REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

Noviembre - Diciembre 2017

Año MMXVII

755

EDITORIAL

Mejorar la información, poder usarla en la practica clínica y trasmitir la experiencia
Palacios, S

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados perinatales en 2015 en el CHUC: relación edad materna avanzada y técnicas de reproducción asistida
Carballo Lorenzo. V.J, Padilla Pérez. A.I, Vaca Sánchez. R, Martínez Wallin. I, Correa Rancel. M, Delia Báez Quintana. R, Troyano Luque. J.M

Herpes genital: caracteristicas clinicas y evolutivas a partir de una serie de 53 casos en 10 años (2008-2017)
López-Olmos, J

Patologia ginecologica en mujeres con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
López-Olmos, J

REVISIÓN DE CONJUNTO

Importancia de la Vitamina D en Salud de la mujer en el Siglo XXI
Manuel. M, Calvo. P, Moreno. A, Arenas. B

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Implicaciones de la genética y genómica en el diagnóstico y tratamiento de las anomalías fetales
Gonzalez Gonzalez, A

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida. Alfredo Di Stefano
Cruz y Hermida, J

CARTA DE LAS MATRONAS

Un regalo para... "todas-os"

Seguro de **Automóvil**

EL SEGURO DE AUTO
DE A.M.A
SEGUNDO MEJOR
VALORADO DEL SECTOR

Fuente: Indice Stiga JUNIO 2016
de Experiencia de Cliente ISCX

Hasta un

60%* bonificación
en su seguro de Automóvil

- NUEVOS SERVICIOS DE ITV Y GESTORÍA
- AMPLIA RED DE TALLERES PREFERENTES
- REPARACIÓN Y SUSTITUCIÓN DE LUNAS A DOMICILIO CON DESCUENTOS DE UN 50% POR NO SINIESTRALIDAD
- PÓLIZAS DE REMOLQUE
- LIBRE ELECCIÓN DE TALLER
- ASISTENCIA EN VIAJE 24 HORAS DESDE KILÓMETRO CERO
- PERITACIONES EN 24-48 HORAS
- RECURSOS DE MULTAS
- DECLARACIÓN DE SINIESTROS POR TELÉFONO E INTERNET

A.M.A.
agrupación mutual aseguradora
LA MUTUA DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS

www.amaseguros.com
902 30 30 10 / 913 43 47 00

Síganos en

y en nuestra APP

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

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

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

(*) Promoción válida para presupuestos de nueva contratación, realizados hasta el 31 de marzo de 2018. No acumulable a otras ofertas. Consulte condiciones en su oficina provincial A.M.A.

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

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRIGIDA A:
Especialistas en Ginecología y Obstetricia

