. No obstante, estos tumores pueden presentar manifestaciones clínicas variadas en función de la producción hormonal (testosterona, estrógenos o progestágenos). La intensidad de la virilización dependerá de la cantidad de hormonas masculinas liberadas por el tumor (1).

Es muy importante hacer una buena anamnesis, haciendo hincapié en la rapidez, evolución y gravedad de los síntomas. Si la paciente presenta una clínica insidiosa y lenta nos plantearemos entidades como un SOP (síndrome de ovarios poliquísticos), HO (hipertecosis ovárica), hiperplasia suprarrenal congénita o hirsutismo familiar. Si la paciente presenta una aparición rápida y súbita de la clínica nos decantaremos por un hiperandrogenismo de causa tumoral.

Se debe descartar la presencia de un tumor productor de andrógenos cuando las concentraciones de testosterona total sean superiores a 2 ng/ml (2,3) aunque también pueden aparecer estas cifras en la hipertecosis ovárica. Una hiperproducción de testosterona orientaría el caso como origen ovárico, en cambio los niveles altos de DHEAs orientan hacia un origen suprarrenal. Sin embargo, aunque muy raros, se han descrito tumores adrenales productores de testosterona con cifras normales de DHEA-S (4). En nuestra paciente, la RMN de la glándula suprarrenal fue normal.

La hipertecosis ovárica (HO) se refiere al aumento significativo del tejido estromal con unas células tecales luteinizadas. Tanto los hallazgos clínicos como los histológicos de esta entidad representan una versión exagerada de SOP (síndrome de ovarios poliquísticos) con una producción de andrógenos en la que se puede alcanzar concentraciones de testosterona tres veces el límite superior de normalidad en ausencia de tumor. La HO se suele asociar a síndrome metabólico y es por ello que en estas pacientes solemos detectar obesidad, hipertensión arterial, hiperlipemia y diabetes mellitus tipo 2 (5,6). En nuestra paciente se detectó una insulinoresistencia además de la obesidad (Test HOMA -Homeostatic Model Assessment- de 5,7) (Tabla III).

En la ecografía transvaginal se observaron ovarios de tamaño y aspecto normales. No se observó ninguna tumoración ni su volumen era superior para la edad de la paciente. La ecografía característica de la hipertecosis

Tabla III.
Evolución de parámetros hematológicos y metabólicos

	Estudio inicial	3 semanas post GnRh	2 meses post ooforectomía bilateral	Valores de normalidad
Glucemia		92,7	87,4	mg/dl
Insulina basal		25	18,7	< 27 mcUI/ml
Test HOMA		5,7	4,03	< 3,8
Hemoglobina	16,9	17	15,5	11,8-15,3 g/dl
Hematócrito	49,3	49,8	45,3	< 48%

Test HOMA -Homeostatic Model Assessment

ovárica en mujer postmenopáusica muestra ambos ovarios aumentados de tamaño para la edad de la mujer (7).

Los tumores virilizantes ováricos pueden no detectarse por ecografía ya que suelen ser muy pequeños y de ecogenicidad similar al resto del parénquima ovárico (8-11).

En nuestro caso nos encontrábamos ante una paciente con claros signos de virilización y con dos ecografías transvaginales negativas. Ante la alta sospecha de patología ovárica a pesar de la normalidad radiológica, realizamos un test de frenación con análogos de la GnRh, cuya positividad nos confirmaría el origen ovárico del problema. Es una prueba útil, rápida y sencilla, para diferenciar tumores ováricos y suprarrenales.

Este test nos confirmó que se trataba de una tumoración dependiente de gonadotropinas (no tenía un carácter de secreción androgénica independiente) (12). Este hecho es característico de una producción androgénica de origen ovárico, pero resulta positivo tanto en las tumoraciones ováricas como en la hipertecosis ovárica. A pesar de su utilidad en diferenciar el origen suprarrenal del ovárico, se ha descrito algún caso muy aislado de respuesta en alguna tumoración suprarrenal (13).

A pesar de que la ecografía era estrictamente normal, la RMN pélvica objetivó una tumoración de unos 10mm de diámetro que captaba contraste, sugestiva de tumor del estroma ovárico.

La cirugía es el procedimiento de elección en los tumores ováricos secretores de andrógeno ya que conduce a una solución definitiva del problema. En este caso debido a la edad de la paciente y a su estado de menopausia indicamos realizar una ooforectomía bilateral por laparoscopia. La anatomía patológica informó de tumor de células esteroides (Tumor de células de Leydig) en el ovario derecho.

El tratamiento con análogos de hormona liberadora de gonadotropina podría ser una opción para las mujeres con tumores virilizantes de ovario aunque no existe un consenso claro de tratamiento. Las candidatas ideales para hacer este tratamiento serían mujeres en las que la intervención quirúrgica estuviera contraindicada (14,15).

En el caso de que éste cuadro hiperandrogénico lo presentara una mujer en edad reproductiva, es muy impor-

tante conocer con precisión el lugar en que se encuentra el tumor ovárico antes de la cirugía para poder realizar una ooforectomía unilateral. Debido a que en ocasiones hay dificultad para determinar la tumoración en estudios de imagen, hay que recurrir a otras técnicas más avanzadas como podrían ser el PETscan (tomografía por emisión de positrones) (16). Se ha descrito clásicamente la cateterización de venas ováricas para determinar en que lado se produce la secreción hormonal alterada (17), pero creemos que es una técnica demasiado invasiva para realizarla de forma rutinaria.

Aunque la sospecha diagnóstica se basa en la clínica, los elevados niveles de testosterona y técnicas de imagen, el diagnóstico definitivo lo da la anatomía patológica.

Existen dos subgrupos de tumor de células esteroides: tumor de células de Leydig (aquel que contiene cristaloides de Reinke) (20%) y tumor de células esteroideas NOS (Categoría "no específica") (80%). En aquellos casos en los que la localización del tumor es hiliar, a pesar de que no contengan cristaloides de Reinke, se les considera como "probables" tumores de células de Leydig. Este último es el caso de nuestra paciente (localización hiliar, pero sin cristoides de Reinke).

La principal hormona que producen estos tumores es la testosterona aunque también pueden sintetizar androstendiona y 17-OH progesterona y en algunos incluso, alfafetoproteína o gonadotropina. Suelen ser tumores unilaterales y de pequeño tamaño. La gran mayoría son benignos y con un excelente pronóstico (18-20).

BIBLIOGRAFIA

1. Cruz J, Yanes M, Hernández P, Isla A, Turcios S. Tumores funcionales del ovario. Rev Cubana Endocrinol 2007;18(3).
2. Friedman CI, Schmidt GE, Kim MH, Powell J. Serum testosterone concentration in the evaluation of androgen-producing tumors. AM J Obstet Gynecol 1985;153:44-9.
3. Waggoner W, Boots LR, Azziz R. Total testosterone and DHEAS levels as predictors of androgen-secreting neoplasm. Gynecol Endocrinol 1999;13:394-400.
4. Leinonen P, Ranta T, Sieberg R, Pelkonen R, Heikkilä P, Kahri A. Testosterone-secreting virilizing adrenal adenoma with human chorionic gonadotrophin receptors and 21-hydroxylase deficiency Clinical Endocrinol 1991;34:31-5.

5. García E, García-Hierro V, De la Maza L, Álvarez p, Santos E, Pi J, Castillo L, Ruiz E. Hiperandrogenismo en mujer posmenopáusica. *Endocrinol Nutr* 2008;55:376.
6. Castell AL, Hieronimus S, Chevallier A, Sadoul JL, Galand-Portier MB, Delotte J, Fénichel P. Post-menopausal ovarian hyperthecosis. *Gynecologie, Obstetrique & Fertilité* 2012;40(5):316.
7. Rousset P, Gompel A, Christin-Maitre S, Pugeat M, Hugol D, Ghossain MA, Buy JN. Ovarian hyperthecosis on grayscale and color Doppler ultrasound. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2008;32(5):694-9.
8. Montoya T, Guijarro G, Elvira R, Olivar J. Virilización en una mujer postmenopáusica. Consideraciones diagnósticas y terapéuticas. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56(8):422-7.
9. Walsh JW, Taylor KJ, Wasson JF, Schwartz PE, Rosenfield AT. Gray-scale ultrasound in 204 proved gynecologic masses: Accuracy and specific diagnostic criteria.
10. Monteagudo A, Heller D, Husami N, Levine RU, McCaffrey R, Timor-Tristsch IE, ovarian steroid cell tumor: Sonographic characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:282-8.
11. Lobo RA. Ovarian hyperandrogenism and androgen-producing tumors. *Endocrinol Metab Clin North AM* 1991;20:773-805.
12. Efstathiadou Z, Tsatsoulis A, Long-term treatment with a gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 2001;75:59-62.
13. Cordera F, Grant C, van Heerden J, Thompson G, Young W. Androgen-secreting adrenal tumors. *Surgery* 2003;134(6):874-80.
14. Volllaard E, van Beek A, Verburg F, Roos A, Land J. Gonadotropin-releasing hormone agonist treatment in postmenopausal women with hyperandrogenism of ovarian origin. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96(5):1197-201.
15. Picón MJ, Lara JI, Sarasa JL, Diaz J, Clouet R, Gonzalo MA, Rovira A. Use of a long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogue in a postmenopausal woman with hyperandrogenism due to a hilus cell tumour. *European Journal of Endocrinology* 2000;142:619-22.
16. Faria AM et al. A premenopausal woman with virilization secondary to an ovarian Leydig cell tumor. *Nat Rev Endocrinol* 2011;7:240-5.
17. Herranz-Antolin S, Mimica-Haasz N, Marcuello-Foncillas C, Alvarez-de Frutos V, Pérez-Mies B, del Cerro-Gonzalez JV. Hiperandrogenismo por tumor ovárico de células de Leydig. *Rev Clin Esp* 2015;215(6):340-2.
18. Young RH, Scully RE. Sex cord-stromal, steroid cell, and other ovarian tumors with endocrine, paraendocrine, and paraneoplastic manifestations. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract* 1994;783-847.
19. Yébenes L et al. Tumor de células de Leydig de ovario: una causa infrecuente de virilización en la mujer posmenopáusica. *Prog Obstet Ginecol* 2005;48:448-52.
20. Sarabia Ochoa R, Garcia de la Torre JP, Michalik K, Pines Corrales PJ, Soler Garcia RM. Tumor de células de Sertoli-Leydig del ovario; un tumor virilizante poco frecuente. Dos casos clínicopatológicos. *Prog Obstet Ginecol* 2015;58:238-42.



PROGRESOS DE

Obstetricia y Ginecología

Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia



Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):508-516

Revisión de Conjunto

Hydroxychloroquine in obstetrics: new outlooks for therapy

La hidroxiclороquina en obstetricia. Nuevas perspectivas terapeuticas

Paloma Vallejo Pérez, María Dolores Montañez Quero, Patricia Barbero Casado, Olga Patricia Villar Ruiz y Antonio García Burguillo

Unidad de Medicina Perinatal. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital 12 de Octubre. Madrid

Palabras clave:

Hidroxiclороquina.
Síndrome antifosfolipido refractario.
Bloqueo cardiaco congénito autoinmune.

Resumen

La hidroxiclороquina es una droga antimalárica utilizada en enfermedades autoinmunes, segura en la gestación y en la lactancia, siendo la terapia de elección de mujeres gestantes que precisen tratamiento. Recientemente se ha visto su utilidad en el tratamiento del síndrome antifosfolipido refractario y en la prevención de la recurrencia del bloqueo cardiaco congénito en gestantes con anticuerpos antiRo/antiLa positivos. Están en marcha dos estudios prospectivos que confirmarán esta alternativa terapéutica.

Key words:

Hydroxychloroquine.
Refractory antiphospholipid syndrome.
Autoimmune congenital heart block

Abstract

Hydroxychloroquine is an antimalarial drug that is used to treat autoimmune diseases. It is safe in pregnancy and compatible with breastfeeding. Hydroxychloroquine is the drug of choice in pregnant women in need of treatment. Recently, it has proven useful for the treatment of refractory antiphospholipid syndrome and prevention of recurrence of congenital heart block in anti Ro/La-positive pregnant women. Two large prospective studies that will confirm the usefulness of this drug currently under way.

Recibido: 15/10/2016
Aceptado: 07/03/2017

Vallejo Pérez P, Montañez Quero MD, Barbero Casado P, Villar Ruiz OP, García Burguillo A. Hydroxychloroquine in obstetrics. New therapeutic perspectives. Prog Obstet Ginecol 2018;61(5):508-516

Correspondencia:

Paloma Vallejo Pérez.
Unidad de Medicina Perinatal. Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital 12 de Octubre.
Avenida de Andalucía, s/n.
28026 Madrid
e-mail: pvallejop@sego.es

INTRODUCTION

Hydroxychloroquine is an antimalarial drug with immunomodulatory effects (Table 1). It is frequently used in autoimmune diseases because it reduces disease activity and the incidence of flare-ups. Many authors have reported on the protective effects of hydroxychloroquine during pregnancy and breastfeeding. In the case of systemic lupus erythematosus (SLE) in particular, hydroxychloroquine has a beneficial effect by reducing the frequency of flare-ups and the need for high doses of corticosteroids and by improving lupus nephritis, thus resulting in a better prognosis for pregnancy through reduced perinatal mortality and preterm birth (1).

Table I.

Immunomodulatory effects of hydroxychloroquine (1)

- Interferes with autoantigen presentation
- Blocks the response to T lymphocytes induced by antigens
- Reduces production of inflammatory cytokines, interferon alpha and gamma, and TNF
- Inhibits activation of Toll-like receptors

Many studies have demonstrated the safety of hydroxychloroquine during pregnancy. Hydroxychloroquine crosses the placenta, with no differences in mean concentrations between maternal and cord blood. Weekly prophylaxis with hydroxychloroquine for malaria does not increase the risk of congenital malformations. Numerous articles in rheumatology show that there is no increase in the number of congenital defects in the children of pregnant women exposed to daily doses of 200-400 mg during the first trimester. The drug is compatible with breastfeeding (2). It has been calculated that the daily intake of an infant is 2.2% to 4.2% of the maternal dose after administration of 5 mg/kg or 600 mg/d to nursing mothers. Investigation of the long-term effects of intrauterine exposure to hydroxychloroquine revealed no visual abnormalities (visual field or color vision), abnormalities in the electroretinogram or electro-oculogram, or auditory disability during the first year and at 4 years (1,2). One study confirmed that after a follow-up of up to 108 months, there are no differences between children exposed and not exposed with respect to growth abnormalities, development, vision, and hearing (3).

Expert guidelines on the treatment of autoimmune diseases and pregnancy conclude that hydroxychloroquine is the antimalarial drug of choice for women of childbearing age with rheumatic disease who are planning to become pregnant and who need this treatment. The guidelines also conclude that women should continue to take the

drug when indicated during pregnancy and show that it is compatible with breastfeeding. Men do not have to suspend the drug before attempting to become fathers (2, 4).

NEW PERSPECTIVES IN THERAPY

In recent years, we have seen the usefulness of hydroxychloroquine in 2 obstetric diseases: refractory antiphospholipid syndrome (APS) and prevention of congenital heart block in pregnant women with antibodies to the proteins Ro and/or La.

REFRACTORY ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

APS is a systemic autoimmune disease mediated by antiphospholipid antibodies (aPL) with well-defined laboratory and clinical criteria (5) (Table II).

APS can be primary (50% of cases) or secondary. It may be associated with other autoimmune diseases such as SLE (in which 20%-35% of patients develop secondary APS) and other connective tissue diseases.

Primary APS is the most common cause of acquired thrombophilia and is responsible for 10%-15% of all episodes of deep vein thrombosis, one third of cerebrovascular accidents in patients aged <50 years, and 10%-15% of cases of recurrent pregnancy loss (6).

Obstetric morbidity is one of the main manifestations and includes maternal manifestations (preeclampsia, eclampsia, premature separation of normally inserted placenta) and fetal manifestations (recurrent miscarriage, fetal death, preterm birth, intrauterine growth restriction), together with venous and arterial thrombosis. Thrombotic and obstetric manifestations co-occur in 2.5%-5% of cases (7).

aPL cause thrombosis and, in particular, lead to inflammation. In fact, APS is now defined as an inflammatory condition. The mechanism of action is varied:

- Activation of complement C5, which in turn activates neutrophils and monocytes with release of cytokines (IL-1, IL-6, IL-8), tumor necrosis factor (TNF) and proinflammatory mediators that generate a thrombotic state in the placenta. This produces infiltrates in the placenta that damage the trophoblast and decidua, thus leading to placental dysfunction and damage to the embryo (8).
- Interference with annexin A5, which is an anticoagulant protein expressed in the syncytiotrophoblast on the placental villi, at the fetal-placental interface, in endothelial cells, and in platelets. Annexin is found on the phospholipid membranes, which it covers, thus blocking the ability of phospholipids to participate in coagulation reactions (9). Competitive inhibition of anti-B2GP with annexin leads to accelerated coagulation, contributing to pregnancy loss and thrombotic effects (8).

Table II.

Diagnostic criteria for antiphospholipid syndrome

Sydney consensus criteria for the diagnosis of antiphospholipid syndrome (2006) At least 1 clinical criterion and 1 laboratory criterion must be fulfilled to confirm the diagnosis of antiphospholipid syndrome.
Clinical criteria
<p>1. Vascular thrombosis</p> <ul style="list-style-type: none"> - One or more episodes of arterial, venous, or small vessel thrombosis without vasculitis, except for superficial thrombosis. Diagnosis by objective validated methods or with histopathologic evidence of inflammation in the vessel <p>2. Obstetric conditions</p> <ul style="list-style-type: none"> - One or more fetal deaths >10 wk in the case of a morphologically normal fetus, according to ultrasound or direct examination. - One or more preterm births of morphologically normal fetuses <34 wk after the following: <ul style="list-style-type: none"> - Severe preeclampsia or eclampsia. - Diagnosis of placental insufficiency. - Three or more unexplained consecutive miscarriages at <10 wk, excluding other maternal anatomical, chromosomal, or hormonal causes.
Laboratory criteria
<p>1. Lupus anticoagulant:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Present on 2 or more occasions separated by ≥12 wk. The criteria of the Subcommittee for the Standardization of Lupus Anticoagulants de la Society on Thrombosis and Haemostasis must be fulfilled. <p>2. Anticardiolipin antibodies:</p> <ul style="list-style-type: none"> - These are positive on X or more occasions separated by an interval of ≥12 wk: <ul style="list-style-type: none"> - In both IgG and IgM. - In medium or high titers. <p>3. Anti-beta-2-glycoprotein I antibodies:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Positive on 2 or more occasions separated by an interval of ≥12 wk: <ul style="list-style-type: none"> - In both IgG and IgM. - In medium or high titers.

- aPL inhibit growth and differentiation of the trophoblast, thus leading to placental insufficiency.
- B2GP protect against thrombosis by inhibiting activation of the coagulation contact pathway and platelet aggregation. Anti-B2GPI alter this function, thus favoring thrombosis (6).
- aPL inhibit factors involved in angiogenesis with failure of invasion of the spiral arteries by the trophoblast (9).

The objective of therapy is to improve the prognosis of both mother and child and thus reduce the complications typical of the disease (thrombosis).

Low-molecular-weight heparin (LMWH) and acetylsalicylic acid (ASA) remain the treatments of choice (10).

ASA should be started before conception, since benefits have been observed in the early stages of treatment. LMWH is started early in the first trimester, when the fetal heartbeat is visible on ultrasound (11); its beneficial effects are due more to its anti-inflammatory effects, especially complement inhibition, than to its antithrombotic effects (10).

The combination of these drugs in the different forms of obstetric APS is still controversial, and several groups have made various recommendations. These are supported more by clinical practice and common sense than by scientific evidence (10). The most widely accepted recommendation is to combine ASA and LMWH if the patient has a history of obstetric disease. ASA is used in all patients because of its beneficial effects before conception and evidence from a meta-analysis that ASA reduces the risk of preeclampsia, preterm birth before 34 weeks, and gestational adverse outcomes (12) (Table III).

Only 20% of newborns live when APS is untreated. If we add ASA, this figure increases to 40%. If ASA and LMWH are combined it increases to 85%.

Table III.

Regimens for treatment of antiphospholipid syndrome

	ASA	LMWH
aPL (+) and thrombosis	Yes	Yes
aPL (+) and ≥3 miscarriages	Yes	Yes, if there are risk factors for thrombosis up to 12-20 wk
aPL (+) y ≥1 fetal death, preeclampsia, or IUGR	Yes	Yes
aPL (+) and nondiagnostic symptoms	Yes	Yes, if there are risk factors for thrombosis
aPL (+) and no symptoms	Yes	Yes, if there are risk factors for thrombosis

ASA, acetylsalicylic acid; LMWH, low-molecular-weight heparin; aPL, antiphospholipid antibodies; IUGR, intrauterine growth rate

Refractory APS is defined as a condition in which the newborn does not live after conventional therapy (15% of cases).

Of the 15% of failures, 90% occur during the first trimester; of these, 60% are due to genetic causes and 40% to treatment failure. Ten percent of those occurring during the second and third trimesters are due to treatment failure.

No second-line therapy has proven effective in these cases. A few studies have reported on other therapeutic strategies that have shown little or no benefit, such as low-dose corticosteroids, intravenous immunoglobulin (IVIG), and hydroxychloroquine.