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

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

Correl electrónico:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

Periodicidad:
6 números al año

Disponible en Internet:
www.tokoginepractica.com

EDICIÓN PUBLICIDAD
91 639 59 65

SUSCRIPCIONES
91 639 59 65

TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

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

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

ISSNO: 0040-8867

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO
Cruz y Hermida, J

DIRECTOR
Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO
Huertas, M.A

EDITORES
Palacios, S
Zapardiel Gutiérrez, I

SECRETARIOS DE REDACCIÓN
Escribano, J.J

COMITE CIENTÍFICO

Acién Álvarez, P.
Álvarez de los Heros, J.I.
Balagueró Lladó, L.
Barri Ragué, P. N.
Barrio Fernández, P. del
Becerro de Bengoa, C.
Bonilla Musoles, F.
Bruna Catalan, I.
Castelo-Branco, C.
Carrasco Rico, S.
Comino Delgado, R.
Cortés Bordoy, J.
Criado Enciso, F.
Cristóbal García, I.
Cuadros López, J.L.
Díaz Recasens, J.
Ezcurdia Gurpegui, M.
Espuña Pons, M.
Ferrer Barriendos, J.
Florido Navío, J.
Fuente Pérez, P. de la
Fuente Ciruela, P. de la
Fuente Valero, J. de la
García Hernández, J. A.
González González, A.
Hernández Aguado, J.J.
Huertas Fernández, M.A.
Lailla Vicens, J. M.
Lazon Lacruz, R.
López García,G.
Manzanera Bueno, G.
Martínez Pérez, O.
Martínez-Astorquiza, T.
Miguel Sesmero, J. R. de
Montoya Videsa, L.
Novo Domínguez, A.
Pérez - López, F. R.
Pérez-Medina, T.
Sabatel López, R.
Sánchez Borrego, R.
San Frutos Llorente, L.
Tejerizo López, L. C.
Troyanno Luque, J.
Usandizaga Calpasoro, M.
Usandizaga Elio, R.
Vidart Aragón, J. A.
Zamarriego Crespo, J.

SUMARIO

AÑO MMXVII ♦ NOVIEMBRE - DICIEMBRE 2017 ♦ NÚMERO 755

EDITORIAL

Mejorar la información, poder usarla en la practica clínica y trasmitir la experiencia
Palacios, S 219

ARTÍCULO ORIGINAL

Resultados perinatales en 2015 en el CHUC: relación edad materna avanzada y técnicas de reproducción asistida
Carballo Lorenzo. V.J, Padilla Pérez. A.I, Vaca Sánchez. R, Martínez Wallin. I, Correa Rancel. M, Delia Báez Quintana. R, Troyano Luque. J.M 221

Herpes genital: caracteristicas clinicas y evolutivas a partir de una serie de 53 casos en 10 años (2008-2017)
López-Olmos, J 228

Patologia ginecologica en mujeres con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
López-Olmos, J 236

REVISIÓN DE CONJUNTO

Importancia de la Vitamina D en Salud de la mujer en el Siglo XXI
Manuel. M, Calvo. P, Moreno. A, Arenas. B 243

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Implicaciones de la genética y genómica en el diagnóstico y tratamiento de las anomalías fetales
Gonzalez Gonzalez, A 250

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida. Alfredo Di Stefano
Cruz y Hermida, J 262

CARTA DE LAS MATRONAS

Un regalo para... "todas-os" 266

CONTENTS

MMXVII YEARS ♦ NOVEMBER - DECEMBER 2017 ♦ NUMBER 755

EDITORIAL

Mejorar la información, poder usarla en la practica clínica y trasmitir la experiencia
Palacios, S 219

ORIGINAL ARTICLES

Perinatal results in 2015 at CHUC: Relationship within advanced maternal age and assisted reproductive techniques
Carballo Lorenzo. V.J, Padilla Pérez. A.I, Vaca Sánchez. R, Martínez Wallin. I, Correa Rancel. M, Delia Báez Quintana. R, Troyano Luque. J.M 221

Genital Herpes: clinical and evolutional characteristics in 53 cases during 10 years (2008-2017)
López-Olmos, J 228

Gynecologic pathology in women with Crohn is disease and ulcerative colitis
López-Olmos, J 236

REVISIÓN DE CONJUNTO

Importance of Vitamin D in women is health in the 21st century
Manuel. M, Calvo. P, Moreno. A, Arenas. B 243

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Implicaciones de la genética y genómica en el diagnóstico y tratamiento de las anomalías fetales
Gonzalez Gonzalez, A 250

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida. Alfredo Di Stefano
Cruz y Hermida, J 262

CARTA DE LAS MATRONAS

Un regalo para... "todas-os" 266

EDITORIAL

MEJORAR LA INFORMACIÓN, PODER USARLA EN LA PRACTICA CLÍNICA Y TRASMITIR LA EXPERIENCIA

Dr. Santiago Palacios, Director del Instituto Palacios de salud y Medicina de la Mujer, Presidente de GINEP.