Corticosteroids have fallen into disuse after several prospective studies showed their lack of efficacy and high frequency of complications, such as increased preterm

birth and preeclampsia. They are only used in cases of thrombopenia and in complications related to secondary APS (13). One study showed their efficacy at low doses (10 mg of prednisolone) in APS with at least 1 miscarriage: the percentage of live newborns is 61% with corticosteroids compared with 4% without them (14). The addition of low-dose prednisolone to conventional therapy for APS during the first trimester should continue to be studied, although the complications induced by treatment continue to be very frequent.

IVIg alone or in combination with heparin has not proven to be beneficial. It is used together with ASA and LMWH in isolated cases of pregnancy loss. Favorable results have been reported in several published clinical case series, although a randomized prospective study did not reveal differences in treatment between ASA+LMWH and ASA+LMWH+IVIg. No fetal deaths were recorded in any group, although preeclampsia and preterm birth were more common in the IVIg group (15). A subsequent study compared IVIg from the start of pregnancy with ASA and LMWH and found a higher percentage of live newborns in the second group (84% vs 57%) (16).

Owing to their lack of efficacy and high cost, these drugs are only used as rescue therapy as a last resort in refractory APS.

Refractory APS and hydroxychloroquine

Hydroxychloroquine is an antimalarial drug with anti-inflammatory and antithrombotic properties. It inhibits the formation of immune complexes, platelet activation, and aPL-mediated disruption of annexin A.

Hydroxychloroquine was used in the 1970s to prevent thrombosis in orthopedic procedures. Various case-control studies showed that it prevented thrombosis owing to its ability to reduce blood viscosity and platelet activation (17). In the 1990s, a study based on an animal model of APS showed that the size of the thrombus was reduced. In 2002, another study of a group of patients with APS (and thrombotic events) and patients with SLE who were asymptomatic carriers of aPL showed that hydroxychloroquine or ASA reduced the probability of a thrombotic event. In 2008, hydroxychloroquine was shown to indirectly inhibit the formation of IgG aPL–B2GP-I immune complexes in the phospholipid bilayer and reduce levels of aPL in a dose-dependent manner. A recent paper discussed a new effect of hydroxychloroquine on annexin A, which, as mentioned above, is a potent anticoagulant protein that crystallizes on the phospholipid bilayer to block its availability for coagulation reactions. Hydroxychloroquine reverses the effect of plasma in patients with APS. In 2011, the same effect was reported in the syncytiotrophoblast, where hydroxychloroquine reduces binding between the phospholipid layer and the drug and restores expression of annexin A (6).

A working group reviewed numerous articles on the prevention and long-term treatment of thrombosis in patients who were positive for aPL. The authors found moderate- to high-quality evidence that hydroxychloroquine has antithrombotic effects in patients with SLE and aPL and, therefore, recommend that patients with SLE and aPL should receive primary thromboprophylaxis with hydroxychloroquine (1B) or low-dose ASA (2B). They recognize that no studies analyze the combination of hydroxychloroquine and ASA for improving the efficacy of prevention of thrombosis in patients with SLE and aPL and conclude that further studies are needed in patients with aPL but not SLE to show that hydroxychloroquine can be used as adjuvant treatment in difficult-to-manage cases owing to its excellent safety profile and absence of adverse effects on bleeding (18).

Although *in vitro* studies, animal models, and data from women with SLE suggest that hydroxychloroquine can prove to be efficacious in APS for improving obstetric outcomes, there are no clinical data on its use. Consequently, prospective studies are necessary to confirm this.

Two retrospective studies have examined the use of hydroxychloroquine in APS.

The first was a retrospective multicenter case-control study that described the benefits of using hydroxychloroquine during pregnancy in patients with refractory APS. The authors analyzed data from 30 women (35 pregnancies) who were treated with hydroxychloroquine during pregnancy. The control group comprised patients with confirmed APS who received conventional treatment (ASA and LMWH) without hydroxychloroquine. When the results of adding hydroxychloroquine were compared with previous pregnancies managed with conventional therapy, fetal losses fell from 89% to 19% ($p < 0.05$). Outcome was poor in 14 of the women with refractory APS despite treatment (with LMWH or ASA and LMWH). When hydroxychloroquine was added to their regimen, 11 of 14 newborns lived (78%) ($p < 0.05$). The authors concluded that these data show the benefit of adding hydroxychloroquine in patients with refractory obstetric APS but state the need for prospective studies or clinical trials to confirm these findings (19).

The second study was a retrospective cohort study that evaluated the potential benefit of adding hydroxychloroquine in 96 women with aPL (including 5 women with primary APS treated with hydroxychloroquine); use of the drug was associated with a greater rate of live births and a lower frequency of gestational complications. Group A comprised 51 pregnancies in 31 pregnant women treated with hydroxychloroquine for 6 months before pregnancy with no discontinuation of the drug; Group B comprised 119 pregnancies in 65 untreated women. The authors found a greater incidence of live births (67% vs 57%; $p = 0.05$), lower obstetric morbidity (47% vs 63%; $p = 0.004$), fewer fetal losses <10 weeks (2% vs 11%; $p = 0.05$), few-

er placental complications (2% vs 11%; $p=0.05$), greater duration of gestation (27.6% vs 21.5%; $p=0.03$), a greater incidence of vaginal delivery (37% vs 14.3%; $p=0.01$), and a reduction in preterm births ($p=0.056$). Hydroxychloroquine was well tolerated, and no severe adverse effects were observed (20).

While these studies show promising results for the favorable effect of hydroxychloroquine in obstetric APS, for the moment, no randomized clinical trials have clarified whether combining hydroxychloroquine with ASA and LMWH in pregnant women with APS to improve obstetric outcomes is safe and effective. Long-term controlled prospective studies are necessary to determine the role of hydroxychloroquine as adjuvant treatment for thrombosis and prevention of morbidity in pregnancy (17).

A prospective multicenter multinational, randomised controlled trial, HYPATIA (HYdroxicloroquina versus placebo during Pregnancy in women with Antiphospholipid Antibodies), is under way to compare the effectiveness of hydroxychloroquine and conventional therapy with conventional therapy alone in order to improve prognosis during pregnancy. The trial was presented at the 25th Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis of Canada. A total of 328 women will be evaluated, and the main criteria will be miscarriage <10 weeks, miscarriage >10 weeks, preterm birth <34 weeks owing to pre/eclampsia and/or IUGR and/or early abruption of a normally implanted placenta. The secondary objectives will be gestational age at the time of birth, birth weight, type of birth, Apgar score, neonatal morbidity, abnormalities of the uterine artery at weeks 20 and 24, days of admission (mother and child), and thrombotic events (mother) (21).

When the trial is complete, we will know whether hydroxychloroquine is an alternative therapy in refractory APS or even a first-line therapy.

COMPLETE ATRIOVENTRICULAR BLOCK

Neonatal lupus (NL) is associated with the presence of anti-Ro and/or anti-La antibodies. It is characterized by skin lesions (skin rash in photosensitive rings on the cranium and periorbital area), hepatic lesions (hepatitis, cholestasis), blood disorders (anemia, thrombopenia, and leukopenia), and heart disorders (myocardial fibroelastosis, valve disease, electrophysiologic abnormalities, and heart block).

Hepatic, hematologic, and cutaneous manifestations resolve in 6-8 months. However, heart manifestations are irreversible because they are associated with permanent damage to myocardial tissue (22).

NL is associated with the antibodies themselves and not with the mother's underlying disease. It appears in patients with SLE, Sjögren syndrome, and other connec-

tive tissue diseases, as well as in asymptomatic women who are unaware of having rheumatic disease (7).

Congenital heart block (CHB) is a typical and the most feared cardiac disease in NL. It is uncommon, with an incidence of 1/15,000-20,000 live births, and ranges from first-degree CHB with prolongation of the PR interval to third-degree or complete CHB, which involves complete inability to transmit the sinoatrial node signal to the ventricles (23). This is the most severe case and is irreversible (24). Incomplete forms may be observed and may progress in infancy, thus requiring strict follow-up of affected children.

It appears between weeks 18 and 24 of gestation owing to passive transfer of antibodies across the placenta.

CHB is a major cause of fetal morbidity and mortality, with a mortality rate of 20% (70% in utero). The rate of preterm birth is high (39%), and 60% of children require a pacemaker during the first 10 years of life. Nevertheless, mortality at 10 years is 20%-35%, and 10% develop cardiomyopathy. Heart failure may lead to hydrops, with a perinatal mortality rate of 45%-50%.

Indicators of poor prognosis include diagnosis before week 20, ventricular frequency <50 bpm, left ventricle dysfunction, signs of endocardial fibroelastosis or myocarditis, and maternal diagnosis of SLE or Sjögren syndrome (25).

CHB affects approximately 2% of cases where the mother carries anti-La and/or anti-Ro antibodies. This percentage increases to 15%-20% if she has previously had a child affected by cutaneous NL. The antibody titer is directly proportional to the risk of heart disease, although other factors can confer risk, such as maternal age, parity, presence of viral infections, and hypothyroidism (not confirmed) (25).

As for the association with antibodies, CHB occurs in 2% of patients with anti-Ro (+) and 4% with anti-Ro and anti-La. A triple-positive result (Ro 52, Ro 60, La) is responsible for more than 50% of cases of CHB (25).

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS

Block is a consequence of fibrosis and calcification in the atrioventricular conduction fibers and in the atrial node.

Antibodies bind to fetal cardiomyocytes and cause damage directly by apoptosis or by inhibition of the calcium channels and expose the internal nuclear antigens, which are targeted by anti-Ro/anti-La antibodies, especially anti-Ro 52. On binding with the antibodies, these antigens activate the cellular and humoral inflammatory cascade, with proliferation of fibroblasts and subsequent scarring (23), thus replacing myocytes and conduction tissue by fibrosis that prevents transmission of the electrical signal (22). The damage can become permanent. The Ro and La antigens are only expressed on myocytes between weeks 18 and 24 of gestation; therefore, the maternal heart is not affected (24).

Damage is irreversible at 23 weeks, which is when most cases are diagnosed (24).

DIAGNOSIS

Diagnosis and follow-up during pregnancy should be by Doppler echocardiography and M mode to detect the dissociation between atrial frequency, which maintains a normal rhythm, and ventricular frequency, which takes the form of bradycardia. We measure the PR interval (start of the atrial contraction that corresponds to the P wave and start of the ventricular contraction that corresponds to the R wave). The normal value is 90-150 ms. A PR interval >150 ms with wall hyperechogenicity is considered an early marker. It is also important to evaluate heart function and rule out hydrops. This should be performed weekly from week 16-18 to week 26, since block often appears suddenly within a week of a normal echocardiography result and without previous progression of first-degree block.

TREATMENT

Management of these cases depends on strict fetal monitoring. The pregnancy is terminated in cases of fetal distress or heart failure according to limits of viability. In the absence of signs of severe heart failure and persistence of a fetal heart rate >50 L/s, management can be on a wait-and-see basis (24).

The drugs used for treatment and prevention of CHB are set out below.

- Fluorinated corticosteroids. These are not metabolized by the placenta and are transferred actively to the fetus. They are used as treatment and diminish the fetal inflammatory response. Dexamethasone and betamethasone can slow down the progression to CHB. First- and second-degree block can be reversed to sinus rhythm or first-degree block.

A prospective observational study in which patients with anti-Ro/La and first-degree CHB were treated with corticosteroids showed regression of PR prolongation (26).

Several recent studies call the efficacy of these drugs into question owing to the sudden progression to complete CHB with no previous increase in the PR interval and because many cases of first-degree CHB do not progress to complete block and can even regress spontaneously during the neonatal period (22).

However, these drugs are not useful in complete CHB, since this condition is irreversible, leaving a postnatal pacemaker as the only alternative. A retrospective study compared untreated fetuses with fetuses diagnosed with CHB and treated or not treated with

fluorinated corticosteroids started during the first week after diagnosis. The parameters evaluated were development of endocardial fibroelastosis, dilated cardiomyopathy and/or fetal hydrops, mortality, and need for a pacemaker. The results obtained showed that corticosteroids do not prevent implantation of a pacemaker (27). Some authors do in fact report improvement in cases of cardiomyopathy.

In conclusion, these agents are not useful for a diagnosis of complete CHB and are of questionable benefit in cases of CHB with no findings of poor prognosis owing to the low risk of progression to complete CHB.

As for prevention in positive cases and even in those with a previously affected child, fluorinated corticosteroids are not recommended as prophylaxis (28).

The adverse effects for mother and child include arterial hypertension, diabetes mellitus, intrauterine growth restriction, oligohydramnios, iatrogenic Cushing syndrome, and fetal development abnormalities (not demonstrated) (29).

- Beta agonists (terbutaline, salbutamol, ritodrine) induce fetal tachycardia. These agents are useful in cases where fetal heart rate was <55 L/m, as they increase heart rate and improve heart function by preventing decompensation due to low cardiac output and onset of hydrops. When these drugs are combined with dexamethasone, fetal heart rate increases, thus improving survival. Jaeggi et al (30) used dexamethasone and betamimetic drugs in 21 patients with complete CHB and observed that 95% were live born and 95% had survived at 1 year compared with 77% and 46% in the control group (30).

Their adverse effects include palpitations and headache in the mother.

- Intravenous immunoglobulin (IVIG) acts by blocking production of autoantibodies, increasing catabolism thereof, saturating placental receptors, and diminishing passage of antibodies to the fetus. They act locally in heart tissue by inhibiting signals to macrophages, thus diminishing the inflammatory response and, in turn, fibrosis. IVIG could prove useful as prophylaxis at high doses.

No studies have shown their efficacy at doses of 400 mg/kg. An observational, prospective, multicenter, controlled study whose objective was to evaluate the effect of IVIG for prevention of CHB included 24 pregnancies, 22 of which had previously involved CHB. The authors treated 15 cases with IVIG, 400 mg/kg every 3 weeks from week 12 to week 21. The control group comprised 9 pregnancies in 7 patients. Of the 15 cases treated, 3 developed complete CHB (20%) compared with 1 in the controls (11%). Of the cases of CHB, 3 patients decided to interrupt the pregnancy, 2 because of a fetal condition and the third because of a maternal condition (TPH). The authors concluded

that, at the doses and frequencies used in the study, IVIG was not effective for preventing CHB in high-risk patients. There is some doubt as to whether these agents would be effective at higher doses (1 g/kg) (31).

Another multicenter prospective study analyzed women with anti-Ro/La and children affected by CHB. The women were treated before week 12 with 20 mg/d of prednisone and received IVIG (400 mg/kg) every 3 weeks from week 12 to week 24 based on the effects of reduced antibody titers and, therefore, fetal inflammatory response. Twenty women completed treatment before the study was stopped, when 3 cases of CHB were diagnosed. These cases appeared with no previous increase in the PR interval or abnormalities on fetal Doppler. No significant changes in antibody titers were detected during therapy. There were no adverse effects. The authors concluded that IVIG is safe during pregnancy, although at the doses administered it does not prevent recurrence of CHB or reduce antibody titers (32).

Another study did in fact show IVIG to be efficacious if it is combined with corticosteroids in cases of endocardial fibroelastosis and cardiomyopathy (33).

- Plasmapheresis acts by extracting antibodies from maternal plasma. Several studies have concluded that it is not effective. It is used as prophylaxis in combination with other treatments.

Triple therapy comprising betamethasone/weekly plasmapheresis/IVIG every 15 days could prove effective. Two studies have been published. In the first, the authors analyze 2 cases of 2 fetuses with second-degree CHB. Treatment was started early (at diagnosis). Fetal heart rate improved quickly at the beginning of treatment, and sinus rhythm returned in both cases (33, 34). The second study brought together 6 cases of second-degree CHB. Treatment started at diagnosis with a triple regimen and was continued with IVIG after delivery until the antibodies had disappeared. Sinus rhythm returned in 3 cases of third-degree CHB, and the other 3 cases remained stable. Of these, only 1 required a pacemaker (35).

- Hydroxychloroquine is now being used as prophylaxis owing to its inhibiting effect on toll-like receptors, which, when activated by antibodies in heart cells cause inflammation and fibrosis. It has proven useful in high-risk patients by preventing recurrence of CHB in mothers with previously affected children. There is some doubt as to whether it can prove effective in low-risk patients.

Two retrospective studies have examined the usefulness of hydroxychloroquine in the prevention of CHB. The first was an international multicenter retrospective cohort study performed with a database from 3 countries (USA, France, and England). The study pop-

ulation comprised 257 anti-Ro/Lo-positive pregnant women who already had children affected with CHB. Of these, 40 were exposed to hydroxychloroquine from before week 10 and throughout their pregnancy; 217 were not exposed. After elimination of confounders (ethnicity, age at delivery, socioeconomic status, and concomitant prophylaxis with agents such as IVIG, plasmapheresis, and corticosteroids), the authors found 7.5% recurrence (3 of 40) in exposed cases compared with 21.2% (46 of 217) in nonexposed cases ($p=0.05$). Mortality in the exposed group was 0% compared with 21.7% in the nonexposed group. If we analyze the results, we see that recurrence is higher than that reported in the literature, although this is because the study included women with more than 1 child affected. After adjustment for confounders, the risk is reduced by 65%. The authors conclude by suggesting that administration of hydroxychloroquine in anti-Ro/La-positive women with other children affected by CHB can reduce recurrence of the condition in subsequent pregnancies (36).

The second was a case-control study, which suggested that in mothers with SLE and anti-Ro/anti-La, exposure to hydroxychloroquine during pregnancy decreased the risk of CHB. Cases and controls were similar with respect to demographic data and antibody titers. The multivariate analysis was adjusted for the year of birth, race/ethnicity of the mother, and treatment with fluorinated corticosteroids. Patients were collected from the registries of 3 databases: Research register for neonatal lupus (RRNL), PR interval and dexamethasone evaluation (PRIDE), and Predictors of pregnancy outcomes: Biomarkers in antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus (PROMISE). The study is limited by the fact that it only includes mothers with SLE, although it shows a reduction in risk of 70%. Children without CHB were more likely to be born after the year 2000, when more mothers used corticosteroids. When this confounder is removed, the reduction in risk resulting from hydroxychloroquine falls to 50%. While this was not significant, the OR continues to indicate a protective effect of hydroxychloroquine, consistent with previous results from nonadjusted subgroups (37).

Prospective studies are needed to confirm the role of hydroxychloroquine for prevention of CHB. The PROMISSE study recently carried out a prospective follow-up of a cohort of 389 patients with inactive SLE or SLE and low levels of activity at conception. The authors found a lower incidence of CHB than previously reported (2%, 1 of 154) and attribute this to the protective effect of hydroxychloroquine (38).

- The PATH study (Preventive Approach to Congenital Heart Block With Hydroxychloroquine) is currently under way. The hypothesis of this prospective

open-label study is that hydroxychloroquine can significantly reduce the rate of recurrence of CHB. The study population comprises mothers who already have children with CHB and no other treatment that would act as a confounder. The impact of this study will be substantial, because a positive result could affect follow-up for all anti-Ro/anti-La-positive women, even those who are asymptomatic. The study will be the first to evaluate whether hydroxychloroquine prevents the development of CHB after in vitro studies suggest that it reduces the inflammation induced by the passage of antibodies to the fetus.

The study is designed in 2 stages. The first evaluates 19 patients treated with hydroxychloroquine before pregnancy or who started the drug before they knew they were pregnant. There are expected to be fewer than 3 cases of CHB. If this is the case, the study will proceed to the second phase, which will include 54 patients. The drug will be considered effective if there are fewer than 6 cases of CHB. The secondary objective is ophthalmologic safety in children; the development of the retina will be studied at 5 years in exposed children and controls.

The protocol includes pregnant women with a history of CHB treated with hydroxychloroquine before week 10 of gestation. Serial fetal echocardiography is performed, as is evaluation of hydroxychloroquine levels and antibody titers in maternal and cord blood.

In February 2014, 32 pregnancies had been collected. Of these 23 were complete. No treatment acting as a confounder was identified in 19 of the 23 patients, and there was only 1 case of CHB. The study is now in its second phase.

If effectiveness can be proven, the authors will suggest a change in the follow-up of pregnancies, namely, screening all pregnant women for anti-Ro/anti-La so that they can receive hydroxychloroquine, since, in most cases the mothers are asymptomatic and therefore unaware that they carry these antibodies (39).

REFERENCES

- Danza A, Díaz L, Ruiz-Iratorza G. Hidroxicloroquina en el embarazo y la lactancia. *Rev Méd Urug* 2015;31(2):128-32.
- Ostensen M, Khamashta M, Lockshin M, Parke A, Brucato A, Carp H et al. Anti-inflammatory and immunosuppressive drugs and reproduction. *Arthritis Res Ther* 2006;8(3):209.
- Costedoat-Chalumeau N, Amoura Z, Duhaut P, Huong DLT, Sebough D, Wechsler B et al. Safety of hydroxychloroquine in pregnant patients with connective tissue diseases: A study of one hundred thirty-three cases compared with a control group. *Arthritis Rheum* 2003;48:3207-11.
- Flint J, Panchal S, Hurrell A, Van de Venne M, Gayed M, Scheiber K et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding. Part I: standard and biologic disease modifying anti-rheumatic drugs and corticosteroids. *Rheumatology* 2016. on line.
- Gutiérrez MJ, López F. El síndrome antifosfolípido obstétrico. *Experiencia. Patología en el embarazo*. 2014. Módulo 4:4-14.
- Ibáñez S, Iruteragoyena M, Gutiérrez MA. Nuevas estrategias en el tratamiento del síndrome antifosfolípido. *Rev Med Chile* 2003; 141:1041-8.
- Danza A, Ruiz-Iratorza G, Khamashta M. El embarazo en las enfermedades autoinmunes sistémicas: mitos, certezas y dudas. *Med Cli (Barc)* 2016. En prensa.
- Wijetilleka S, Scoble T, Khamashta M. Novel insights into pathogenesis, diagnosis and treatment of antiphospholipid syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24(5):473-81.
- Ors JA, Zúñiga A, Orera M. Actualización en el síndrome antifosfolípido. *Med Cli (Barc)* 2003;121(12):459-71.
- Pericleus C, Ioannou Y. New therapeutic for the antiphospholipid syndrome. *Expert Opin Ther Targets* 2010;14(2):1291-9.
- Ruiz-Iratorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta M. Antiphospholipid syndrome. *Lancet* 2010;376:1498-509.
- Askie LM, Duley D, Henderson-Smart DJ, Steward LA on behalf of the Paris Collaborative Group. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: A meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007;369:1791-8.
- Villar I, Ruiz-Iratorza G. Tratamiento del síndrome antifosfolípido en el embarazo. *Semin Fund Esp Reumatol* 2006;7:59-69.
- Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt B. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. *Blood* 2011;117:6948-51.
- Branch DW, Peaceman AM, Druzin M, Silver RK, El-Sayed Y, Silver RM et al. A multicenter, placebo-controlled pilot study of intravenous immune globulin treatment of antiphospholipid syndrome during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182(1 Pt 1):122-7.
- Triolo G, Ferrante A, Ciccio F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A et al. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. *Arthritis Rheum* 2003;48(3):728-31.
- Erkan D, Aguiar C, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on antiphospholipid syndrome treatment trends. *Autoimmunity Reviews* 2014;13:685-96.
- Ruiz-Iratorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruzá I, Brey R, Crowther M, Derksen R, Erkan D et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: Report of a task force at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. *Lupus* 2011;20:206-218.
- Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, Alijotas-Reig J, Ruffatti A, Levy P et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. *Autoimmunity Reviews* 2015;14:498-502.
- Sciascia S, Hunt BJ, Talavera-García E, Lliso G, Khamashta A, Cuadrado MJ. The impact of hydroxychloroquine treatment on pregnancy outcome in women with antiphospholipid antibodies. *Am J Obstet Gynecol* 2016;214:273-8.
- Cheriber K, Sciascia S, Breet K, Jacobsen S, Farquharson R, Middeldorp S et al. Proposed trial. Hypatia: A prospective randomised controlled trial of hydroxychloroquine versus placebo during pregnancy in women with antiphospholipid antibodies. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 2015;13(2):281.
- Rodríguez M, Moreno JA, Soto A, Bachtmann M, Márquez R, Eltit R. Miocarditis y bloqueo aurículo-ventricular fetal asociado a lupus eritematoso sistémico materno. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2012;77(5):388-92.
- DiMaio MA, Faix JD. Bloqueo aurículoventricular fetal. *Clinical Chemistry* 2014;60(9):1153-7.
- Quesada GE, Arias E, Bernardo R, Mayor JM; Centeno F, Vázquez F. Bloqueo cardíaco fetal debido a lupus materno. *Prog Obstet Ginecol* 2012;55(1):24-7.
- Brito-Zerón P, Izmirly PM, Ramos-Casals M, Buyon JP, Khamashta MA. The clinical spectrum of autoimmune congenital heart block. *Nat. Rev. Rheumatol* 2015. advance online publication.
- Mevorach D, Elchalal U, Azaria JTT. Prevention of complete heart block in children of mothers with anti-SSA/Ro and anti-SSB/La autoantibodies: Detection and treatment of first-degree atrioventricular block. *Curr Opin Rheumatol* 2009;21:478-82.
- Izmirly PM, Saxena A, Sahl SK, Shah U, Friedman DM, Kim MY, Buyon JP. Assessment of fluorinated steroids to avert progression and mor-

- tality in anti-SSA/Ro-associated cardiac injury limited to the fetal conduction system. *Ann Rheum Dis* 2016;75:1161-5.
28. Campos S, Aguiar MR, Pardo MI, Vázquez M, Cumbras JM. Bloqueo auriculo-ventricular completo fetal de causa inmune. *Prog Obstet Ginecol* 2010;53(1);30-3.
 29. Brucato A, Astori MG, Cimaz R, Villa P, Li Destri M, Chimini L. et al. Normal neuropsychological development in children with congenital complete heart block who may or may not be exposed to high-dose dexamethasone in utero. *Ann Rheum Dis* 2006;65(11):1422-26.
 30. Jaeggi ET, Hamilton RM, Silverman ED, Zamora SA; Hornberger LK. Outcome of children with fetal neonatal childhood diagnosis of isolated complete heart block. A single institution's experience. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:130-7.
 31. Pisoni C, Brucato A, Ruffatti A, Espinosa G, Cervera R, Belmonte-Serrano M et al. Failure of intravenous immunoglobulin to prevent congenital heart block: Findings of a multicenter, prospective, observational study. *Arthritis Rheuma* 2010;62:1147-52.
 32. Friedman D, Llanos C, Izmirly PM, Brock B, Byron J, Copel J et al. Evaluation of fetuses in a study of intravenous immunoglobulin as preventive therapy for congenital heart block. Results of a multicenter, prospective, open-label clinical trial. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1138-46.
 33. Trucco SM, Jaeggi E, Cuneo B, Moon-Grady AJ, Silverman E, Hornberger LK. Use of intravenous gamma globulin and corticosteroids in the treatment of maternal autoantibody-mediated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(6):715-23.
 34. Ruffatti A, Milanese O, Chiandetti L, Cerutti A, Gervasi MT, De Silvestro G et al. A combination therapy to treat second-degree anti-Ro/La-related congenital heart block. A strategy to avoid stable third-degree heart block? *Lupus* 2012;21:666-671.
 35. Ruffatti A, Marson P, Svaluto-Moreolo G, Marozio L, Tibaldi M, Favaro M et al. A combination therapy protocol of plasmapheresis, intravenous immunoglobulins and betamethasone to treat anti-Ro/La-related congenital atrioventricular block. A case series and review of literature. *Autoimmunity Reviews* 2013;12:768-73.
 36. Izmirly PM, Costedoat-Chalumueau N, Pisoni CN, Munther A, Khamashta M, Kim MY et al. Maternal use of hydroxychloroquine is associated with a reduced risk of recurrent anti-SSA/Ro-antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus. *Circulation* 2012; 126:76-82.
 37. Izmirly PM, Kim MY, Llanos C, Le PU, Guerra MM, Askanase AD et al. Evaluation of the risk of anti-SSA/Ro-SSB/La antibody-associated cardiac manifestations of neonatal lupus in fetuses of mothers with systemic lupus erythematosus exposed to hydroxychloroquine. *Ann Rheum Dis* 2010;69(10):1827-30.
 38. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, Laskin CA, Petri M, Lockshin MD, Sammaritano L et al. Predictors of pregnancy outcomes in patients with lupus. A cohort study. *Ann Intern Med* 2015;163:153-63.
 39. Buyon JP. Preventive approach to congenital heart block with hydroxychloroquine (PATH). *Clinical Trial* NCT 01379573. New York University of Medicine.



Guía de asistencia Práctica*

Control prenatal del embarazo normal

Título en inglés

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia

INTRODUCCIÓN

El embarazo es un estado fisiológico de la mujer que dejado a su evolución espontánea en la mayoría de los casos no supondrá problema de salud alguno tanto para la madre como para el feto, pero que precisa de un seguimiento adecuado, con el fin de controlar las posibles alteraciones que pudieran aparecer, con la intención de prevenirlas o diagnosticarlas precozmente. Durante la gestación pueden presentarse procesos que interfieren en su evolución y a su vez el embarazo puede influir en el curso de determinadas enfermedades.

La tasa de mortalidad materna es muy baja en España, debida en gran parte a la adecuada atención en el embarazo por parte de los especialistas en obstetricia, bien de forma aislada, bien trabajando en equipo con los profesionales de Atención Primaria. Nuestra Sociedad Científica debe velar por mantener esta elevada calidad asistencial, ya que la buena atención durante el embarazo y parto suponen un beneficio claro en la salud de madre e hijo a lo largo de la vida.

La atención sanitaria ofrecida a las mujeres embarazadas y a sus familiares ha cambiado a lo largo de los últimos años favoreciendo la no intervención sobre este proceso fisiológico, respetando la evolución natural del mismo. De este modo se ha de simplificar el conjunto de actuaciones

sobre la gestante, adecuando estas a la evidencia científica y a las necesidades y expectativas de cada mujer.

Es importante tener conocimiento de la situación real de cada mujer embarazada con el fin de detectar los posibles riesgos no solo obstétricos y clínicos, sino también psicosociales, involucrando a las mujeres y sus parejas en la toma de decisiones, una vez informadas de manera adecuada e individualizada.

La pareja debe conocer que cada embarazo tiene sus peculiaridades y que no podemos caer en la simplificación de la catalogación de los embarazos como de "alto riesgo" con un mejor control asistencial y de "bajo riesgo", con una atención menos eficiente. Los conocimientos científicos actuales y los distintos cribados de patologías en la gestación nos permitirán realizar una individualización del riesgo materno y/o fetal y, por tanto, una atención precisa para cada gestación, en función de la diversa disponibilidad asistencial en los centros de nuestro país, tanto públicos como privados.

Los objetivos específicos de cualquier protocolo de control del embarazo deben contemplar:

- El asesoramiento previo al embarazo de la pareja.
- La captación precoz de todas las gestantes.
- Ofrecer y asegurar la información sobre los cambios en las distintas etapas del embarazo, promoviendo los cuidados adecuados y explicando la realización de procedimientos, pruebas y exploraciones.

*Las Guías de Asistencia Práctica de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia pretenden contribuir al buen quehacer profesional de todos los ginecólogos, especialmente los más alejados de los grandes hospitales y clínicas universitarias. Presentan métodos y técnicas de atención clínica aceptadas y utilizadas por especialistas en cada tema. Estas guías no deben interpretarse de forma rígida ni excluyente, sino que deben servir de guía para la atención individualizada a las pacientes. No agotan todas las posibilidades ni pretenden sustituir a los protocolos ya existentes en departamentos y servicios hospitalarios. Esta Guía de Asistencia Práctica sustituye a la guía previa sobre [Diagnóstico y tratamiento de las infecciones vulvovaginales 2012](#).

- Mejorar la salud y calidad de vida de la mujer embarazada y del feto.
- Identificar los riesgos específicos de cada gestante, con el fin de prevenir en lo posible la patología.
- Detectar y tratar de forma precoz los trastornos acontecidos en el curso del embarazo.
- Cuidar al hijo desde su vida intrauterina hasta sus primeros días de vida.
- Disminuir la morbimortalidad materno-fetal.
- Favorecer la participación de las mujeres y sus parejas durante todo el proceso, considerando la multiculturalidad y discapacidad.

CONSULTA PRECONCEPCIONAL

La salud materno-fetal durante el embarazo depende en gran medida del propio estado de salud inicial con que la mujer y su pareja afrontan la gestación. En obstetricia, tanto la prevención secundaria, cuya misión es detectar la enfermedad cuando ya ha aparecido y detener su progresión aplicando medidas terapéuticas; como la prevención terciaria, con el objetivo de restaurar la salud tras la aparición de la enfermedad, se llevan a cabo con la consulta y el control prenatal.

La prevención primaria, cuyo objetivo es evitar la aparición de la enfermedad, es la que se realiza en la consulta preconcepcional y esta es la esencia de la medicina preventiva. Ninguna prevención es más completa, rentable y eficaz que la realizada por el obstetra encargado de la atención preconcepcional (1).

La consulta preconcepcional debe formar parte de la asistencia prenatal de todas las mujeres, independientemente de su estado de salud, y debe ser firmemente fomentada su implantación en nuestro entorno (2). En esta consulta se debe alentar a las parejas a considerar su responsabilidad de ser padres. Las opciones para poder mejorar la salud de la mujer y el resultado de su embarazo son menores en el momento de la primera consulta prenatal, por muy precoz que esta sea. La organogénesis como periodo de mayor vulnerabilidad para el embrión tiene lugar en las 10 primeras semanas después de la última menstruación y, por tanto, en numerosas ocasiones, antes de que la mujer conozca su gestación y tenga la oportunidad de acudir a un programa de asistencia prenatal, momento en que ya es tarde para asumir medidas preventivas en el embarazo.

La consulta previa al embarazo debe realizarse dentro del año que precede al comienzo del embarazo. Las acciones que se desarrollen en el periodo preconcepcional se pueden obviar en la primera consulta prenatal.

Los objetivos de esta consulta son variados:

- Conocer el estado de salud de la mujer previo a la gestación e iniciar acciones de educación sanitaria.

- Evaluar el riesgo reproductivo, realizando una anamnesis dirigida a la detección de enfermedades de tipo hereditario con el fin de remitir para asesoramiento genético al especialista adecuado.
- Informar sobre medidas de protección para la salud fetal, como la exposición a tóxicos (alcohol, tabaco y otras drogas ilegales), a fármacos y productos químicos o exploraciones radiológicas en período crítico.
- Iniciar medidas de prevención de los defectos del tubo neural (DTN).
- Establecer medidas de promoción de la salud y acciones emprendidas en función de los riesgos y enfermedades identificados.
- Promocionar estilos de vida saludable en la mujer y su pareja antes de la concepción.
- Valoración del ambiente en el hogar (detección precoz de violencia, economía, apoyo familiar y social).

CONSULTA PRENATAL

El control prenatal debe ser precoz, periódico, completo y de calidad, de amplia cobertura, siendo ofrecido a la mayor población posible y garantizando su fácil accesibilidad.

La asistencia al embarazo comienza en la visita de captación o primera visita. Esta primera consulta prenatal debe realizarse en el curso de las primeras 12 semanas de gestación, idealmente antes de la 10ª semana, lo cual posibilita una captación precoz de la gestante y una adecuada planificación de las acciones a realizar durante todo el periodo gestacional (3).

Primera visita o visita de captación de la embarazada

Normalmente se realiza en el primer trimestre precoz del embarazo, y en el caso de no haberse realizado una consulta preconcepcional, las funciones de esta se realizarían en la visita de captación del embarazo o primera visita.

I. Historia clínica

I.A. HISTORIA FAMILIAR Y ANAMNESIS

I.A.1. Historia familiar y anamnesis lo más detallada posible de la pareja y sus familiares, para identificar el riesgo de aparición o repetición de una alteración genética:

- Debe recoger: Edad de ambos progenitores, antecedentes de abortos espontáneos o mortinatos, antecedentes de esterilidad, técnicas de reproducción asistida, historia personal o familiar de enfermedades

genéticas, malformaciones congénitas o retraso mental, historia familiar de enfermedades psiquiátricas y abuso de sustancias.

- Tras la identificación de un posible riesgo de transmisión de una enfermedad genética, es indispensable su estudio y caracterización antes de la concepción, para proporcionar asesoramiento genético adecuado y valorar las distintas opciones reproductivas. Hay ciertas indicaciones para derivar a la consulta de genética médica del hospital de referencia, como la existencia de una enfermedad genética o cromosómica, anomalías congénitas y/o retraso mental, tanto en hijos previos como en la propia gestante, su pareja o familiares de estos.

I.A.2. Antecedentes médicos. Tanto la consulta preconcepcional (idealmente) o la primera visita del embarazo en una mujer con una patología médica debe evaluar los riesgos potenciales que la enfermedad tiene para la madre y el feto y los asociados con su tratamiento. Se trata de situar a la mujer en las mejores condiciones de salud antes de iniciar la gestación, y seleccionar el momento más adecuado para la concepción o informarle de los riesgos existentes en situaciones o patologías individualizadas desde el inicio de la gestación.

Las enfermedades crónicas que se pueden beneficiar de la consulta preconcepcional son numerosas, siendo necesaria una valoración específica para cada una, ya que:

- Algunas pueden agravarse por el embarazo (hipertensión pulmonar, trastornos tromboembólicos, insuficiencia renal grave...).
- Otras se asocian con un resultado perinatal adverso (diabetes mellitus no controlada, hipertensión arterial (HTA) crónica, fenilcetonuria (microcefalia y retraso mental), hipertiroidismo (tirotoxicosis fetal), enfermedades autoinmunes, epilepsia, enfermedad psiquiátrica...).

I.A.3. Antecedentes reproductivos:

- Antecedentes obstétricos, indagando acerca de la evolución de embarazos previos y los resultados de los mismos. Son especialmente importantes los antecedentes de un mal resultado reproductivo (abortos espontáneos, muertes perinatales, nacidos con defectos congénitos, nacidos con lesión residual).
- Conducta sexual: uso de contraceptivos, prácticas sexuales (contacto con parejas de riesgo), antecedente de enfermedades de transmisión sexual.
- Antecedentes ginecológicos: alteraciones del ciclo menstrual, patología ginecológica orgánica, cirugías previas, historial de esterilidad o infertilidad.

I.A.4. Otros antecedentes:

- Antecedentes psicosociales. Si disponemos de los medios adecuados, realizar una breve valoración psicosocial, haciendo hincapié en los factores psíquicos, medioambientales, la historia social, los hábitos y el estilo de vida de la mujer, para poder identificar

comportamientos y exposiciones a factores de riesgo que puedan condicionar un resultado desfavorable de la gestación, como el consumo de tabaco, alcohol, drogas ilegales, la actividad laboral (exposición a tóxicos ambientales en el hogar y el trabajo, exposición a teratógenos o estrés profesional). Interesarnos por el ejercicio físico que realiza, la nutrición y dietas. Por último, y no menos importante, debemos hacer una valoración del ambiente en el hogar (violencia de género, economía, apoyo familiar y social).

- Antecedentes de viajes o estancias en el extranjero.

II. Exploración física

La exploración física está destinada a identificar los signos de enfermedad sistémica o ginecológica, y, en función de las condiciones de cada centro, debe incluir la medida del peso y talla maternos con el fin de establecer el índice de masa corporal (IMC), una toma de tensión arterial y una exploración genital y mamaria (en determinadas circunstancias, si fuera necesario).

III. Pruebas complementarias

Su selección debe ser individual en función de los hallazgos obtenidos en la historia clínica, en la exploración física, así como de la prevalencia de determinadas enfermedades en la población:

III.A. Recomendadas en todas las mujeres:

- Hemograma. Hormona tiroestimulante (TSH). Grupo y Rh. Cribado de anticuerpos irregulares o test de coombs indirecto.
- Glucemia. Serología (rubeola, sífilis, HBsAg, VIH). Orina: anormales y sedimento.
- Citología triple toma (si no la tiene realizada según protocolo local de cribado del cáncer de cérvix).

III.B. Recomendadas en algunas las mujeres (en función de su situación de riesgo):

- Enfermedad de Chagas a las mujeres con deseo de gestación procedentes de países latinoamericanos con endemia (ver en anexos).
- *Screening* de enfermedades de transmisión sexual en población de riesgo.

IV. Consejo nutricional

Se desarrollará más adelante, en los anexos.

- Suplementación periconcepcional con folatos.
- Suplementación con yodo.
- Favorecer el abandono del tabaco, alcohol y otras drogas ilegales.
- Disminución del consumo de cafeína y otros excitantes.

V. Actividad física y laboral (prevención de riesgos laborales)

- Actividad laboral moderada y adecuada al embarazo, individualizando cada caso en función de las circunstancias de la mujer.
- Algunas condiciones de trabajo se han asociado a malos resultados obstétricos (nacidos pretérmino, bajo peso al nacimiento): trabajo de más de 36 horas por semana o 10 horas por día. Bipedestación prolongada (más de 6 horas por turno). Ruido excesivo. Carga física de peso. Estrés psicológico y/o físico. Ambiente frío. La exposición ocupacional a agentes tóxicos, anestésicos, disolventes y pesticidas puede incrementar el riesgo de abortos, malformaciones y otros efectos adversos.

Como guía de referencia se incluye el documento "Acciones informativas y promotoras de la salud" (Anexo 1).

VI. Asesoramiento medioambiental

Regular la exposición a teratógenos farmacológicos, físicos y ambientales.

VII. Garantizar apoyo social

En caso de detectar situaciones de violencia doméstica, poner en marcha los mecanismos de apoyo y protección adecuados. Los trabajadores sociales de cada institución pueden colaborar con el especialista en los casos de riesgo de exclusión social detectados.

VIII. Vacunaciones

Se desarrollará más adelante.

Valoración del riesgo durante el embarazo

Un factor de riesgo perinatal es una característica o circunstancia social, médica, obstétrica o de otra índole que incidiendo sobre la gestación, se asocia a una morbilidad y mortalidad perinatal y materna superior a la de la población general. Por tanto, el principal objetivo de la valoración del riesgo perinatal en la primera y sucesivas consultas prenatales es promover y fomentar la salud de la mujer y su descendencia, emprender acciones preventivas concretas en función de los riesgos identificados con el fin de disminuir esa morbimortalidad aumentada. Aunque existe una buena relación entre la existencia de factores de riesgo durante la gestación y el desarrollo de complicaciones, pueden ocurrir problemas en las embarazadas

sin factores de riesgo. Bajo riesgo no significa ausencia de riesgo (3), ni alto riesgo significa que aparezca la patología y es imprescindible advertir que, a pesar de un estricto y planificado control prenatal, no puede garantizarse un hijo perfecto.