La medicina en nuestro País está cambiando rapidamente, y la Ginecología y Obstetricia no se queda atrás. La aparición de importantes Instituciones privadas dedicadas a nuestra especialidad, junto con los cambios acontecidos en la salud pública y la formación continuada, exigen cambios importantes en todos los sectores. Esta revista se ha hecho eco de este ambiente y quiere dar un cambio sustancial a la misma.

Claro que ha cambiado la información, hoy es fácil aceder a multiples trabajos através de pubmed, además cada vez es más fácil obtenerlo gratis, por lo tanto estudiar y saber la actualidad se ha simplificado. Sin embargo, la ingente información existente, la falta de tiempo y poder llevar a la practica lo que hemos estudiado, no es tan fácil. Por ello tanto las recomendaciones que salen de las diferentes sociedades científicas así como los cursos y simposios organizados, en la que expertos nos simplifican y aclaran cada tema se hacen prioritarios.

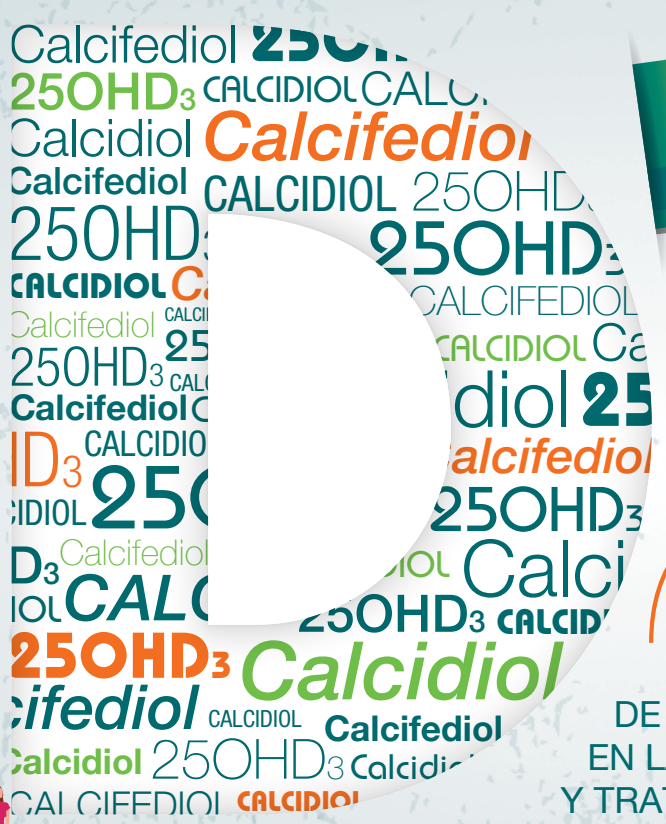
La posibilidad de que con esta revista decana en ginecología y obstetricia podamos trasmitir las recomendaciones de diferentes patologías de nuestra especialidad se hace necesaria y práctica. Damos la bienvenida en este nuevo proceso de la revista a las matronas, seguros de que pueden sumar conocimientos y experiencias. Juntos tenemos la misión de estar al día en nuestra formación para que redunde en beneficio de las mujeres.

Por ello, queremos señalar que además de seguir aceptando los artículos originales, que son el buque insignia de cualquier revista científica, abrimos la posibilidad a temas monografícos y recomendaciones científicas realizadas por las diferentes sociedades o grupos de expertos. Por otra parte parece importante incluir entrevistas en video y webinars. Ambas, crean posibilidades directas e imagines que seguro que mejoran el intercambio de conocimientos. Además queremos publicar aquellos resumenesy/o temas presentados en congresos siempre y cuando la sociedad organizadora considere oportuno diseminar los conocimientos presentados.

El punto fuerte de la revista es que llega on.line y gratuitamente a más de 8000 médicos y ahora se añaden todas las matronas. Va a ser un esfuerzo, pero siempre compensa cuando se disemina el conocimiento de forma Universal.