Tampoco se debe estigmatizar a las gestantes que tienen un factor de riesgo concreto. Hay distintas aproximaciones al control del embarazo en función de los distintos protocolos autonómicos o locales y de los medios disponibles. Para algunos centros es más operativo establecer diferentes escalones de riesgo (Bajo Moderado Alto) con el fin de establecer los distintos circuitos de control del embarazo. Otros centros no establecen esta diferenciación asistencial, sino que individualizan la asistencia de la gestante en función de factores de riesgo objetivables, especialmente en el primer trimestre.

Establecer listados rígidos de factores de riesgo puede hacer que un porcentaje elevado de la población entre en un grupo de gestantes de "alto riesgo" sin serlo realmente y, por otra parte, nunca sería lo suficientemente exhaustivo. Así, es recomendable que cada centro u organización establezca unos criterios consensuados de niveles de riesgo y planificar el control de embarazo en función de estos y de los recursos asistenciales disponibles.

Cribado serológico durante el embarazo

De forma similar al resto de cribados del embarazo, las infecciones deben cribarse de forma individualizada a cada paciente en función de sus antecedentes o de sus factores de riesgo actuales.

- Cribado universal: se realizará a todas las gestantes sean cuales sean sus antecedentes o factores de riesgo:
 - Rubeola: valorar el estado de inmunidad en la primera consulta de todas las mujeres. Recomendar la vacunación posparto en los casos de ausencia de inmunidad.
 - Hepatitis B: valorar la posibilidad del antígeno Australia (HBsAg) en la primera consulta de todas las mujeres. En caso de positividad del mismo deberá aplicarse el protocolo "Hepatopatías y embarazo". Si pertenece a un grupo de riesgo, deberá repetirse durante el embarazo, al menos una vez más en el tercer trimestre.
 - Sífilis: valorar el estado de inmunidad en la primera consulta de todas las mujeres. Si pertenece a un grupo de riesgo, deberá repetirse durante el embarazo, al menos una vez más en el tercer trimestre.
 - VIH: valorar el estado de inmunidad en la primera consulta de todas las mujeres y repetir en la analítica del tercer trimestre. Si la mujer pertenece a un grupo de riesgo repetir también en el segundo trimestre. En caso de positividad del mismo deberá aplicarse el protocolo "Infección por VIH y gestación".

- Cribado a grupos de riesgo:
 - Enfermedad de Chagas (*Trypanosoma cruzi*): valorar el estado de inmunidad en la primera analítica de embarazo a:
 - mujeres de origen latinoamericano (excepto islas del Caribe).
 - mujeres cuya madre sea de origen latinoamericano (excepto islas del Caribe).
 - mujeres que hayan vivido más de un mes en países latinoamericanos (excepto islas del Caribe).
 - Virus Zika: valorar el estado de inmunidad en la primera analítica del embarazo a:
 - mujeres que provienen de un área endémica activa de virus Zika (durante el embarazo o dos meses previos).
 - mujeres que han viajado a un área endémica activa de virus Zika (durante el embarazo o dos meses previos).
 - mujeres que hayan mantenido relaciones sexuales desprotegidas con una pareja procedente o que haya viajado a área endémica activa de Zika en los últimos 6 meses.

Para conocer las áreas endémicas de Zika, visitar el enlace: http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/zika_virus_infection/zika-outbreak/pages/zika-countries-with-transmission.aspx En caso de positividad consultar el protocolo "Procedimiento de manejo de la infección por virus Zika durante el embarazo y en el recién nacido".
- No es necesario realizar cribado sistemático de:
 - Toxoplasmosis: el cribado prenatal de la toxoplasmosis no cumple los criterios necesarios para considerarlo eficaz. A todas las gestantes se deben recomendar medidas preventivas (ver Anexo 2).
 - Citomegalovirus: el cribado prenatal del citomegalovirus no cumple los criterios necesarios para considerarlo eficaz. A todas las gestantes, principalmente si tienen contacto con niños menores de dos años, se deben recomendar medidas preventivas (ver Anexo 3).
 - Hepatitis C: el cribado prenatal de la hepatitis C no cumple los criterios necesarios para considerarlo eficaz, sin embargo, sí debe realizarse en la vista preconcepcional, dado que el tratamiento de la infección por el virus de la hepatitis C es altamente eficaz fuera del embarazo y puede por tanto disminuir el riesgo de transmisión perinatal del mismo.

CONSULTAS PRENATALES SUCESIVAS

Con el fin de controlar clínicamente la evolución del embarazo, en cada nueva consulta prenatal se debe:

- Obtener información sobre la evolución del embarazo desde la consulta previa.
- Realizar las exploraciones y pruebas complementarias recomendadas para el adecuado control prenatal (Tabla I) e informar a la gestante de sus resultados.
- Actualizar la clasificación del riesgo perinatal.
- Mantener, actualizar y en su caso incrementar las acciones informativas y promotoras de la salud de acuerdo con la situación específica de cada gestante.

El grado de recomendación sobre las pruebas de laboratorio y las pruebas complementarias a realizar durante la asistencia a un embarazo normal se presenta en la tabla II.

La frecuencia de las consultas prenatales sucesivas está determinada por las necesidades individuales de cada mujer y la previsión de posibles factores de riesgo asociados, siendo aconsejable un cierto grado de flexibilidad. La mujer que presenta complicaciones médicas u obstétricas del embarazo requiere una vigilancia más estricta. En esta situación, el intervalo entre las consultas estará determinado por la naturaleza y gravedad del problema.

Existe un acuerdo generalizado en que la realización entre 7 y 10 consultas prenatales durante el embarazo normal se acompaña de mejores resultados perinatales. El número ideal de consultas es difícil de establecer, pero suele aceptarse que con menos de 5-6 visitas es difícil considerar que un embarazo esté bien controlado (10).

Al término del embarazo, la recomendación general es ofrecer a la gestante con un curso gestacional normal la finalización electiva de su embarazo en la semana 41ª (11,12).

 - Puede ofrecerse a la mujer a término la opción de un despegamiento de membranas amnióticas mediante tacto vaginal, aportándole la información adecuada sobre los riesgos y beneficios del procedimiento (NE=Ib-A) (13).
 - Debe ofertarse a la gestante la inducción del parto entre la 41ª-42ª 41+0 y la 41+6 semanas e informarle de la relación riesgo-beneficio que puede obtenerse con respecto a la mortalidad perinatal y a la posibilidad de realización de una cesárea (NE=Ib-A)(13).
 - A partir de las 41+0 hasta la finalización de la gestación es recomendable que el control prenatal de la gestación normal esté basado en la realización de un test basal y estimación del volumen del líquido amniótico (perfil biofísico modificado) 1-2 veces por semana (NE=Ib-A) (13-15).

UTILIZACIÓN DE LA EXPLORACIÓN ECOGRÁFICA

Prácticamente existe unanimidad en la recomendación de que durante un embarazo de curso normal se realicen tres exploraciones ecográficas (Tabla III). La mujer debe recibir información sobre la modalidad y objetivos de la exploración ecográfica que se realiza en cada momento del embarazo.

Tabla I.
Acciones a realizar durante la asistencia prenatal a un embarazo normal

Acción	1º trimestre o 1ª consulta	2º trimestre	3º trimestre
Historia clínica	Sí	Sí	Sí
Exploración física	Sí	Sí	Sí
Citología	si no realizada en dos años previos	-	-
Peso y tensión arterial	Sí	Sí	Sí
Altura uterina	-	Sí	Sí
Movimientos fetales	-	Sí	Sí
Maniobras de Leopold	-	Sí	Sí
Analítica	Hemograma, glucemia, TSH, Grupo ABO, Rh, Coombs (Anticuerpos irregulares), serologías.	Hemograma, Coombs (Anticuerpos irregulares).	Hemograma, coagulación. Serologías.
Orina	Cultivo y proteinuria	Proteinuria	Proteinuria
Cribado <i>S. Agalactie</i>	-	-	Sí
Cribado diabetes	si factores de riesgo	Sí	si factores de riesgo
Ecografía	11+0-13+6 semana	18+0-21+6 semana	34+0-36+6 semana
Información	Sí	Sí	Sí

Tabla II.
Grado de recomendación de diferentes pruebas complementarias a realizar durante el embarazo

Pruebas complementarias	Grado de Recomendación
Cribado de cáncer de cérvix (Ver Oncoguía "Prevención del cáncer de cuello de útero (2014)").	A
Hemograma (hemoglobina y hematocrito)	A
Analítica básica de orina (proteinuria)-Urocultivo	
Grupo ABO y Rh / Test Coombs Indirecto	C/A
Si la mujer es Rh negativa y el test de Coombs es negativo, debe repetirse en la 28ª semana de gestación (NE=IV) [C].	
Si el test de Coombs sigue siendo negativo, debe administrarse inmunoprofilaxis anti-D. (NE=Ib) [A] (4-5)	A
Glucemia-cribado de diabetes gestacional	
Realizar el test de O'Sullivan a todas las gestantes entre la 24ª-28ª semana. En el primer y tercer trimestres solo lo si existen factores de riesgo. En el tercer trimestre en las que no hayan sido estudiadas previamente (6).	A
Cribado de sífilis-hepatitis B (Si pertenece a un grupo de riesgo, deberá repetirse durante el embarazo, al menos una vez más en el tercer trimestre).	
Cribado de VIH	
Ofrecer a todas las gestantes en la 1ª consulta prenatal (NE=Ib). Repetir en el III trimestre a todas las gestantes para identificar seroconversión (NE=Ib).	A
Cribado de cromosopatías	A
Exploración ecográfica (18ª-22ª semana) (7-8).	A
Cribado de rubéola	
Valorar el estado de inmunidad en la primera consulta en todas las mujeres y en los posteriores embarazos si no se conoce con certeza que es inmune. Recomendar la vacunación posparto en las mujeres no inmunes (4).	B
Cribado de toxoplasmosis	C
El cribado prenatal de la toxoplasmosis no cumple los criterios necesarios para considerarlo eficaz (1,9).	

Tabla III.
Exploración ecográfica durante la gestación normal

	Edad gestacional	Modalidad
Primera ecografía	11+0 a 13+6	Exploración ecográfica del I trimestre de la gestación
Segunda ecografía	18+0 a 21+6	Exploración ecográfica del II trimestre de la gestación
Tercera ecografía	34+0 a 36+6	Exploración ecográfica del III trimestre de la gestación

El procedimiento, la sistemática de realización, los objetivos (Tabla IV) y el contenido de las exploraciones ecográficas que se recomienda realizar a lo largo de la gestación normal, se deben ajustar a las recomendaciones contenidas en los diferentes guías de asistencia práctica de la SEGO (16,17).

Existe cierta controversia sobre la utilidad de la ecografía sistemática en el tercer trimestre de la gestación en población de bajo riesgo. Algunas sociedades científicas no recomiendan realizar esta ecografía a toda la población, basándose en los resultados de un metaanálisis publicado por la Cochrane (18) en los que no se encontraron beneficios sobre el resultado perinatal. Sin embargo, la realización de una ecografía sistemática en el tercer trimestre de la gestación en población de bajo riesgo, sí que parece mejorar el resultado perinatal en ensayos clínicos publicados recientemente (POP) (ROUTE), siendo entre las 34+0 y las 36+6 semanas el momento con mayor rendimiento diagnóstico (ROUTE) (19,20).

CRIBADO DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS

El objetivo es identificar a las gestaciones con alto riesgo de anomalías congénitas fetales y utilizar, si son aceptados por la mujer, los procedimientos de diagnóstico prenatal más adecuados para cada condición. Los defectos congénitos susceptibles de cribado prenatal son las anomalías estructurales

Dado que en la mayoría de las anomalías estructurales no es posible realizar una identificación de la población de riesgo a partir de indicadores clínicos, el cribado de las anomalías estructurales fetales se debe basar en la exploración ecográfica básica del primer trimestre de la gestación y en la ecografía de diagnóstico prenatal realizada alrededor de la 20 semana de gestación.

Cromosomopatías

El diagnóstico de las cromosomopatías fetales exige el estudio citogenético de células fetales. La estrategia de cribado de cromosomopatías intenta seleccionar a las mujeres con un nivel de riesgo que justifique la utilización de procedimientos diagnósticos invasivos para obtener

material celular y realizar el estudio del cariotipo fetal. Por otra parte, existen hoy nuevas evidencias de que el riesgo asociado a las técnicas invasivas es mucho menor que el que se estimó en los años ochenta y es aproximadamente de 1 en 500-1.000 procedimientos (21).

Hoy en día se hace necesario poner en marcha programas de cribado de la población gestante que permitan detectar de manera específica los embarazos de riesgo elevado de alteración cromosómica. De esta forma sería posible ofertarlo de forma general a todas las embarazadas, tanto de alto como de bajo riesgo epidemiológico o clínico.

La evidencia científica actual destaca la necesidad de combinar los datos clínicos de la gestante con las técnicas ecográficas y bioquímicas para conseguir los mejores resultados. Este es el motivo por el que se recomienda utilizar los métodos de cribado que calculan el riesgo de cromosomopatía, no solo teniendo en cuenta la edad de la gestante, sino las características fenotípicas ecográficas del feto y los marcadores bioquímicos en sangre materna. Estos programas de cribado permiten el cálculo del riesgo específico para cada gestante tanto en función de las características maternas como de las características fetales (22,23). Así es posible identificar a las gestaciones con alto o bajo riesgo de presentar una cromosomopatía y en los casos de alto riesgo valorar el acceso a las técnicas invasivas de diagnóstico prenatal más adecuadas e indicadas para cada situación.

En los últimos años se ha incorporado como mejor método de cribado de forma indiscutible el análisis del ADN fetal libre circulante (ADN-lc) en el plasma materno para el cribado de las trisomías fetales, aumentando la tasa de detección de trisomía 21 (T 21) a más del 99% y disminuyendo la de falsos positivos a menos del 0,1%. Este método también analiza los cromosomas 18 y 13 y tiene el potencial de llegar a cubrir todo el genoma. A la hora de ofertar el test de ADN-lc no debemos olvidar que se trata de un método de cribado cuyos resultados positivos requieren confirmación mediante técnica invasiva y los negativos no excluyen la condición al 100%. Por otro lado, ante la presencia de una ranslucencia nual (TN) > p99 (3,5 mm) o malformaciones ecográficas, sigue siendo de elección la realización de una técnica invasiva para diagnóstico genético. Por lo tanto, en el cribado de primer trimestre, continúa siendo imprescindible la realización de una ecografía entre las semanas 11+0 y 13+6 de embarazo.

Tabla IV.
Objetivos de la exploración ecográfica

Edad Gestacional	Ecografía del primer trimestre: 11+0-13+6 semanas (ver Guía de Asistencia Práctica (GAP) "Exploración ecográfica del primer trimestre" (16))
Objetivos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Identificar el número de embriones. 2. En el caso de gestación múltiple, diagnóstico de cigosidad. 3. Identificación del latido cardíaco embrionario. 4. Estimación de la edad de gestación según la longitud céfalo nalgas (LCN). 5. Detección y medida de la translucencia nugal (marcador de cromosomopatía fetal). 6. Observación de la morfología embrionaria. 7. Identificar la existencia de patología uterina y de los anejos.
Edad Gestacional	Ecografía del segundo trimestre: 18+0-21+6 semanas (ver GAP "Exploración ecográfica del segundo trimestre" (17))
Objetivos	Diagnóstico de anomalías estructurales y marcadores de cromosomopatías. Si no se ha realizado la ecografía de nivel básico del primer trimestre, incluye sus objetivos.
Edad Gestacional	Ecografía del tercer trimestre: 34+0-36+6 semanas
Objetivos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Identificar la vitalidad y la estática fetal. 2. Estimar el crecimiento fetal. 3. Diagnóstico de anomalías de la localización placentaria (placenta previa). 4. Diagnosticar anomalías del volumen del líquido amniótico. 5. En casos indicados, estudios de flujos feto-placentarios con Doppler.

El análisis del ADN-Ic en plasma materno constituye el mejor método de cribado para T21. Sin embargo, el coste de esta prueba hace que cualquier estrategia basada en él como primera línea, suponga una derivación de recursos sanitarios difícilmente justificable, especialmente en sectores poblacionales con un riesgo *a priori* bajo. Existen diversas publicaciones en las que el cribado con ADN-Ic, en el marco de un cribado contingente, son costoefectivos (eficientes) en comparación con la estrategia actual de cribado combinado con técnica invasiva en riesgos \geq de 1 en 250.

Teniendo en cuenta la evidencia científica actual, las necesidades sociales, la situación económica del país, el grupo de expertos de la Sección de Ecografía y de la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO han elaborado una estrategia consensuada de implementación del ADN-Ic basada en el actual modelo de cribado combinado con el punto de corte en un índice de riesgo (IR) de 1/250. Ajuntamos un resumen de dicha estrategia de cribado (24-26):

ESTRATEGIA DE CRIBADO CONTINGENTE CON IMPLEMENTACIÓN DEL TEST DE ADN-Ic. (incluidos gemelares con las limitaciones especificadas en esta GAP)

Aplicar a toda la población diana (gestaciones únicas y gemelares) un cribado combinado de primer trimestre.

1. Índice de riesgo (IR) \geq 1 en 50, malformación ecográfica o TN \geq 3.5 Realización de TI (biopsia corial de elección). Realizar QFPCR para T 21, 18 y 13. En caso de T 21 o 13, realizar cariotipo posterior. En caso de normalidad de QF-PCR con presencia de malformación ecográfica o TN \geq 3,5 mm realizar estudio genético mediante técnica de array.

2. Índice de riesgo 1 en 50-1 en 250 sin anomalía ecográfica asociada. Realizar un segundo test de cribado mediante ADN-Ic. Si positivo: realizar técnica invasiva con las mismas recomendaciones que en el grupo anterior. Si negativo: finalizar estrategia de cribado.

3. Índice de riesgo $<$ 1 en 250. Informar del resultado y finalizar estrategia de cribado.

En relación con el diagnóstico de las cromosopatías y en general, con respecto al resto de los defectos congénitos, hay que ser conscientes de que para poder aplicar cualquier tipo o modalidad de cribado, es necesario que la gestante acuda a control prenatal en los momentos gestacionales adecuados (Tabla V). Cuando una embarazada acude a iniciar su control a la semana 15, ya no podemos ofertarle el cribado bioquímico y ecográfico del primer trimestre, pero sí podemos realizarle una ecografía y el cribado bioquímico del segundo trimestre, o el estudio de ADN-Ic en caso de disponer de esas técnicas.

Cuando acude en las semanas 19-20, ya no podemos realizar los cribados bioquímicos, pero una minuciosa exploración ecográfica morfológica puede ser de gran ayuda en el diagnóstico de los defectos congénitos (8).

Enfermedades monogénicas hereditarias

En este caso, los antecedentes (árbol genealógico) de la pareja permiten establecer un grupo de riesgo. El estudio del caso índice y la identificación de portadores con méto-

dos de genética molecular disponibles, antes del inicio de la gestación, permiten establecer las indicaciones de las pruebas diagnósticas de la enfermedad.

CRIBADO DE DIABETES GESTACIONAL

Se utiliza el test de O'Sullivan basado en la determinación de la glucemia en plasma venoso, 60 minutos después de la ingesta de 50 g de glucosa, en cualquier momento del día e independientemente de que exista o no toma previa de alimentos (3,6). La prueba se realizará:

Durante el primer trimestre del embarazo cuando exista uno de los siguientes factores de riesgo:

- Edad \geq 35 años.
- Obesidad (índice de masa corporal \geq 30).
- Intolerancia glucídica o diabetes gestacional previas.
- Antecedente de diabetes en familiares de primer grado.
- Antecedente de hijo nacido con macrosomía.

Durante el segundo trimestre del embarazo (24-28 semanas) a todas las gestantes no diagnosticadas previamente, presenten o no factores de riesgo. (Grado de Recomendación A).

Tabla V.
Estrategias de cribado de cromosopatías (24).

MÉTODO DE CRIBADO	TD (%)	TFP (%)
EM	30	5
Primer trimestre		
EM + TN fetal	75-80	5
EM + β -hCG + PAPP-A séricas	60-70	5
EM + TN fetal + β -hCG + PAPP-A séricas	85-95	5
Cribado combinado + hueso nasal o flujo tricúspideo o flujo en el ductus venoso	93-96	5
Segundo trimestre		
EM + AFP + hCG séricas (test doble)	55-60	5
EM + AFP + β -hCG séricas (test doble)	60-65	5
EM + AFP + hCG + uE3 séricas (test triple)	60-65	5
EM + AFP + β -hCG + uE3 séricas (test triple)	65-70	5
EM + AFP + hCG + uE3 + inhibina A séricas (test cuádruple)	65-70	5
EM + TN fetal + PAPP-A séricas (11-13 semanas) + test cuádruple	90-94	5
Primer, segundo o tercer trimestre		
Análisis de ADN-Ic en sangre materna	> 99	< 0,1

Tabla 5. Rendimiento de los diferentes métodos de cribado. TD, tasa de detección; TFP, tasa de falsos positivos; EM, edad materna; TN, translucencia nucal; β -hCG, fracción β libre de la gonadotropina coriónica humana; PAPP-A proteína plasmática placentaria A; AFP, alfa fetoproteína; uE3, estriol no conjugado; ADN-Ic, ADN libre celular.

Durante el tercer trimestre del embarazo en aquellas gestantes en que no se ha realizado previamente. Cuando se establece el diagnóstico de macrosomía fetal o polihidramnios, se obviará la prueba de cribado y se realizará una prueba de sobrecarga oral de glucosa (3,6).

Ante una prueba de O'Sullivan positiva (≥ 140 mg/dl 7,8 mmol/L) se realizará la confirmación diagnóstica con la prueba de sobrecarga oral con 100 g de glucosa.

MÉTODOS DE EVALUACIÓN DEL ESTADO FETAL DURANTE EL EMBARAZO

En las gestaciones de bajo riesgo no hay evidencia científica que justifique la necesidad de utilizar estudios del bienestar fetal anteparto antes de la 40ª semana (27).

Los métodos de evaluación del estado fetal durante el embarazo solo lo están indicados en la gestante con complicaciones médicas u obstétricas y en las que, por tanto, existe el riesgo de afectación del estado del feto. Actualmente puede considerarse indicada su utilización individualizando las indicaciones para cada gestante y será la propia patología la que señale el tipo de control a seguir, la edad de la gestación en que se comience a utilizar y su periodicidad (27) (nivel de evidencia (NE)=IV-C).

INMUNIZACIÓN DURANTE EL EMBARAZO

En todas las mujeres en edad reproductiva debería ser evaluado el cumplimiento de su calendario vacunal histórico previo al inicio de la gestación, idealmente en la consulta preconcepcional (28) (NE=IV-C).

Las vacunas con virus vivos o atenuados están en general contraindicadas y no deben ser administradas durante la gestación (NE=III-B): sarampión, rubeola, parotiditis, varicela, poliomielitis (vacuna tipo Sabin). Tras la vacunación de una mujer con virus vivos o atenuados, debe transcurrir un periodo mínimo de 4 semanas antes de iniciar su embarazo (NE=IV-C). La vacunación accidental durante el embarazo no justifica la interrupción del mismo. Debe recomendarse la vacunación de rubeola en el posparto a las mujeres no inmunes.

Las vacunas con virus inactivos, las vacunas bacterianas y los toxoides pueden ser utilizadas con seguridad durante la gestación y la lactancia: difteria, tétanos, cólera, meningococo, neumococo, hepatitis A, hepatitis B, rabia, poliomielitis (vacuna tipo Salk) (NE=IIa-B).

La vacunación frente a influenza y gripe H1N1 debe ser ofertada a todas las gestantes durante los periodos estacionales susceptibles de contagio (NE=IIa-B). La OMS, de acuerdo al informe del Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), recomienda la administración de la vacuna antigripal estacional inactivada en todas las etapas del embarazo debido al alto riesgo para la madre (y por

tanto para el feto) de la propia enfermedad y al posible riesgo, aunque pequeño, que suponen (según la información disponible) las vacunas antigripales inactivadas para ambos (29).

La vacunación frente a la tosferina: la vacunación de la mujer embarazada es la mejor estrategia para proteger al bebé en los primeros meses de vida, cuando es más vulnerable. La vacunación materna durante el embarazo pretende impedir que la mujer adquiera la tosferina y contagie al neonato, lo que es una forma de estrategia del nido y que se transfieran anticuerpos al feto vía transplacentaria que protejan al feto hasta que inicie la primovacunación a los 2 meses de vida. Se recomienda vacunar con dTpa a todas las mujeres embarazadas entre las 27 y las 36 semanas de embarazo (aunque se puede administrar en cualquier momento del embarazo). Debe ser revacunada en cada nuevo embarazo, ya que el nivel de anticuerpos disminuye rápidamente (30).

La vacuna frente a influenza y frente a la tosferina pueden administrarse en el mismo momento. En los casos en que se requiera la administración de inmunoglobulina Anti-D como profilaxis de la isoimmunización durante el tercer trimestre de embarazo, también puede administrarse conjuntamente con la vacuna de la tosferina.

NUTRICIÓN DURANTE EL EMBARAZO

La dieta de la embarazada debe contener un aporte energético adecuado para asegurar su propia salud y la de su feto, ya que desde el punto de vista nutritivo la dependencia del feto del organismo materno es total. Todos los nutrientes que recibe el feto le son transferidos desde la madre a través de la placenta. Las mujeres sanas con una alimentación normal antes del embarazo suelen afrontar la gestación con reservas energéticas suficientes para lograr un crecimiento y desarrollo fetal normal.

La valoración del estado nutricional de la mujer al comienzo del embarazo mediante el cálculo del índice de masa corporal (IMC: cociente entre el peso en kilogramos y la talla en metros elevada al cuadrado: kg/m^2), es una recomendación útil y en muchos casos imprescindible para planificar correctamente tanto la ganancia óptima de peso, como la alimentación y suplementación de nutrientes que va a requerir durante el periodo gestacional. El IMC permite definir el estado nutricional de un individuo como delgadez (IMC $< 18,5$ kg/m^2), normopeso (IMC: 18,5-24,9 kg/m^2), sobrepeso (IMC $\geq 25,0$ kg/m^2) y obesidad (IMC ≥ 30 kg/m^2) (31).

La gestante sana no debe restringir la ingesta de energía para minimizar la acumulación de grasa, a menos que sea obesa o que aumente excesivamente de peso. Para una mujer bien nutrida la ganancia de peso normal al final del embarazo oscila aproximadamente entre 11 y 16 kg. La ganancia de peso durante la gestación tiende a ser menor cuanto mayor es el IMC previo. La ganancia de

peso depende del IMC previo al embarazo y de si es una gestación única o gemelar.

En las gestaciones únicas las recomendaciones de ganancia de peso según el IMC son:

- Con un peso normal (IMC: 18,5 y 24,9 kg/m²): entre 11,5 y 16 kg de peso.
- Con un sobrepeso (IMC: 25 y 29,9 kg/m²): entre 7 y 12,5 kg de peso.
- Con una obesidad (IMC \geq 30 kg/m²): entre 5 y 9 kg de peso.

En mujeres con gestaciones gemelares son algo distintas a las de las gestaciones únicas, con lo que se asume que la ganancia de peso debe ser mayor:

- Con un peso normal (IMC: 18,5 y 24,9 kg/m²): entre 16,8 y 24,5 kg de peso.
- Con un sobrepeso (IMC: 25 y 29,9 kg/m²): entre 14,1 y 22,7 kg de peso.
- Con una obesidad (IMC \geq 30 kg/m²): entre 11 y 19,1 kg de peso.

Se estima que el coste energético del embarazo oscila entre 22.801 y 59.801 Kcal, lo que supone una energía extra de 124 a 251 Kcal al día (32). En las mujeres que realizan una alimentación variada, con un buen estado de nutrición y con un peso estable no es necesario realizar un cálculo exacto de las necesidades de energía. Al aporte energético recomendado para su edad, talla, peso y actividad física se deben añadir 340-450 Kcal/día durante el 2º y 3º trimestre del embarazo y 500 Kcal/día durante la lactancia. Ello garantizará una ganancia de peso adecuada y la recuperación del peso previo a la gestación a los 6 meses del parto si se mantiene la lactancia materna.

Durante la gestación debe establecerse desde su inicio la recomendación de seguir una dieta equilibrada con una ingesta adecuada de nutrientes (33). Esta forma adecuada de alimentarse viene dada por la cantidad y tipo de nutrientes (hidratos de carbono, proteínas y grasas) que componen su dieta. En una dieta saludable las proteínas deben aportar del 10-35% de la energía, las grasas del 20-35% y los hidratos de carbono del 45-65%. En nuestro medio, cualquier dieta normal, variada y no excluyente de alimentos, aporta la cantidad suficiente de principios inmediatos que garantiza la salud materna y el crecimiento y desarrollo fetal (33).

- Las necesidades de proteínas durante el embarazo se estiman para las mujeres embarazadas o lactantes en 71 g/día.
- El aporte dietético recomendado de hidratos de carbono para la mujer embarazada es de 175 g/día, superior a los 130 g/día de la mujer no gestante. En la lactancia la dieta debe aportar 210 g/día (320 Kcal/día adicionales).
- Las grasas de los alimentos son una fuente de energía y la fuente de los ácidos grasos poliinsaturados ω -6 (linoleico) y ω -3 (linolénico), que junto con el ácido araquidónico son los ácidos grasos esenciales. El

aporte recomendado de ω -6 a la mujer embarazada y lactante es de 13 g/día, lo que supone un 5-10% de la energía de la dieta y de ω -3 de 1,4 g/día (0,6-1,2% de la energía de la dieta). Los más importantes son los ω -3 que se encuentran principalmente en el pescado. En las mujeres con hábitos alimenticios que no incluyen el pescado en su dieta, se pueden utilizar complementos nutricionales con ácidos grasos esenciales (33) (NE=Ib-A).

- La ingesta de agua recomendada durante el embarazo es de 2,0 l/día para las gestaciones únicas y 3,0 l/día para las gestaciones gemelares. Durante la lactancia esta ingesta debe aumentarse a 3,8 l/día durante la lactancia.

RECOMENDACIONES SOBRE LA SUPLEMENTACIÓN FARMACOLÓGICA DE NUTRIENTES DURANTE LA GESTACIÓN NORMAL

Yodo

En las consultas preconcepcional y prenatal se debe recomendar la ingesta de alimentos ricos en yodo, fundamentalmente lácteos y pescado, así como fomentar la utilización de sal yodada por la mujer durante el embarazo y la lactancia.

El consumo de sal yodada es el método más eficaz para suplementar yodo. La sal yodada en España contiene 60 mg de yodo por kg de sal, de forma que la ingesta de unos 3-4 g de sal al día cubre las necesidades diarias de yodo (34), sin superar la ingesta máxima de sal diaria recomendada por la OMS (< 5 g/día) (35).

Cuando, como en España, menos del 90% de los hogares consumen sal yodada, es necesario fomentar su utilización y realizar una suplementación farmacológica, con yoduro potásico, en los grupos de población que son más vulnerables, como son las mujeres embarazadas y lactantes (36). La dosis recomendada del suplemento farmacológico es de 200 μ g/día durante el embarazo y la lactancia (31).

Hierro

La profilaxis de la anemia ferropénica durante el embarazo se basa en asegurar el aporte de 30 mg de hierro elemental al día en el embarazo en las gestaciones únicas y 60 mg/día en las gestaciones múltiples. Durante la lactancia el aporte debe ser de 15 mg/día durante la lactancia. Se recomienda realizar una dieta equilibrada con alimentos ricos en hierro (carne de vacuno, pollo, pavo o cerdo, pescado, verduras –espinacas y acelgas–, legumbres –lentejas–, frutos secos y cereales fortificados), junto con el consumo de suplementos de hierro oral a

dosis bajas a partir de la 20ª semana de gestación en las mujeres en que se comprueba que existen unas reservas inadecuadas de hierro. En gestantes con riesgo de anemia ferropénica como las gestaciones múltiples, cirugías gastrointestinales, dietas pobres en hierro, adolescentes o con periodos intergenésicos cortos menores de un año, se puede valorar estudio específico mediante perfil férrico y suplementar si se confirma una anemia ferropénica.

Es preferible tomar los suplementos al acostarse o entre comidas junto con vitamina C para favorecer su absorción, siempre y cuando los efectos secundarios lo permitan y no deberían tomarse con té, leche o café.

Alguna observación sugiere que la suplementación universal con hierro a las mujeres sanas, con una nutrición adecuada y con un estado normal del hierro no es necesaria y puede no ser inocua, aconsejando que la administración del suplemento se ajuste a las necesidades individuales (37).

Calcio

Las necesidades de calcio en la mujer gestante y lactante de 14 a 18 años de edad son de 1.300 mg/día y en la de 19 a 50 años de 1.000 mg/día en el primer trimestre y en el segundo y tercer trimestre de 2.500 mg/día. Esta cantidad se alcanza con una dieta que incluya al menos tres raciones de alimentos ricos en calcio como son los lácteos y sus derivados (leche, yogurt, queso). Un vaso de leche o un trozo de queso contienen unos 300 mg de calcio. Los suplementos farmacológicos de calcio se deben recomendar cuando se considera que el aporte por la dieta es insuficiente.

Folatos

En España la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad y Consumo aconseja que la mujer sin el antecedente de un embarazo afectado por un DTN que planifica una gestación debe tomar 0,4 mg/día de ácido fólico, mientras que aquella con el antecedente de un embarazo afectado por un DTN debe tomar 4 mg/día de ácido fólico, en ambos casos desde al menos un mes antes de la gestación y durante los tres primeros meses del embarazo, además de una dieta con alimentos ricos en ácido fólico (NE=Ia-A) (38). Es muy importante que su administración sea preconcepcional y diaria, dado que no existe una reducción apreciable del riesgo cuando el suplemento se toma de forma irregular o se inicia a partir del segundo mes de la gestación. La dosis recomendada en gestación múltiples es de 1.000 microgramos/día (1 mg) durante los tres trimestres de embarazo. Pueden ser válidas cualquiera de las distintas formas químicas comercializadas de ácido fólico, como son el ácido pte-

roilmonoglutámico (ácido fólico), el ácido folínico (5formiltetrahydrofolato; 5-THF) y el L-metilfolato (5-metiltetrahydrofolato; 5-MTHF).

La ingesta de folatos junto con complejos multivitamínicos durante toda la gestación (siempre que no contengan vitaminas liposolubles por encima de las dosis diarias recomendadas), reduce la incidencia de malformaciones cardíacas, urinarias, orofaciales, de extremidades y estenosis pilórica. A partir de estas observaciones la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá recomienda utilizar diferentes estrategias en la prevención primaria de los DTN, así como de otras malformaciones congénitas, en función de las características de cada mujer (39, 40).

- En la mujer sin factores de riesgo de tener un hijo con DTN, que planifica su embarazo y que cumple correctamente las prescripciones médicas se recomienda una dieta con alimentos ricos en folatos y la suplementación diaria con un preparado multivitamínico con ácido fólico (0,4-1 mg) desde al menos dos o tres meses antes de la concepción y a lo largo de todo el embarazo y el período posparto (de 4 a 6 semanas y mientras se mantenga la lactancia natural) (NE=IIb-B).
- En la mujer con factores de riesgo de tener un hijo con DTN, como epilepsia, diabetes mellitus insulino-dependiente, obesidad (IMC > 30 kg/m²) o antecedentes familiares de DTN se recomienda aumentar la ingesta de alimentos ricos en folatos y la suplementación diaria con ácido fólico a dosis altas (5 mg) desde al menos dos o tres meses antes de la concepción y hasta la 10ª-12ª semana posconcepción. Desde este momento hasta el término del embarazo y durante el período posparto (de 4 a 6 semanas o mientras se mantenga la lactancia natural, la suplementación debe ser con un preparado multivitamínico con ácido fólico (0,4-1 mg/día) (NE=IIb-B).
- En la mujer que no planifica su embarazo, que cumple de forma irregular las prescripciones médicas, que realiza una alimentación irregular y expuesta al tabaco, alcohol u otras drogas, se debe proporcionar consejo sobre la importancia de la prevención de los defectos congénitos con la suplementación con multivitaminas con ácido fólico. En esta situación se debe utilizar la estrategia de la suplementación con dosis altas de ácido fólico (5 mg), para lograr niveles más adecuados de folatos intraeritrocitarios cuando el consumo del ácido fólico es irregular. La suplementación con 5 mg de ácido fólico no enmascara la deficiencia de vitamina B12 y no es necesario realizar estudios de laboratorio especiales para su identificación antes de iniciar el tratamiento (NE=IV-C).
- En las gestantes con deficiencia de la enzima metil tetrahydrofolato reductasa (MTHFR) se puede planificar de la misma forma una ingesta a dosis altas de ácido fólico o directamente del metabolito activo del ácido fólico, el 5-metiltetrahydrofolato.

Vitamina A

El ingreso de vitamina A por la dieta parece ser suficiente para cubrir las necesidades de la mayoría de las mujeres durante el embarazo, por lo que no se recomienda la suplementación farmacológica sistemática con vitamina A (grado de recomendación B).

Vitamina D

Durante el embarazo, el déficit de vitamina D se ha relacionado con diferentes complicaciones tanto maternas como fetales. El desarrollo de hipertensión gestacional y preeclampsia en gestantes con niveles bajos de vitamina D ha sido ampliamente estudiado, llegándose a describir un riesgo cinco veces mayor de presentar una preeclampsia en embarazadas con niveles de vitamina D bajos. La diabetes gestacional también se ha relacionado con la hipovitaminosis D, así como el riesgo aumentado de realización de una cesárea en el primer embarazo y la presencia de vaginosis bacteriana en la gestación. En relación a los fetos, el déficit de vitamina D se ha relacionado con bajo peso al nacimiento, retraso de crecimiento intrauterino y alteración en el desarrollo óseo fetal.

Actualmente no hay datos suficientes para recomendar un cribado rutinario de vitamina D a todas las embarazadas. En aquellas gestantes con mayor riesgo de hipovitaminosis D como las obesas, las que tengan factores de riesgo de preeclampsia, poca exposición al sol o las que han sido sometidas a cirugías gastrointestinales que limiten la absorción, debería realizarse esta determinación al inicio de la gestación. En el embarazo el nivel óptimo de 25 hidroxivitamina D es desconocido pero debería encontrarse por encima de 20 ng/ml para prevenir las complicaciones descritas.

La suplementación diaria de las embarazadas con vitamina D (colecalfiferol o ergocalciferol) es segura durante el embarazo, siendo preferible el colecalfiferol (vitamina D3) al ergocalciferol (vitamina D2). La dosis de vitamina D que recomiendan algunas sociedades médicas es entre 400-600 unidades diarias. La mayoría de los polivitamínicos administrados en nuestro país a las gestantes solo contienen 5 microgramos (200 unidades) de vitamina D, resultando insuficientes y solo algunos contienen 400 unidades. En gestantes con alto riesgo de hipovitaminosis D o niveles insuficientes (15-30 ng/ml), se aconseja aumentar la dosis al menos hasta 25 microgramos/día (1.000 unidades), y en gestantes con niveles deficientes (< 15 ng/ml) deberían administrarse 2000 unidades/día.

Magnesio

400 mg/día en el primer trimestre y 800 mg/día en el 2º y 3º trimestre.

Zinc

15 mg al día en el primer trimestre y 30 mg/día en el 2º y 3º trimestre.