Santiago Palacios
Editor de Toko Ginecologia
Madrid 26/diciembre /2017

HIDROFEROL® 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol



NUEVA Y ÚNICA presentación de
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

35 años

DE EXPERIENCIA
EN LA PREVENCIÓN
Y TRATAMIENTO DE LA
HIPOVITAMINOSIS D

Calcifediol, la vitamina D siempre

RENTABILIDAD

53% AHORRO*

FINANCIADO POR EL SNS

APTO PARA CELÍACOS

SIN LACTOSA

Cada cápsula contiene 16.000 UI (0,266 mg)

10 cápsulas blandas

HIDR0217100002217

FAES FARMA

* Según ficha técnica Hidroferol® frente a otros compuestos con colecalciferol.

Artículo Original

Resultados perinatales en 2015 en el CHUC: relación edad materna avanzada y técnicas de reproducción asistida

Perinatal results in 2015 at CHUC: Relationship within advanced maternal age and assisted reproductive techniques

Carballo Lorenzo. V.J, Padilla Pérez. A.I, Vaca Sánchez. R, Martínez Wallin. I, Correa Rancel. M, Delia Báez Quintana. R, Troyano Luque. J.M

Servicio de Obstetricia y Ginecología
Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC). TENERIFE.
Universidad de la Laguna (ULL).
Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Medicina Preventiva y Salud Pública, Toxicología, Medicina Legal y Forense, Farmacología y Parasitología

RESUMEN

Objetivo: Analizar los resultados obstétricos y perinatales en gestaciones de ≥ 40 años, diferenciando aquellas cuyo embarazo fue conseguido espontáneamente de las que se sometieron a técnicas de reproducción asistida (TRA).

Material y Métodos: Estudio retrospectivo, realizado durante el año 2015 en el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC) en embarazos ≥ 40 años: Del total de 130 gestaciones únicas, se compararon las gestaciones espontáneas (GE) (n=111) frente a gestaciones conseguidas por TRA (n=19), y dentro de ellas las conseguidas con óvulos propios (n=6) y con DO (n=13).

Resultados: Edad media en las GE fue de 41.2 años, mientras que en las 19 TRA fue de 43.2 (TRA sin DO y con DO, de 42 vs 43.7 años), diferencias estadísticamente significativa (t-19.604=-3,409; p=0.03). En el IMC encontramos en GE 25.91±5.09 y en TRA 24.17±5.10, (TRA sin DO 25.65±8.39 vs DO 23.48±2.86). En más del 75% de los casos la edad gestacional de finalización del embarazo fue a término, independientemente de la consecución del embarazo. Del total de 130 gestantes, 48 fueron inducidas (36.9%) y 82 no inducidas (63.1%). En las GE, 69 vs 7 gestaciones de las TRA acabaron en parto normal (62.2 vs 36.8%). El Peso del RN: GE, el 8.1% (n=9) entre 1500-2499g, el 86.4% (n=96) entre 2500-3999g, y el 5.4% (n=6) fueron ≥4000g. El grupo de TRA, en todos los casos los pesos fueron entre ≥2500-3999g. El Test de Apgar en las GE fue normal en el 97.3% frente al 94.7% de las TRA. RN requirieron Reanimación (REA) en la sala de partos; grupo GE 15,3% requirió reanimación frente a ninguno en el grupo TRA. Para los ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN): grupo GE, el 1.8%, frente al 10.5% grupo TRA dichos casos correspondieron a gestaciones conseguidas por DO (15.4% de las mismas). Encontrándose diferencias estadísticamente significativas al comparar GE y TRA (sin DO y DO) ($\chi 22$ =7,399; p=0.025). Al Alta de los RN, la mayoría de GE, 60.4%, (n=67) tuvo un diagnóstico al Alta de RN normal frente 73.7%, (n=14) en las TRA.

Conclusiones: Los resultados obtenidos no consiguieron demostrar que las TRA ejercieran un efecto deletéreo. Los peores resultados perinatales obtenidos parecen estar más relacionadas más con la edad de las pacientes y con la causa de la esterilidad, que con las TRA.