Omega 3

La ingesta diaria recomendada de omega 3 es de 2 g/día durante los 6 primeros meses de embarazo y entre 2 a 2,5 g/día en el tercer trimestre y el periodo de lactancia. Esto equivale a consumir una ración de pescado azul dos a tres veces por semana durante el embarazo y la lactancia. La mayoría de los complejos polivitamínicos administrados en el embarazo contienen unos 200 mg de omega 3 (DHA) por cápsula. Algunos provienen de pescado y otros de algas, por lo que el sabor y la tolerancia a estos polivitamínicos pueden variar según el origen del omega 3. El DHA interviene en el desarrollo neurológico y visual del feto y el recién nacido. Algunos ensayos clínicos refieren un modesto efecto en la reducción de la prematuridad y la preeclampsia aunque los resultados son controvertidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ibáñez LP, Fabre E. Consulta preconcepcional. En Bajo Arenas JM, Melchor JC, Mercé LT (eds). Fundamentos de Obstetricia SEGO. 2007. Cap 28, 217-25.
2. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI). Supporting evidence: Routine Prenatal care. Twelfth edition. Sep 2008. www.icsi.org.
3. Fabre E, Perez Hiraldo, MP, González Agüero, R. Consulta prenatal. En Obstetricia. González Merlo J. (ed). 5ª ed. Ed. Masson. 2006. Cap 12, 171-194.
4. Michigan Quality Improvement Consortium. Routine prenatal and postnatal care. Southfield
5. (MI): Michigan Quality Improvement Consortium. National Guideline Clearinghouse. Agency for Healthcare Research Quality. US. 2006. www.guideline.gov.
6. Fung Kee Fung K, Eason E. Prevention of Rh alloimmunization. J Obstet Gynaecol Can. 2003; 25(9): 765-73.
7. Guía de asistencia práctica. Asistencia a la gestante con diabetes. 2014. Accesible en <http://www.gapsego.com>.
8. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, Allen VM, Bligt C, Brock JA, Désilets VA, Jonson JA, Langlois S, Summers A, Wyatt P. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum maker analytes. J Obstet Gynaecol Can. 2008; 30(10): 918-49.
9. González de Agüero R, Pérez Hiraldo MP, Fabre E. Diagnóstico prenatal de los defectos congénitos. En Obstetricia. González Merlo J. (ed). 5ª ed. 2006. Cap 14, 229-55.
10. Documento de Consenso SEGO 2002. Toxoplasmosis. Accesible en <http://www.gapsego.com>.
11. Usandizaga M. La conducción del embarazo normal: Consulta prenatal. Concepto de riesgo elevado y su detección. En Cabero Roura L. Tratado de Ginecología, Obstetricia y Medicina de la Reproducción. Madrid. Ed. Médica Panamericana; 2003. Cap 33, 300-4.
12. Guía de asistencia práctica. Embarazo cronológicamente prolongado. 2010. Accesible en <http://www.gapsego.com>.
13. Hannan M and the Maternal-Fetal Medicine Committee of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Post-term pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline no. 15. March 1997. Available at: www.sogc.org.
15. Delaney M, Roggensack A. SOGC Clinical Practice Guideline. Guidelines for the management of pregnancy at 41+0 to 42+0 weeks. J

- Obstet Gynaecol Can. 2008; 30(9): 800-10.
16. ACOG. Practice bulletin no. 146: Management of late-term and post-term pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2014;124(2 Pt 1):390-6.
 17. Vayssiere C, Haumonte JB, Chantry A, Coatleven F, Debord MP, Gomez C, et al. Prolonged and post-term pregnancies: guidelines for clinical practice from the French College of Gynecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;169(1):10-6.
 18. Guía de asistencia práctica. Exploración ecográfica del primer trimestre. 2015. Accesible en <http://www.gapsego.com>.
 19. en <http://www.gapsego.com>.
 20. Guía de asistencia práctica. Exploración ecográfica del segundo trimestre. 2015. Accesible en <http://www.gapsego.com>.
 21. en <http://www.gapsego.com>.
 22. Bricker L, Medley N, Pratt JJ. Routine ultrasound in late pregnancy (after 24 weeks' gestation). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD001451. DOI: 10.1002/14651858.CD001451.pub4.
 23. Ulla Sovio, Ian R White, Alison Dacey, Dharmindra Pasupathy, Gordon C S Smith. Screening for fetal growth restriction with universal third trimester ultrasonography in nulliparous women in the Pregnancy Outcome Prediction (POP) study: a prospective cohort study. *Lancet* 2015; 386: 2089-97.
 24. Roma E, Arnau A, Berdala R, Bergos C, Montesinos J, Figueras F. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks' gestation: a randomized trial (ROUTE) *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 46: 391-397.
 25. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45:16-26.
 26. Prenatal screening for fetal aneuploidy. SOGC Clinical Practice Guideline nº 187. 2007. Accesible en <http://www.sogc.org/guidelines/documents/187E-CPGFebruary2007.pdf>
 27. Odibo AO, Stamilo DM, Nelson DB, Sehdev HM, Macones GA. A cost-effectiveness of prenatal screening strategies for Down síndrome. *Obstet Gynecol.* 2005; 106:562-8.
 28. Guía de asistencia práctica. Cribado y diagnóstico precoz de anomalías genéticas. 2017. Accesible en <http://www.gapsego.com>.
 29. Gil MM, Accurti V, Santacruz B, Plana MN, Nicolaides KH. Analysis of Cell-Free DNA in Maternal Blood in Screening For Aneuploidies: Updated Meta-Analysis *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017 Apr 11. doi: 10.1002/uog.17484.
 30. Wright D, Wright A, Nicolaides KH. A unified approach to risk assessment for fetal aneuploidies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 48-54.
 31. Liston R, Sawchuck D, Young, D. Fetal Health Surveillance: Antepartum and Intrapartum Consensus Guideline. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007; 29 (suppl 4): S3-S6. Accesible en <http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui197CPG0709.pdf>
 32. Gruslin A, Steben M, Halperin S, Money D, Yudin M. Immunization in pregnancy. SOGC Clinical Practice Guideline. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009; 31(11): 1085-101. Accesible en <http://www.sogc.org/guidelines/documents/gui236CPG0911.pdf>.
 33. Vacunas antigripales: Documento de posición de la OMS. Noviembre de 2012. Accesible en http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/influenza/pregnancy/es/. http://www.who.int/immunization/position_papers/WHO_PP_Influenza_Nov_2012_Spanish.pdf?ua=1
 34. Centros para el control y la prevención de enfermedades. Ayude a proteger a los bebés contra la tosferina. Accesible en <https://www.cdc.gov/spanish/especialescdc/tosferina>
 35. Fabre E, Bartha JL, Gallo M, González de Agüero R, Haya FJ, Melchor JC. Nutrición en el embarazo. Documento de Consenso SEGO. 2008. Disponible en <http://www.gapsego.com>.
 36. Hytten FE. Weight gain in pregnancy. In Hytten FE, Chamberlain G. (eds). *Clinical Physiology in Obstetrics.* Oxford: Blackwell Scientific. 1991; 173-203.
 37. Food and Nutrition Guidelines for Healthy Pregnant and Breastfeeding Women: A background paper. Ministry of Health (Wellington). 2006. Disponible en <http://www.moh.govt.nz>
 38. Yodo y Salud Perinatal. Informe Técnico y Recomendaciones. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat, 2008.
 39. World Health Organization. WHO expert consultation on salt as a vehicle for fortification. Geneva, World Health Organization, 2008. http://whqlibdoc.who.int/publications/2008/9789241596787_eng.pdf. Accedido el 8 de enero de 2009.
 40. WHO. Reaching optimal iodine nutrition in pregnant and lactating women and young children: programmatic recommendations (ed). *Public Health Nutr.* 2007; 10: 15279.
 41. Ziaei S, Norozzi M, Faghihzadeh S, Jafarbegloo E. A randomised placebo-controlled trial to determine the effect of iron supplementation on pregnancy outcome in pregnant women with haemoglobin ≥ 13.2 g/dl. *BJOG.* 2007; 114: 684-8.
 42. Recomendaciones sobre suplementación con ácido fólico para la prevención de defectos del tubo neural. Dirección General de Salud Pública. Ministerio de Sanidad y Consumo. *Inf Ter Sist Nac Salud.* 2001; 25: 66-7.
 43. SOGC-Clinical Practice Guideline. Pre-conceptional vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007; 29: 1003-13. Disponible en <http://www.sogc.org/media/pdf/advisories/JOGC-dec-07-FOLIC.pdf>.
 44. Prinz-Langenohl R, Brämwig S, Tobolski O, Smulders YM, Smith DEC, Finglas PM. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wild-type 677C,T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. *Br J Pharm* 2009; 158: 2014-2021.

ANEXO 1. ACCIONES INFORMATIVAS Y PROMOTORAS DE LA SALUD DURANTE EL EMBARAZO

La consulta prenatal tiene por finalidad cuidar del estado de salud de la madre y de su hijo. Es conveniente que en cuanto sospeche que está embarazada acuda a la consulta de su médico. Más adelante debe asistir a las consultas programadas de forma periódica, aunque usted se encuentre bien. De esta forma es posible conocer si su embarazo evoluciona con normalidad, valorar si existe algún factor de riesgo, programar los análisis y exploraciones, recibir a su debido tiempo las recomendaciones oportunas e informar sobre la posibilidad de realizar el diagnóstico prenatal de determinadas anomalías fetales.

Alimentación

- Durante el embarazo la alimentación debe ser completa y variada para conservar su salud y la de su hijo. A lo largo del embarazo su peso aumentará entre 11 y 16 kg. Es recomendable:
- Que los alimentos, como la carne o el pescado, sean cocinados a la plancha, al horno, hervidos o al vapor, sobre todo si existe un aumento de peso excesivo.
- Que aumente de forma moderada el consumo de frutas, verduras, pan, con preferencia integral, arroz, pasta y legumbres.
- Que tome entre medio y un litro de leche al día, preferiblemente desnatada, o su equivalente en yogur o queso fresco.

- Que consuma de forma habitual sal yodada para la salazón de los alimentos.
- Que reduzca el consumo de los alimentos con excesiva cantidad de grasa de origen animal, como tocino, mantequilla, embutidos, etc.
- Que reduzca el consumo de los alimentos con mucho azúcar, como pasteles, dulces, especialmente aquellos prefabricados, caramelos, chocolate, etc.

Alcohol, tabaco y drogas

Durante el embarazo debe evitar las bebidas alcohólicas y el consumo de otras drogas por ser perjudiciales para usted y, especialmente, para su hijo. Igualmente resulta nocivo el consumo de tabaco, por lo que si es fumadora deberá dejar de fumar.

Medicamentos y radiaciones

Debe evitar tomar cualquier tipo de medicamento durante el embarazo, salvo que haya sido prescrito por su médico. La exposición a radiaciones (rayos X) puede ser peligrosa para su hijo, por lo que solamente deberán realizarse las radiografías estrictamente necesarias y/o autorizadas por su médico.

Higiene, vestido y calzado

Durante el embarazo es aconsejable que cumpla las siguientes recomendaciones:

- Cuide su higiene personal. Es recomendable la ducha diaria, ya que durante la gestación aumenta la sudoración y el flujo vaginal.
- Extreme la limpieza de la boca. Es aconsejable que se limpie los dientes después de cada comida. Se le recomienda visitar a su odontólogo para realizar una revisión y limpieza bucal.
- Utilice vestidos cómodos y holgados. El calzado debe ser confortable; evite tanto los zapatos con tacón alto como los excesivamente planos.
- La faja puede atrofiar la musculatura abdominal, por lo que no es necesario su empleo, salvo en los casos en que su médico se lo aconseje.
- Las medias y calcetines que causen compresión local de la pierna pueden favorecer el desarrollo de varices, por lo que no son aconsejables.

Trabajo

Durante el embarazo puede desarrollar su trabajo habitual, siempre que no cause fatiga física o psíquica excesiva, hasta

el octavo mes de gestación. A partir de este momento debe reducir la actividad física. No es aconsejable que en su trabajo maneje productos tóxicos o esté expuesta a radiaciones.

Deportes

Durante el embarazo la mujer sana tiene una tolerancia menor al esfuerzo físico. Como norma general en una gestante sana, se recomienda una actividad física de tipo aeróbica, con una frecuencia de 3-5 veces semana una intensidad moderada (el esfuerzo empleado no debe superar el 60-70% de la capacidad máxima).

Se recomienda:

- Caminar: se debe alentar a todas las gestantes a caminar durante su embarazo. Programas de gimnasia específicos para embarazadas.
- Actividades acuáticas: bien sea natación o programas de gimnasia acuática específicos, que generalmente incluyen el nado tradicional, pero que además pone en práctica otro tipo de ejercicios (fuerza, equilibrio, flotación, relajación, etc.) con diferentes grupos musculares que incluyen la práctica totalidad del organismo femenino.

Se desaconseja practicar deportes con contacto (rugby, fútbol), con riesgo de caída o de características extenuantes (carreras de fondo, ultrafondo) o bien son realizados bajo complicadas posiciones operativas (escalada).

Viajes

Los viajes en general no están contraindicados. No es aconsejable realizar viajes a lugares con escasos servicios sanitarios. Hacia el final de la gestación debe evitar los viajes largos. No están contraindicados los viajes en avión.

Relaciones sexuales

Si su embarazo cursa con normalidad no es necesario modificar o interrumpir sus hábitos sexuales, siempre y cuando no resulten molestas para usted. Cuando el vientre comienza a crecer, el coito en la postura clásica puede resultar incómodo. Si es así, puede adoptar posiciones que le resulten más cómodas.

Debe evitar las relaciones sexuales cuando existe hemorragia genital, amenaza de parto pretérmino o rotura de la bolsa de las aguas.

Cambios esperados en su organismo

Aunque el embarazo es una etapa normal de su vida, puede apreciar que ocurren cambios en su organismo, cuyo significado y repercusión son:

- Puede sentirse más sensible y emotiva, y en ocasiones cansada y fatigada.
- Observará una mayor pigmentación de la piel y, a veces, la aparición de estrías.
- Las mamas aumentan de tamaño, el pezón es más sensible y puede aparecer leche antes de terminar el embarazo. No es aconsejable la manipulación del pezón.
- Las náuseas y vómitos, sobre todo por las mañanas, son frecuentes durante los tres primeros meses del embarazo, así como el ardor de estómago en la segunda mitad del embarazo. Consulte a su médico en todos los casos.
- El estreñimiento y las hemorroides son frecuentes. Procure tomar una dieta rica en fibra, zumos y líquidos. No tome laxantes sin consultar con su médico.
- Las varices son frecuentes sobre todo al final de la gestación. Evite las ropas ajustadas. No permanezca parada de pie durante períodos prolongados. Descanse con las piernas elevadas. Es aconsejable utilizar medias elásticas hasta la cintura. La hinchazón de pies y tobillos a lo largo del día no es un signo preocupante.
- Los dolores de espalda aparecen principalmente al final del embarazo, cuando la mujer gestante modifica su postura corporal por el crecimiento del feto. Procure utilizar asientos con respaldo recto, evitar cargas pesadas y utilizar un colchón duro para su descanso.
- Durante el embarazo aumenta la necesidad y frecuencia de orinar, lo que puede obligarla a levantarse por la noche.

Prevención de las enfermedades infecciosas transmisibles al feto

Existen algunas infecciones que cuando afectan a la madre durante el embarazo pueden ser peligrosas para el feto. Es recomendable que utilice algunas medidas para evitar los mecanismos posibles de contagio:

- Tendrá precauciones en el contacto con gatos y otros animales domésticos.
- No comerá carne ni huevos crudos o poco cocinados, ni embutidos poco curados, deberá lavarse las manos después de tocar la carne en la cocina y evitará comer verduras frescas sin lavar adecuadamente.
- Deberá evitar el contacto con enfermos infecciosos de cualquier tipo y no exponerse al riesgo de contraer una enfermedad de transmisión sexual, aconsejándose, en estos casos, la utilización del preservativo.

Cursos de preparación maternal

Es una actividad que se propone para que la pareja pueda vivir activamente y colaborar en el embarazo y parto

de su hijo. Con la información dada en los cursos se intenta disminuir el miedo al parto, explicar el desarrollo del embarazo, el parto y los métodos de asistencia, así como la atención al recién nacido. Por otra parte, se enseña la forma práctica de relajarse y a realizar la respiración adecuada en cada momento del parto para ayudar a su evolución y disminuir el dolor.

Cuándo debe acudir a la consulta

Además de las consultas periódicas recomendadas debe poner en conocimiento de su médico cualquier anomalía, especialmente:

- Vómitos intensos y persistentes.
- Diarrea.
- Dolor al orinar.
- Dolor de cabeza no habitual.
- Hinchazón en una región diferente a los pies y tobillos por la tarde, o en estos lugares si no desaparece con el reposo nocturno.
- Disminución de movimientos fetales

Cuándo debe acudir a la clínica o al hospital

Deberá acudir inmediatamente a su médico, a la clínica o al hospital, si observa, en cualquier momento de su embarazo:

- Hemorragia por los genitales.
- Pérdida de líquido por los genitales.
- Dolor abdominal intenso.
- Contracciones uterinas intensas.
- Fiebre: temperatura corporal igual o superior a 38°C.
- Dolor de cabeza muy intenso.

Cuándo debe sospechar que comienza el parto

Deberá acudir a la clínica o al hospital, por la posibilidad de que esté comenzando el parto, si presenta:

- Contracciones uterinas rítmicas, progresivamente más intensas y con una frecuencia de al menos 2 en 10 minutos durante 30 minutos.
- Pérdida de líquido por la vagina (sospecha de rotura de la bolsa de las aguas).
- Pérdida de sangre por la vagina.

Lactancia materna

Desde este momento debe saber que la lactancia materna se considera la alimentación mejor y más segura para su hijo. Debe iniciarse cuanto antes después del parto. Durante la lactancia debe aumentar ligeramente la

ingesta de líquidos y calorías, sobre todo a base de leche. La mujer que lacta debe seguir absteniéndose de fumar y beber alcohol.

Debe evitar el uso de cualquier medicamento que no haya sido indicado por su médico, ya que casi en su totalidad pasan a la leche y pueden perjudicar a su hijo. Evite también la coliflor, coles de Bruselas y espárragos, ya que dan un sabor desagradable a la leche. La lactancia materna no puede considerarse un método que evite el embarazo.

Puerperio

Durante el puerperio (los primeros 40 días después del parto), se debe evitar el coito. Cuidará sus mamas, lavando sus manos antes y después de cada toma.

Finalizado este período deberá ponerse en contacto con su médico o centro de salud con el fin de recibir los cuidados pertinentes e información adecuada sobre planificación familiar si así lo desea.

ANEXO 2. MEDIDAS PREVENTIVAS FRENTE A LA INFECCIÓN POR TOXOPLASMA

Las mujeres embarazadas no inmunes a la toxoplasmosis deben de tener en cuenta una serie de medidas preventivas para evitar contraer la infección durante el embarazo.

¿Cómo reducir el riesgo de contraer la enfermedad de la comida?

- Cocinar la carne a temperatura suficiente: los cortes enteros de carne (excepto las aves de corral) deben cocinarse a por lo menos 63°C, medidos en la parte más gruesa de la pieza, y luego dejar reposar la carne por los menos durante 3 minutos antes de cortarla y consumirla. La carne troceada (excepto las aves de corral) debe cocinarse a por lo menos 71°C y no requiere un tiempo de reposo una vez finalizada la cocción. Las aves de corral deben cocinarse a por lo menos 74°C y los cortes enteros deben dejarse reposar por lo menos 3 minutos antes de cortarlas y consumirlas. El tiempo de reposo es el tiempo que la pieza de carne permanece a la temperatura final de cocción y por tanto la temperatura que asegura la destrucción del toxoplasma.
- Congelar la carne a la temperatura y el tiempo adecuado: congelar la carne durante varios días a -18°C antes de consumirla reduce significativamente el riesgo de infección por toxoplasma.
- Pelar o lavar las frutas y verduras a fondo antes de consumirlas reduce significativamente el riesgo de infección por toxoplasma.

- Lavar las encimeras, las tablas de cortar, los platos, los cortadores, los utensilios y las manos con agua jabonosa, después de manipular alimentos reduce el riesgo de infección por toxoplasma.

¿Cómo prevenir el riesgo de toxoplasmosis del medio ambiente?

- Evite beber agua potable no tratada.
- Use guantes cuando esté realizando trabajos de jardinería y durante cualquier contacto con tierra o arena porque podría estar contaminado con heces de gato que contengan Toxoplasma. Lávese las manos con jabón y agua tibia después de realizar trabajos de jardinería o contacto con tierra o arena.
- Enseñe a los niños la importancia de lavarse las manos para prevenir la infección.

¿Cómo prevenir el riesgo de toxoplasmosis de los gatos?

- Mantenga los areneros al aire libre cubiertos.
- Pida a alguien que limpie la caja de arena
- Alimente a los gatos sólo con comida enlatada o comida de mesa bien cocinada, no les dé carnes crudas o poco cocidas.
- Cambie la caja de arena todos los días. El Toxoplasma no se convierte en infeccioso hasta transcurridos entre 1 y 5 días después de que es vertido en las heces de un gato. Si nadie más puede cambiar la caja de arena, use guantes desechables y lávese las manos con jabón y agua tibia después.
- Mantenga a los gatos en el interior.
- No adopte ni maneje gatos callejeros, especialmente gatitos. No consiga un gato nuevo mientras esté embarazada.

ANEXO 3: MEDIDAS PREVENTIVAS FRENTE A LA INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

Las personas con CMV pueden transmitir el virus a través de los líquidos corporales, como la orina, la saliva, la sangre, las lágrimas, el semen y la leche materna. La persona infectada propaga el CMV :

- por el contacto directo con la orina o la saliva, especialmente de bebés y niños pequeños.
- a través del contacto sexual.
- por medio de la leche materna.
- por medio de trasplantes de órganos y transfusiones de sangre.
- por transmisión madre-hijo

No hay medidas que puedan eliminar todos los riesgos de infectarse por el CMV, sin embargo, hay maneras de reducir la propagación de la enfermedad:

- Lávese frecuentemente las manos con agua y jabón, especialmente después de cambiar pañales.
- Lávese bien las manos durante 15 a 20 segundos.
- No bese a los niños menores de 5 o 6 años de edad en la boca ni en las mejillas. En su lugar, béselos en la cabeza o deles un abrazo afectuoso.
- No comparta la comida, las bebidas o los utensilios (cucharas o tenedores) con niños pequeños.
- Si está embarazada y trabaja en una guardería, para reducir su riesgo de contraer el CMV trabaje con niños de más de 2 ½ años de edad, especialmente si nunca ha sido infectada por este virus o no está segura de haberlo sido.

ANEXO 3. TABLAS CON LOS NIVELES DE EVIDENCIA CIENTÍFICA Y LOS GRADOS DE LAS RECOMENDACIONES

Tabla II.
Grados de las recomendaciones

GR	NE	
A	Ia, Ib	Requiere al menos un ensayo clínico aleatorizado como parte de un conjunto de evidencia científica globalmente de buena calidad y consistencia con relación a la recomendación específica.
B	Ila, I Ib, III	Requiere disponer de estudios clínicos metodológicamente correctos que no sean ensayos clínicos aleatorizados sobre el tema de la recomendación. Incluye estudios que no cumplan los criterios ni de A ni de B.
C	IV	Requiere disponer de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades reconocidas. Indica la ausencia de estudios clínicos directamente aplicables y de alta calidad.

Tabla I.

Clasificación de las recomendaciones en función del nivel de evidencia disponible

Ia	La evidencia científica procede a partir de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados.
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y aleatorizado.
Ila	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin aleatorizar.
I Ib	La evidencia científica procede de al menos un estudio casi experimental, bien diseñado.
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles.
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio.



Instrucciones para los autores

Progresos de Obstetricia y Ginecología publica trabajos originales, artículos de revisión, series de casos, editoriales, Guías de práctica clínica, cartas al director y otros artículos especiales relacionados con los aspectos básicos y clínicos de Obstetricia y Ginecología en cualquiera de sus diferentes áreas, así como los relacionados con la docencia e investigación. Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (www.icmje.org) que se ajustarán a las normas que se exponen en el presente documento.

ISSN: 0304-5013

www.sego.es/revistas/progresos

REMISIÓN DE TRABAJOS

Los manuscritos para Progresos de Obstetricia y Ginecología se enviarán al siguiente mail: progresos@sego.es.

Será necesario enviar:

- El artículo completo (título, autores, servicios, centros, ciudades, autor de correspondencia y mail, resumen, texto y bibliografía);
- El artículo sin identificación (título, texto y bibliografía, asegurándose de que esté ciego: sin nombres de autores, instituciones dentro del texto, ni agradecimientos)
- Tablas y figuras remitidas en documentos aparte y en formato editable.

TIPOS DE ARTÍCULOS

1. PERSPECTIVA

Artículos donde se expresan opiniones razonadas y de contenido documentado basados en la experiencia personal de profesionales cualificados. Su contenido es analizado por la dirección científica editorial. En su caso, la aceptación y ulterior publicación en modo alguno lleva implícita que las opiniones referidas sean necesariamente asumidas como propias de la Revista, pero se ha considerado que introducen aspectos potencialmente sujetos a controversia capaces de generar debates de interés para el lector. Se incluyen en este apartado aspectos de relevancia actual en epidemiología, diagnóstico, terapéutica, docencia e investigación, en el ámbito de la especialidad.

Se recomienda una extensión no superior a las 6 páginas y se pretende como objetivo fomentar debates constructivos a través del circuito de cartas al director, al que tengan acceso todos los lectores.

2. ARTÍCULOS ORIGINALES

Descripción completa de una investigación básica o clínica que proporcione información suficiente para permitir una valoración crítica y rigurosa. El número de palabras de texto (incluido el resumen pero excluida la bibliografía) no debe superar las 5.000 palabras; el número de referencias máximo será de 50; no se podrá sobrepasar de 3 tablas y 3 figuras.

PÁGINA DE TÍTULO

- Figurará el título completo, los nombres completos de los autores, el nombre y la localización del departamento o institución donde se realizó el trabajo, la ciudad, el nombre completo del autor de correspondencia y el correo electrónico, y el reconocimiento de cualquier beca o soporte financiero.
- El título no debe superar los 85 caracteres y resaltará el tema principal del manuscrito. No es aconsejable que contenga frases como: “A propósito de un caso” o “Revisión de la bibliografía”.
- Todas las páginas irán numeradas consecutivamente empezando por la del título.
- Abreviaciones. Estas debieran ser evitadas, exceptuando las unidades de medida. Evite el uso de abreviaciones en el título y en el sumario. El nombre completo al que sustituye la abreviación debe preceder al empleo de esta, a menos que sea una unidad de medida estándar. Las unidades de medida se expresarán preferentemente en Unidades del Sistema Internacional (Unidades SI). Las unidades químicas, físicas, biológicas y clínicas deberán ser siempre definidas estrictamente.

Conflictos de intereses. Debe mencionarse cualquier conflicto de interés potencial (económico, profesional o personal) de cada uno de los autores que pueda ser relevante para el artículo.

RESUMEN

- Se incluirá un resumen del artículo en castellano y en inglés que no exceda las 250 palabras. En la misma página y debajo del resumen se harán constar de cinco a diez palabras clave referentes al artículo, también en castellano y en inglés, usando los términos publicados en el Medical Subject Headings del Index Medicus. También disponible en: <http://www.ncbi.nlm.gov/entrez/meshbrowser.cgi>

- El resumen debe ser estructurado, con los siguientes encabezamientos e información:

Objetivo: hará constar el propósito u objetivo fundamental del estudio y la hipótesis principal, si la hay. **Material y métodos:** mencionará los procedimientos de selección, los criterios de entrada y el número de participantes que empieza y termina el estudio.

Resultados: hará constar los resultados más relevantes del estudio, e incluirá los datos más significativos y su valoración estadística. **Conclusiones:** debe mencionar sólo aquellas conclusiones del estudio que se sustentan directamente en los datos, junto con su aplicabilidad clínica (evitar generalizaciones), o si son necesarios estudios adicionales antes de que dicha información sea utilizada para uso clínico; otorgar el mismo énfasis a los hallazgos positivos y negativos con similar interés científico.

INTRODUCCIÓN

- Debe ser breve, enfocará el tema y describirá el objetivo del trabajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Se describirán en detalle para que puedan ser evaluados y repetidos por otros investigadores.
- Las normas éticas seguidas por los investigadores tanto en estudios en humanos como en animales se describirán brevemente. Los estudios en humanos deben contar con la aprobación expresa del comité local de ética y de ensayos clínicos, y así debe figurar en el manuscrito.
- Exponer los métodos estadísticos empleados. Los estudios contarán con los correspondientes experimentos o grupos control; en caso contrario se explicarán las medidas utilizadas para evitar los sesgos y se comentará su posible efecto sobre las conclusiones del estudio.

RESULTADOS

Los resultados deben ser concisos y claros, e incluirán el mínimo necesario de tablas y figuras. Se presentarán de modo que no exista duplicación y repetición de datos en el texto y en las figuras y tablas.

DISCUSIÓN

Excepto en los artículos de revisión, no es necesario una cita exhaustiva de la literatura. Comentaré los hallazgos propios en relación con los de otros trabajos previos, así como las diferencias entre los resultados propios y los de otros autores. Las hipótesis y las frases especulativas quedarán claramente identificadas. La discusión no contendrá resultados nuevos y tampoco será mera repetición de los resultados.

CONCLUSIONES

Conclusiones del estudio que se sustentan directamente en los datos, junto con su aplicabilidad clínica (evitar generalizaciones).

AGRADECIMIENTOS

En los casos que procedan podrán reconocerse: a) contribuciones que necesitan agradecimiento pero no autoría; b) agradecimiento por ayuda técnica; c) agradecimiento de apoyo material o financiero, especificando la naturaleza de dicho apoyo; y d) relaciones financieras que puedan causar conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

Se confeccionará la bibliografía de acuerdo con los “requisitos uniformes para la presentación de manuscritos”. Disponible en: <http://www.icmje.org/>

- Las citas bibliográficas se identificarán en el texto mediante cifras arábigas entre paréntesis.
- Se numerarán consecutivamente en el orden de aparición en el texto.
- Las comunicaciones personales y los datos no publicados no deben aparecer en la bibliografía (se pueden citar entre paréntesis en el texto).
- Las abreviaciones de las revistas se ajustarán a las que utiliza el Index Medicus de la National Library of Medicine. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>. Estos son unos ejemplos:

1. Artículo de una revista normal

Apellido e inicial de cada autor (si son más de seis, relacionar los seis primeros, seguido de «et al.»); título original del artículo; abreviatura del nombre de la revista; año de publicación; volumen; primera y última página del trabajo.

Caballero P, García Velasco JA, Pellicer A, Simón C. Quimioterapias, una atrayente familia de mediadores específicos. *Prog Obstet Ginecol* 1997;40:525-37.

2. Organización como autor

The Royal Marsden Hospital Bone-Marrow Transplantation Team. Failure of syngenic bone-marrow graft without preconditioning in posthepatitis marrow aplasia. *Lancet* 1977;2:272-4.

3. Autor no citado

Coffee drinking and cancer of the pancreas [editorial]. *BMJ* 1981; 283:628.

4. Volumen con suplemento

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea-pigs from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20(Supl.)5:75-8.

5. Número con suplemento

Payne DK, Sullivan MD, Massie MS. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Supl. 2):89-97.

6. Volumen con parte

Hanly C. Metaphysics and innateness: a psychoanalytic perspective. *Int J Psychoanal* 1988;69(Pt 3):389-99.

7. Número con parte

Edwards L, Meyskens F, Levine N. Effect of oral isotretinoin on dysplastic nevi. *J Am Acad Dermatol* 1989;20(2 Pt 1):257-60.

8. Número sin volumen

Baumeister AA. Origins and control of stereotyped movement. *Monogr Am Assoc Ment Defic* 1978;(3):353-84.

9. Ni número ni volumen

Danoek K. Skiing in and through the history of medicine. *Nord Medicinhist Arsh* 1982:86-100.

10. Documento con fe de erratas publicada

Schofield A. The CAGE questionnaire and psychological health (fe de erratas publicada en *Br J Addict* 1989; 84; 701). *Br J Addict* 1988;83:761-4.

11. Identificación del tipo de documento

Spargo PM, Mannes JM. DDAVP and open heart surgery [carta]. *Anaesthesia* 1989;44:363-4.

Furhman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by toxoplasma gondii [resumen]. *Clin Res* 1987;35:475A.

LIBROS Y OTRAS MONOGRAFÍAS**12. Autores personales**

Apellido e inicial de cada autor; título del libro; edición, si no es la primera; lugar de edición; editorial; año de publicación; primera y última página, si sólo se refiere a un capítulo.

González Merlo J. *Ginecología*. 7.ª ed. Barcelona: Masson; 1997; p. 66-90.

13. Editores citados como autores

Diener HC, Wilkinson M, editores. *Drug-induced headache*. New York: SpringerVerlag; 1988.

14. Capítulo de libro

Weinsten L, Swartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. En: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, editores. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: Saunders; 1974. p. 457-72.

15. Actas de congresos

Vivian VL, editor. *Child abuse and neglect: a medical community response*. Actas de la First AMA National Conference on Child Abuse and Neglect: 30-31-marzo-1984. Chicago, Chicago: American Medical Association; 1985.

16. Comunicación de actas de congresos

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk model. En: Gammage PB, Kaye SV, editores. *Indoor and human health*. Actas del Seventh Life Sciences Symposium: 29-31-Oct-1984; Knoxville (TN). Chelsea (MI) Lewis 1985; 69-78.

17. Informe científico y técnico

Akutsu T. Total heart replacement device. Bethesda (MD): National Institutes of Health. National Heart and Lung Institute; 1974 Apr. Informe N.º; NIH/NHLI 69-21 85-4.

OTROS MATERIALES PUBLICADOS**18. Artículos de periódico**

Rensberger B, Specter B. CFCs may be destroyed by natural process. *The Washington Post* 1989; Sect. A:2 (col. 5).

MATERIAL NO PUBLICADO**19. En prensa**

Lillywhite HB, Donald JA. Pulmonary blood flow regulation in an aquatic snake. *Science* (en prensa).

3. PRÁCTICA CLÍNICA

Breve descripción de hasta tres casos de un problema determinado, cuya publicación resulte de interés por la rareza del problema y las nuevas perspectivas diagnósticas y/o terapéuticas que aporte.

Se estructuran de la siguiente forma: Introducción, Caso clínico, Discusión, Bibliografía, Tablas, Pies de figura y Figuras. La extensión máxima será de 2.500 palabras (excluida la bibliografía), 10 referencias bibliográficas máximo, 5 autores y tablas y figuras hasta un máximo de 3.

4. IMÁGENES EN MEDICINA CLÍNICA

Imágenes que por su poca frecuencia o especial interés se entiende que sean relevantes y con capacidad docente para la práctica clínica de la Especialidad.

El número máximo de autores y de imágenes debe ser 3; todas deben llevar pie (+/- 10 palabras).

5. VÍDEOS EN MEDICINA CLÍNICA

Vídeos que por su poca frecuencia o especial interés se entiende que sean relevantes y con capacidad docente para la práctica clínica de la Especialidad.

El número máximo de autores es 3 y la duración máxima de cada vídeo debe ser de 5 minutos.

6. SOLUCIONES A PROBLEMAS CLÍNICOS

Este apartado incluye las experiencias personales a casos clínicos previos y como se resolvió la situación planteada.

Especialmente tendrían interés pacientes con patologías poco prevalentes y cuyo resultado terapéutico podría calificarse como excelente.

La extensión máxima será de 2.500 palabras (excluida la bibliografía), 10 referencias bibliográficas máximo, 5 autores y tablas y figuras hasta un máximo de 3.

7. EDITORIALES

Comentario razonado sobre un aspecto o tema de actualidad, que permita obtener conclusiones o sugerir recomendaciones válidas (son por invitación expresa del Comité Editorial). No deben sobrepasar las 1.500 palabras (excluida la bibliografía) y 25 referencias bibliográficas.

8. REVISIONES DE CONJUNTO

Revisión de las publicaciones previas relacionadas con un tema de interés, acompañada de un análisis crítico, que permita obtener conclusiones racionales y válidas.

Deben acompañarse de un resumen y el límite de palabras (excluida la bibliografía) es de 8.000, un máximo de 5 autores, 100 referencias bibliográficas y un máximo de 5 entre tablas y figuras.

9. REVISIONES SISTEMÁTICAS

Es una revisión de las publicaciones previas relacionada con un tema de interés incluyendo metaanálisis.

Se acompaña de un análisis crítico y de la casuística propia al respecto que permita obtener conclusiones racionales y válidas.

Debe acompañarse de un resumen y el límite de palabras excluida la bibliografía es de 8.000, un máximo de 5 autores, 100 referencias bibliográficas y entre tablas y figuras un máximo de 8.

10. ARTÍCULOS ESPECIALES

Publicación original que por su actualidad efectúe un planteamiento diagnóstico y terapéutico así como recomendaciones de Salud Pública en cuanto a medidas profilácticas y terapéuticas que deban de manejarse.

En principio serán por invitación del Comité Editorial pero no de forma excluyente.

El número de palabras de texto (incluido el resumen pero excluida la bibliografía) no debe superar las 5.000 palabras; el número de referencias máximo será de 50; no se podrá sobrepasar de 5 tablas y 8 figuras.

11. IMPLICACIONES CLÍNICAS DE INVESTIGACIÓN BÁSICA

Artículos donde se expresan opiniones razonadas y de contenido documentado basado en la experiencia clínica del profesional y sobre todo en patologías y procedimientos cuyo soporte metodológico y científico sea cualquier ciencia básica.

No deben de sobrepasar 2.000 palabras excluida la bibliografía, 50 referencias bibliográficas y 5 páginas entre tablas y figuras.

12. CORRESPONDENCIA

Se plantearán dudas o controversias relacionadas con artículos publicados recientemente en la revista, sin aceptarse las que supongan simplemente una experiencia adicional. Para su aceptación las cartas deben recibirse antes de dos meses posteriores a la publicación del artículo al que hacen referencia. Las cartas serán transmitidas al autor responsable del artículo citado para su posible respuesta, y será potestad de la dirección de la revista el incluir comentarios adicionales relacionados con las cartas y/o la respuesta de sus autores.

No deben sobrepasar las 300 palabras (excluida bibliografía), y un máximo de 5 referencias bibliográficas, 3 autores y 1 figura o tabla.

TABLAS

- Las tablas se numerarán correlativamente con números romanos, según sean citadas en el texto y se incluirán cada una de ellas en hojas separadas al final del artículo. Cada una debe llevar un título comprensible sin necesidad de acudir al artículo. Las abreviaturas utilizadas se indicarán en el pie de la tabla.

FIGURAS

- Las fotografías, esquemas y gráficas irán numeradas en cifras arábigas de manera correlativa y conjunta, bajo el nombre genérico de figuras.
- Cada una se incluirá en un archivo aparte, preferiblemente en formato JPG o TIFF.
- Los pies de figura se incluirán en una página al final del manuscrito, tras la bibliografía o tras las tablas, si las hubiera, con la numeración arábica que corresponda a la figura.
- El pie contendrá la información necesaria para interpretar correctamente la figura sin recurrir al texto.
- Las figuras no repetirán datos ya escritos en el texto.
- El nombre y los datos que identifiquen al paciente no constarán en las figuras.
- La revista no acepta material previamente publicado. Los autores son responsables de obtener los oportunos per-

misos para reproducir parcialmente material (texto, tablas o figuras) de otras publicaciones. Estos permisos deben solicitarse tanto al autor como a la editorial que ha publicado dicho material.

- También se solicitará permiso de publicación a la institución que ha financiado la investigación.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

- Cuando se describen experimentos que se han realizado en seres humanos se debe indicar si los procedimientos seguidos se conformaban a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable (institucional o regional) y la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1983. No se deben utilizar nombres, iniciales o números de hospital, sobre todo en las figuras. Cuando se describen experimentos en animales se debe indicar si se han seguido las pautas de una institución o consejo de investigación internacional o una ley nacional reguladora del cuidado y la utilización de animales de laboratorio.
- No se aceptan los materiales ya publicados con anterioridad. Los autores serán los responsables de lograr la autorización para la reproducción aunque sea de forma parcial de los materiales (texto, tablas, figuras) incluidos en otras publicaciones, y de citar con precisión su origen.

Conflicto de intereses. La revista espera que los autores declaren cualquier relación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo remitido.

Las afirmaciones y opiniones expresadas en los artículos y comunicaciones de *Progresos de Obstetricia y Ginecología* son las de los autores y no reflejan necesariamente las del Comité Editorial, y tanto la Dirección como la Editorial declinan cualquier responsabilidad en relación con los conflictos de autoría surgidos de textos publicados. Ni el Comité Editorial ni la Editorial garantizan, justifican o defienden ninguno de los productos o servicios anunciados en la Revista, y tampoco garantizan nada de lo afirmado por los fabricantes de tales productos o servicios.

Autoría. En la lista de autores deben figurar únicamente aquellas personas que han contribuido intelectualmente al desarrollo del trabajo. Haber ayudado en la colección de datos o haber participado en alguna técnica no son por sí mismos criterios suficientes para figurar como autor. En general, para figurar como autor se deben cumplir los siguientes requisitos:

- Haber participado en la concepción y realización del trabajo que ha dado como resultado el artículo en cuestión.
- Haber participado en la redacción del texto y en las posibles revisiones del mismo.
- Haber aprobado la versión que finalmente va a ser publicada.

Progresos de Obstetricia y Ginecología declina cualquier responsabilidad sobre posibles conflictos derivados de la autoría de los trabajos que se publican en la Revista.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Los autores deben mencionar en la sección de métodos que los procedimientos utilizados en los pacientes y controles han sido realizados tras obtención de un consentimiento informado.

Las fotografías o datos de pacientes no pueden ser identificativos. Debe obtenerse consentimiento informado siempre que no pueda garantizarse el anonimato del paciente.

PROCESO EDITORIAL

Una vez enviado correctamente un original se acusa su recibo mediante un correo electrónico al autor correspondiente. Todos los manuscritos serán valorados por el Comité de Redacción de *Progresos de Obstetricia y Ginecología* y se envían a jueces externos. La valoración, que seguirá un protocolo establecido a tal efecto, será anónima, por lo que no aparecerán los nombres de los autores ni el origen del documento. En el caso de que el trabajo necesitara correcciones, éstas deberán ser remitidas a la Revista en un plazo inferior a un mes; transcurrido este tiempo, se desestimarán esa versión del trabajo para publicación. No se aceptará de forma definitiva ningún trabajo hasta que la totalidad de las correcciones haya sido satisfecha. Para facilitar la tarea del Comité Editorial, cuando los autores envíen de nuevo un manuscrito previamente evaluado, adjuntarán una carta en donde expondrán las modificaciones efectuadas (sección, página, línea) y, en su caso, los puntos de vista divergentes.

Progresos de Obstetricia y Ginecología se reserva el derecho de realizar cambios o introducir modificaciones en el estudio en aras de una mejor comprensión del mismo, sin que de ello se deriven cambios en su contenido. Los trabajos se publicarán agrupados según criterios científicos.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Corrección de pruebas. Se enviará por correo electrónico una prueba en pdf del artículo al autor de correspondencia, a menos que se indique un correo alternativo. La prueba se revisará cuidadosamente y se marcarán los posibles errores, devolviendo las pruebas corregidas por correo electrónico a la redacción de la revista en un plazo de 48 horas. El Comité de Redacción se reserva el derecho de admitir o no las correcciones efectuadas por el autor en la prueba de impresión.

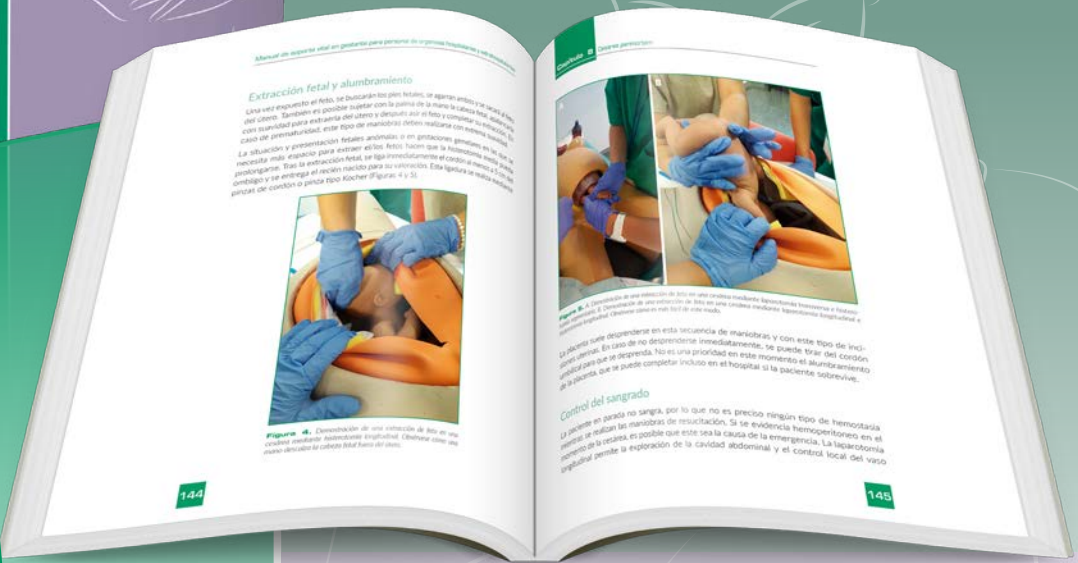
El envío de un artículo a *Progresos de Obstetricia y Ginecología* implica la aceptación de estas normas de publicación y de la decisión final acerca de la aceptación o rechazo del artículo para su publicación.