Palabras clave: Edad avanzada, Técnicas de reproducción asistida (TRA), fecundación in vitro/ microinyección espermática (FIV/ICSI), Donación de ovocitos (DO) y resultados perinatales.

CORRESPONDENCIA:

Av República de Venezuela, 1.
Carmenaty. La Orotava.
CP 38300. Santa Cruz de Tenerife

ABSTRACT

Objective: Our aim was to analyze obstetric and perinatal outcomes in pregnancies of mothers aged 40 or more, distinguishing those whose pregnancy was achieved spontaneously from those undergoing assisted reproduction techniques (ART).

Methods: A retrospective study was performed, conducted during 2015 at the Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC) in pregnant women aged ≥ 40 years with a sample of 130 singleton pregnancies. We compared a group of 111 spontaneous pregnancies (SP) with 19 pregnancies achieved by ART, and within the latter group, 6 of them achieved with own eggs and 13 with ovocyte donation (DO).

Results: In the SP group middle age was 41.2 years, while the in ART group was 43.2 (ART DO and DO, 42 vs. 43.7 years), statistically significant difference (t-19.604=-3,409; p = 0.03). The IMC found in GE group was 25. 91±5. 09 and in ART group 24. 17±5. 10, (ART without DO 25. 65±8. 39 vs DO 23. 48±2. 86). In more than 75% of the cases the termination of pregnancy was at term, regardless of the group.Of the total of 130 pregnant women, 48 had an induction of labor (36.9%) and 82 a spontaneous delivery (63.1%). In SP, 69 vs 7 the ART pregnancies ended up in normal delivery (62.2 vs. 36.8%). Respect neonatal weight, in the SP group: 86.4% (n = 96) had a normal weight between 2500-3999 g , 8.1% (n = 9) between 1500 - 2499 g, the, and 5.4% (n = 6) were ≥4000g. In the group of ART, in all cases the weights were between ≥2500 g - 3999. The SP Apgar Test was normal in 97.3% versus the 94.7% of the ART. Resuscitation (REA) in the delivery room was required by 15% in the SP group versus none in the Group of ART. Revenues at the unit of neonatal intensive care (NICU): SP Group, 1.8%, compared to 10.5% group ART, such cases corresponded to pregnancies achieved by DO (15.4% of them) with statistically significant differences comparing SP and ART (not DO and DO) ($\chi 2$ 2 = 7,399; p = 0.025). The majority of SP, 60.4%, (n = 67) had a diagnosis of normal newborn discharge as well as in the ART group, 73.7% (n = 14)

Conclusions: the results failed to prove that the ART exercise a deleterious effect in perinatal outcome. The worse perinatal results seem to be more more related with the age of the patients and the cause of sterility, tan with the ART technique itself.

INTRODUCCION

Existe una tendencia global a posponer la maternidad por encima de los 35 años[1], edad que lleva aparejada una disminución de la fertilidad. Por otro lado, la evidencia científica encuentra peores resultados obstétricos y perinatales en este grupo y sobre todo por encima de los 40 años. Ya desde los años 90´ Berkowitz2 y cols. hacían presagiar las consecuencias de los embarazos tardíos con respecto a los resultados perinatales.

Tradicionalmente, muchos estudios han publicado peores resultados perinatales en niños obtenidos mediante TRA frente a las GE, independientemente de la edad materna3. En la actualidad muchas mujeres retrasan el momento de la gestación hasta la cuarta década de la vida, motivada por múltiples razones así como por la oportunidad que le ofrece los avances de las TRA. La introducción de nuevas tecnologías como la donación de gametos, la vitrificación y la preservación de la fertilidad ("congelación social"), contrarrestan el deterioro de la fertilidad a partir de los 40 años, haciendo que el embarazo sea posible en edades maternas muy avanzadas, incluso después de los 50 años. A pesar de estos logros, no es desdeñable el riesgo teórico que estas gestaciones llevarían aparejado, con aumento de resultados adversos tanto maternos, obstétricos como perinatales4.