OCTUBRE 2018

Manual de

Soporte vital en gestante

para personal de urgencias hospitalarias y extrahospitalarias



Incluido en el

PLAN NACIONAL DE RCP

de **SeMicyuc** como parte de su currículo a nivel nacional

LOS PROFESIONALES DEL ENFERMO CRÍTICO



www.grupoaran.com

91 745 20 38/91 782 00 30

pedidos@grupoaran.com

La vitamina D todos

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada cápsula contiene 0,266 mg (266 microgramos) de calcifediol (15.960 UI de vitamina D). Excipientes con efecto conocido: Cada cápsula contiene 4,98 mg de etanol, 31,302 mg de sorbitol (70% v/v) (E-420), 0,958 mg de colorante amarillo anaranjado (E-110) y otros excipientes. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Cápsula blanda. Cápsula blanda de gelatina de color naranja. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1 Indicaciones terapéuticas.** En adultos: Tratamiento de la deficiencia de vitamina D, en aquellos casos en los que se requiera la administración inicial de dosis elevadas o se prefiera una administración espaciada en el tiempo, como en las siguientes situaciones: • Como adyuvante en el tratamiento de la osteoporosis. • En pacientes con síndrome de malabsorción. • Osteodistrofia renal. • Problemas óseos inducidos por tratamiento con fármacos corticoides. **4.2 Posología y forma de administración.** Posología. La ingesta dietética de vitamina D y la exposición solar varían entre pacientes y deben tenerse en cuenta al calcular la dosis apropiada de medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. La dosis, la frecuencia y la duración del tratamiento, se determinará según los niveles plasmáticos de 25-OH-colecalciferol, del tipo y situación del paciente y de otras comorbilidades como obesidad, síndrome de malabsorción, tratamiento con corticoides. Se debe administrar aquella dosis que produzca unos niveles de calcio sérico entre 9-10 mg/dL. La determinación plasmática de 25-OH-colecalciferol se considera la forma más aceptada para diagnosticar la deficiencia de vitamina D. Se puede aceptar que existe deficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol < 20 ng/ml e insuficiencia de vitamina D con niveles séricos de 25-OH-colecalciferol entre 20 y 24 ng/ml. En sujetos normales, las concentraciones séricas medias oscilan entre 25 y 40 ng/ml de 25-OH-colecalciferol. La dosis recomendada es una cápsula (0,266 mg de calcifediol) una vez al mes. • Insuficiencia de vitamina D. Se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 2 meses. • Deficiencia de vitamina D: Se recomienda la administración inicial de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) al mes durante 4 meses. • Como coadyuvante en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes con deficiencia de vitamina D se recomienda la administración de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual durante 3-4 meses. Existen poblaciones de alto riesgo de deficiencia de vitamina D en las que puede ser necesario administrar dosis superiores o pautas más prolongadas, tras comprobar analíticamente la magnitud de la deficiencia y realizando un control periódico de niveles séricos de 25-OH-colecalciferol. • Osteodistrofia renal. Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) semanal o quincenal. • Problemas óseos inducidos por fármacos corticosteroides: Se recomienda la toma de una cápsula (0,266 mg de calcifediol) mensual. • En pacientes con mayores deficiencias de vitamina D o síndrome de malabsorción se recomienda repetir a la semana la dosis de inicio (0,266 mg de calcifediol), seguida de una cápsula una vez al mes durante 4 meses, controlando la concentración plasmática de 25-OH-colecalciferol. En función de estos niveles podría requerirse un aumento de la dosis o de la frecuencia de administración. Una vez establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. En general las dosis deben reducirse cuando mejoren los síntomas porque los requerimientos de medicamentos análogos a la vitamina D normalmente disminuyen tras la recuperación del hueso. Es conveniente conocer las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol a los 3 meses de iniciada la suplementación para confirmar que se encuentran dentro del intervalo deseable o preferente (30-60 ng/ml). Una vez establecido el valor dentro del intervalo se interrumpirá el tratamiento o se espaciará más la pauta. **Población pediátrica.** Para uso en niños existe autorizado el medicamento Hidroferol 0,1 mg/ml gotas orales en solución, con menor concentración de dosis. **Forma de administración.** Vía oral. La cápsula se puede tomar con agua, leche u otros zumo. **4.3 Contraindicaciones.** - Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. - Hipercalcemia (calcemia > 10,5 mg/dl), hipercalcia (eliminación de calcio anormalmente elevada en orina). - Litiasis cálcica. - Hipervitaminosis D. **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo.** - Los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol reflejan el estatus de vitamina D del paciente, pero para obtener una respuesta clínica adecuada a la administración oral de calcifediol se requiere también que la ingesta de calcio en la dieta sea adecuada. Por tanto, para controlar los efectos terapéuticos, se deberían monitorizar en suero, además del 25-OH-colecalciferol, el calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, y calcio y fósforo urinarios en 24 horas; una caída en los niveles séricos de fosfatasa alcalina normalmente precede a la aparición de hipercalcemia. Una vez que el paciente tiene normalizados estos parámetros y está en régimen de tratamiento de mantenimiento, se deberían realizar regularmente las citadas determinaciones, especialmente los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio. - **Insuficiencia hepática o biliar:** En caso de insuficiencia hepática, se puede producir una incapacidad para absorber el calcifediol, al no producirse sales biliares. - **Insuficiencia renal:** Se aconseja administrar con precaución. El uso de este medicamento en pacientes con enfermedad renal crónica debe ir acompañado de controles periódicos de calcio y fósforo plasmáticos, y prevenir la hipercalcemia. El riñón va a dar lugar al calcitriol, por lo que en caso de una insuficiencia renal grave (aclaramiento renal de creatinina menor a 30 ml/minuto) puede producirse una disminución muy importante de los efectos farmacológicos. - **Insuficiencia cardíaca:** Se requiere una especial precaución. Se debe monitorizar en todo momento la calcemia del individuo, especialmente en pacientes en tratamiento con digitálicos, ya que podría producirse hipercalcemia y aparecer arritmias; se recomienda realizar dichas determinaciones dos veces por semana al comienzo del tratamiento. - **Hipoparatiroidismo:** La 1-alfa-hidroxicálsea va a activarse por la paratohormona, por lo que en caso de insuficiencia paratiroidea, puede disminuir la actividad del calcitriol. - **Calculos renales:** Se debe controlar la calcemia, ya que la vitamina D, al aumentar la absorción del calcio, puede agravar el cuadro. Solo se deben administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes si los beneficios superan a los riesgos. - En pacientes con una inmovilización prolongada puede ser necesaria ocasionalmente la reducción de la dosis para evitar hipercalcemia. - Hay patologías que afectan a la capacidad del intestino para absorber a la vitamina D, como en caso de síndrome de malabsorción o enfermedad de Crohn. - Pacientes con sarcoidosis, tuberculosis u otras enfermedades granulomatosas: Debe emplearse con precaución, dado que en estas patologías hay una mayor sensibilidad al efecto de la vitamina D y aumentan el riesgo de padecer reacciones adversas a dosis inferiores a las recomendadas del medicamento. En estos pacientes es preciso controlar las concentraciones séricas y urinarias de calcio. - El paciente y sus familiares u/o cuidadores deberán ser informados de la importancia del cumplimiento de la posología indicada y de las recomendaciones acerca de la dieta y de la toma concomitante de suplementos de calcio con el fin de prevenir la sobredosificación. - **Interferencias con pruebas analíticas:** Se debe advertir a los pacientes que este medicamento contiene un componente que puede producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas: Determinación de colesterol: El calcifediol puede interferir con el método de Zlatkis-Zak, dando lugar a falsos aumentos de los niveles de colesterol sérico. **Pacientes de edad avanzada:** Los ancianos en general tienen mayores necesidades de vitamina D debido a una disminución de la capacidad de la piel para producir calcitriol desde su precursor 7-desidrocolesterol, a una reducción de la exposición al sol, a alteraciones de la funcionalidad renal o a disfunciones digestivas que disminuyan la absorción de vitamina D. **Advertencias sobre excipientes.** Este medicamento contiene un 1% de etanol (alcohol), que se corresponde con una cantidad de 4,98 mg/cápsula. Este medicamento contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene colorante amarillo anaranjado S (E-110). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico. **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** - **Fenitoína, fenobarbital, primidona** y otros inductores enzimáticos: Los inductores enzimáticos pueden reducir las concentraciones plasmáticas de calcifediol e inhibir sus efectos por inducción de su metabolismo hepático. - **Glucosidos cardíacos:** El calcifediol puede producir una hipercalcemia, que puede a su vez potenciar los efectos inotrópicos de la digoxina y su toxicidad, produciendo arritmias cardíacas. - **Fármacos que disminuyen la absorción del calcifediol, como la colestiramina, el colestipol o el orlistat,** que pueden producir una disminución de los efectos. Se recomienda distanciar las dosis de estos medicamentos y los suplementos de vitamina D al menos 2 horas. - **Parafina y aceite mineral:** Debido a la liposolubilidad del calcifediol, puede disolverse en la parafina y disminuir su absorción intestinal. Se recomienda utilizar otro tipo de laxantes o al menos distanciar las dosis. - **Diuréticos tiazídicos:** La administración conjunta de un diurético tiazídico (hidroclorotiazida) con suplementos de vitamina D, en pacientes con hipoparatiroidismo pueden dar lugar a una hipercalcemia, que puede ser transitoria o requerir interrupción de tratamiento del análogo de vitamina D. - Algunos antibióticos, como la **penicilina, la neomicina y el cloranfenicol,** pueden aumentar la absorción de calcio. - **Agentes que ligan fosfatos como sales de magnesio:** Como la vitamina D tiene efecto sobre el transporte de fosfato en el intestino, riñón y hueso, podría producirse hipermagnesemia; la dosis de agentes que se unen al fosfato deberá ajustarse de acuerdo con las concentraciones séricas de fosfato. - **Verapamilo:** Hay estudios en los que se ha registrado una posible inhibición de la acción antianginoso, por antagonismo de sus acciones. - **Vitamina D:** Debe evitarse la coadministración de cualquier análogo de Vitamina D ya que pueden crearse efectos aditivos positivos e hipercalcemia. - **Suplementos de calcio:** Debe evitarse la ingesta no controlada de preparados adicionales que contengan calcio. - **Corticosteroides:** contrarrestan los efectos de los medicamentos análogos a la vitamina D, como calcifediol. **Interacción con alimentos y bebidas.** Deben tenerse en cuenta los alimentos que puedan estar suplementados con vitamina D, ya que pueden crear efectos aditivos. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia.** Embarazo. No hay estudios controlados con calcifediol en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). No debe utilizarse Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas durante el embarazo. **Lactancia.** El calcifediol es excretado en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. La ingestión materna de altas dosis de calcifediol puede producir niveles altos de calcitriol en leche y causar hipercalcemia en el lactante. Hidroferol 0,266 mg cápsulas blandas no debe utilizarse durante la lactancia. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de Hidroferol sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. **4.8 Reacciones adversas.** Las reacciones adversas de calcifediol son, en general, poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) aunque a veces son moderadamente importantes. Los efectos adversos más significativos son relativos a ingesta excesiva de vitamina D, es decir suelen estar asociados a sobredosificación o a tratamientos prolongados, sobre todo cuando se asocia con altas dosis de calcio. Las dosis de análogos a vitamina D requeridas para producir hipervitaminosis varían considerablemente entre individuos. Las reacciones adversas más características se deben a la hipercalcemia que puede generar, y pueden aparecer de forma precoz o tardía: **Trastornos endocrinos:** Pancreatitis, entre los síntomas tardíos de hipercalcemia. **Trastornos del metabolismo y de la nutrición:** Elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, hipercalcemia. **Trastornos del sistema nervioso:** Si se ha producido hipercalcemia moderada pueden aparecer: debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, irritabilidad. **Trastornos oculares:** En raras ocasiones ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), a dosis muy altas puede producirse fotofobia y conjuntivitis con calcificaciones corneales. **Trastornos cardíacos:** En caso de hipercalcemia se pueden producir arritmias cardíacas. **Trastornos gastrointestinales:** Náuseas, vómitos, sequedad de boca, estreñimiento, trastornos del gusto, con un sabor metálico, calambres abdominales; en caso de hipercalcemia que progrese se puede producir anorexia. **Trastornos hepato-biliares:** Con niveles altos de calcemia puede producirse incremento de transaminasas (SGOT y SGPT). **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** En caso de hipercalcemia, al inicio pueden aparecer dolor óseo y muscular, calcificaciones en tejidos blandos. **Trastornos renales y urinarios:** Manifestaciones de hipercalcemia son: nefrocalcinosis y deterioro de la función renal (con poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria). **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** Síntomas tardíos de hipercalcemia son: rinorrea, prurito, hipertermia, disminución de la libido. **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaram.es. **4.9 Sobredosis.** Síntomas: La administración de vitamina D a dosis altas o durante largos periodos de tiempo puede producir hipercalcemia, hipercalcia, hiperfosfatemia e insuficiencia renal. Como síntomas iniciales de la intoxicación pueden aparecer debilidad, fatiga, somnolencia, cefalea, anorexia, sequedad de boca, sabor metálico, náuseas, vómitos, espasmos abdominales, poliuria, polidipsia, nicturia, estreñimiento o diarrea, vértigos, tinnitus, ataxia, exantema, hipotonia (sobre todo en niños), dolor muscular u óseo e irritabilidad. Entre los síntomas más tardíos de la hipercalcemia están: rinorrea, prurito, disminución de la libido, nefrocalcinosis, insuficiencia renal, osteoporosis en adultos, retardo del crecimiento en niños, pérdida de peso, anemia, conjuntivitis con calcificación, fotofobia, pancreatitis, elevación del nitrógeno ureico en sangre (BUN), albuminuria, hipercolesterolemia, incremento de transaminasas (SGOT y SGPT), hipertermia, calcificación vascular generalizada, convulsiones, calcificación de tejidos blandos. Raramente, los pacientes pueden desarrollar hipertensión o síntomas psicóticos; la fosfatasa alcalina sérica puede disminuir; los desequilibrios hidroelectrolíticos junto con moderada acidosis pueden dar lugar a arritmias cardíacas. En las situaciones más graves, en las que la calcemia supera los 12 mg/dl, se puede generar síncope, acidosis metabólica y coma. Aunque los síntomas de la sobredosis suelen ser reversibles podría provocarse fallo renal o cardíaco. Está aceptado que niveles séricos de 25-OH-colecalciferol superiores a 150 ng/ml pueden asociarse con un aumento de la incidencia de efectos adversos. Es típico de esta sobredosis el aumento de calcio, fosfato, albumina y nitrógeno ureico en sangre y los de colesterol y transaminasas en sangre. **Tratamiento:** El tratamiento de la intoxicación por el calcifediol consiste en: 1. Retirada del tratamiento (con calcifediol) y de cualquier suplemento de calcio que se esté administrando. 2. Seguir una dieta baja en calcio. Para aumentar la eliminación del calcio se aconseja administrar grandes volúmenes de líquidos, tanto por vía oral como por vía parenteral, y si es necesario, administrar glucocorticoides y realizar una diuresis forzada con diuréticos del asa como la furosemida. 3. En el caso de que la ingestión haya ocurrido en las 2 horas anteriores, se puede realizar un lavado gástrico y forzar la emesis. Si la vitamina D ha pasado ya del estómago, se puede administrar también un laxante del tipo de la parafina o aceite mineral. Si la vitamina D ya se ha absorbido, se puede recurrir a una hemodilisis o a una diálisis peritoneal con una solución dializadora carente de calcio. La hipercalcemia consecuencia de la administración durante largo tiempo de calcifediol persiste aproximadamente 4 semanas tras la interrupción del tratamiento. Los signos y síntomas de hipercalcemia son normalmente reversibles, pero la calcificación metastásica puede producir insuficiencia renal o cardíaca graves y muerte. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Vitamina D y análogos. Calcifediol. Código ATC: A11CC06. **Mecanismo de acción.** La vitamina D tiene dos formas principales: D₂ (ergocalciferol) y D₃ (colecalciferol). La vitamina D₃ se sintetiza en la piel por la exposición a la luz solar (radiación ultravioleta) y se obtiene en la dieta. La vitamina D₃ debe someterse a un proceso metabólico de dos pasos para ser activa; el primer paso se produce en la fracción microsomal del hígado donde es hidroxilada en la posición 25 (25-hidroxicolecalciferol o calcifediol); el segundo proceso tiene lugar en el riñón donde se forma el 1,25-dihidroxicolecalciferol o calcitriol por intervención de la enzima 25-hidroxicolecalciferol 1-hidroxilasa; la conversión a 1,25-hidroxicolecalciferol está regulada por su propia concentración, por la hormona paratiroidea (PTH) y por la concentración sérica de calcio y fosfato; existen otros metabolitos de función no conocida. Desde el riñón, el 1,25-hidroxicolecalciferol es transportado a los tejidos diana (intestino, hueso, posiblemente riñón y glándula paratiroidea) por unión a proteínas específicas del plasma. **Efectos farmacodinámicos.** La vitamina D fundamentalmente aumenta la absorción de calcio y fósforo en el intestino y favorece la formación y mineralización ósea normal y actúa a tres niveles: Intestino: estimula la absorción de calcio y fósforo en el intestino delgado. Hueso: el calcitriol estimula la formación ósea al aumentar los niveles de calcio y fosfato y estimula las acciones de los osteoblastos. Riñones: el calcitriol estimula la reabsorción tubular del calcio. En las glándulas paratiroideas: la vitamina D inhibe la secreción de hormona paratiroidea. **5.2 Propiedades farmacocinéticas. Absorción.** El calcifediol o 25-hidroxicolecalciferol, como medicamento análogo a la vitamina D, se absorbe bien a nivel intestinal si la absorción de grasas es normal, a través de los quilomicrones, principalmente en las porciones medias del intestino delgado; por este procedimiento se absorbe aproximadamente en un 75-80%. **Distribución.** El calcifediol es la principal forma circulante de la vitamina D. Las concentraciones séricas de 25-OH-colecalciferol reflejan las reservas del organismo de vitamina D que en personas sanas suelen ser de 25 a 40 ng/ml (62,5 a 100 nmol/l). Tras la administración oral del calcifediol, el tiempo en que se alcanza la concentración máxima en suero es de aproximadamente 4 horas. Su semivida es del orden de los 18 a 21 días y su almacenamiento en tejido adiposo es menos importante que el de la vitamina D, debido a su menor liposolubilidad; el calcifediol se almacena en el tejido adiposo y músculo por periodos prolongados. La presentación en forma de cápsulas blandas presenta un 22% más de biodisponibilidad que la presentación en forma de solución oral en ampollas. Esta diferencia no se considera clínicamente relevante dado que la dosis se debe determinar de forma individual en función de los niveles séricos de 25-OH-colecalciferol y de calcio y estos niveles se deben controlar a lo largo del tratamiento. **Eliminación.** El calcifediol se excreta fundamentalmente en la bilis. **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad.** Altas dosis de vitamina D (de 4 a 15 veces las dosis recomendadas en humanos) han demostrado ser teratogénicas en animales, pero hay escasez de estudios en humanos. La vitamina D puede producir una hipercalcemia en la madre que de lugar asimismo a un síndrome de estenosis aórtica supravulvar, retinopatía y a retraso mental en el niño y neonato. **6. DATOS FARMACÉUTICOS. 6.1 Lista de excipientes.** Etanol absoluto anhidro, Triglicéridos de cadena media, Gelatina, Glicerina vegetal, Sorbitol (70%) (E-420), Dióxido de titanio (E-171), Colorante amarillo anaranjado (E-110), Agua purificada. **6.2 Incompatibilidades.** No procede. **6.3 Período de validez.** 30 meses. **6.4 Precauciones especiales de conservación.** No requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase.** Envase conteniendo 5 o 10 cápsulas en blíster de Al-Al o en blíster de PVC/PVDC-Al. **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.** Ninguna especial para su eliminación. La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** FAES FARMA S.A. Máximo Aguirre, 14, 48940 Leizaola (Bizkaia). **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN.** 80.095. **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN.** Fecha de la primera autorización: 5-agosto-2015. **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO.** Agosto 2015. La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. **CONDICIONES DE LA PRESTACIÓN FARMACÉUTICA.** Con receta ordinaria. **RÉGIMEN DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN.** Aportación normal. Hidroferol cápsulas blandas: envase 10 cápsulas: 12,61 Euros (PVP); 13,11 Euros (PVP IVA); envase 5 cápsulas: 6,30 Euros (PVP); 6,56 Euros (PVP IVA).