Los efectos en el embarazo y parto en estas pacientes de más de 40 años, ha sido motivo de debate con el fin de dar una correcta información, veraz y actual, a las pacientes que consultan en estas circunstancias y que deseen concebir bien de forma espontánea o utilizando las TRA.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, y de frecuencias, realizado durante el año 2015, en el que se recogieron los datos a través del sistema informático SAP (sistemas, aplicaciones y productos) del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, a partir de las historias clínicas de aquellas pacientes, que estuvieron ingresadas en el Servicio de Obstetricia y/o Paritorio con una edad ≥ 40 años, y que finalizaron la gestación en el mismo.

Como criterio de exclusión: pacientes que gestaron con 39 años aunque el parto hubiese tenido lugar con 40 años y aquellas gestaciones que no llegaron a las 20 semanas (abortos, ectópicos o interrupciones voluntarias del embarazo (IVE)) y las gestaciones gemelares.

Las variables maternas a estudios incluyeron la edad, el peso y el índice de masa corporal (IMC), antecedentes médicos, quirúrgicos y obstétricos, curso del embarazo, aparición de patología obstétrica, como: preeclampsia, diabetes gestacional, parto prematuro, retraso del crecimiento,...En cuanto a las variables perinatales estudiadas: parto, líquido amniótico, sexo, peso, Ph cordón umbilical, test de Apgar, Necesidad de reanimación del recién nacido (RN), Ingreso en UCIN (unidad de cuidados intensivo), Estado del RN al alta.

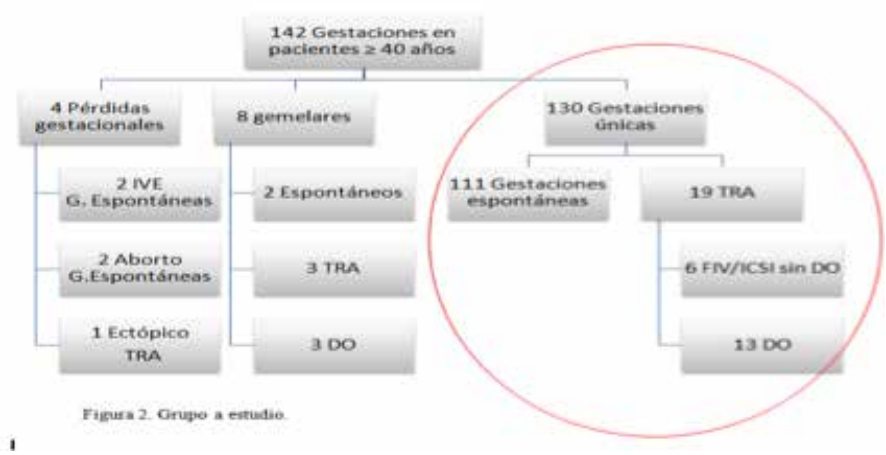


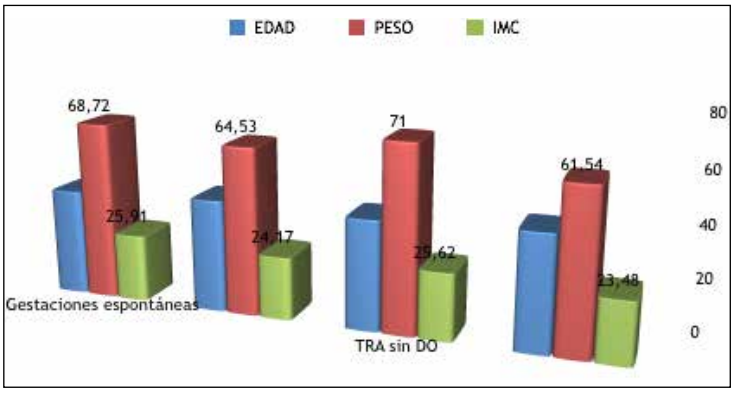
Figura 2. Grupo a estudio.

Analisis estadístico: Los datos fueron analizados por el sistema IBM SPSS de análisis estadístico para Windows; versión.21.Se realizaron análisis descriptivos, con realización de diferencias de medias sobre las variables cuantitativas (t-test). Posteriormente se categorizaron estas variables para ver si existía relación entre GE y TRA. A través de tablas de contingencia y el estadístico Chi-cuadrado $\chi 2$. Las variables categóricas fueron expresadas en número y porcentaje.

RESULTADOS

La Edad media de las paciente en las 130 GE fue de 41.2 años con una desviación típica de ± 1.23, mientras que en las 19 TRA en general fue de 43.2±2.40. Diferenciando entre TRA sin DO y con DO fue de 42±1.67 y 43.7±2.5 respectivamente. Como se objetiva un aumento en la edad media de las gestaciones conseguidas por TRA.

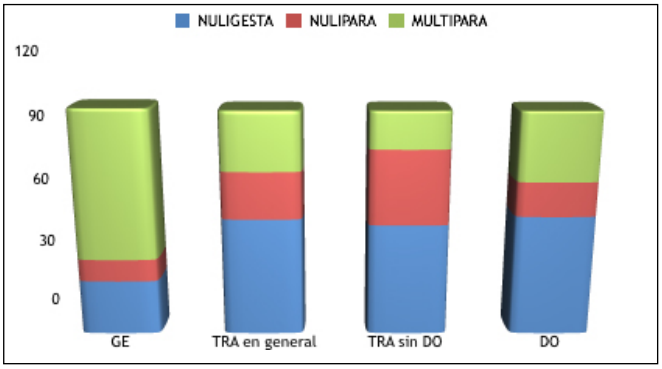
Para la variable Peso, en las GE fue de 68.72±13.68, mientras que en las TRA en general fue de 64.53±14.17. En las TRA sin DO encontramos 71±22.64, y en DO 61.54±8.04.



En cuanto al IMC encontramos en GE 25.91±5.09 y en TRA 24.17±5.10, desglosando obtenemos TRA sin DO 25.65±8.39, y DO 23.48±2.86.

Sólo hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la variable "Edad de la paciente", (t-19.604=-3,409; p=0.03), de tal manera que las pacientes con TRA tiene una media de edad significativamente mayor (M= 43.21± 2.44) que las pacientes de GE (M= 41.26 ± 1.23). Con el resto de variables no obtuvimos significación estadística.

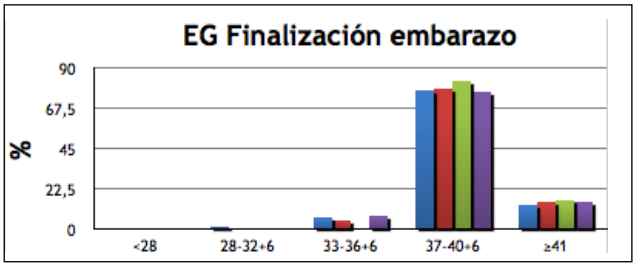
En el estudio de frecuencias de la paridad mostraba los siguientes resultados:



En cuanto a los Antecedentes Médicos, no presentaban antecedentes de interés el 59 vs 47% de las gestaciones espontáneas, frente a las conseguidas por TRA. En cuanto a complicaciones obstétricas de mayor relevancia sólo se produjeron en el grupo de GE (n=24) distribuyéndose de la siguiente manera: Diabetes Gestacional (DG) 54.2% (n= 13), Amenaza de Parto Prematuro (APP) 16.7% (n=4), Placenta Previa 12.5% (n=3), Hipertensión Arterial (HTA) 12.5% (n=3), Crecimiento Intrauterino Retardado 12.5% (n=1).

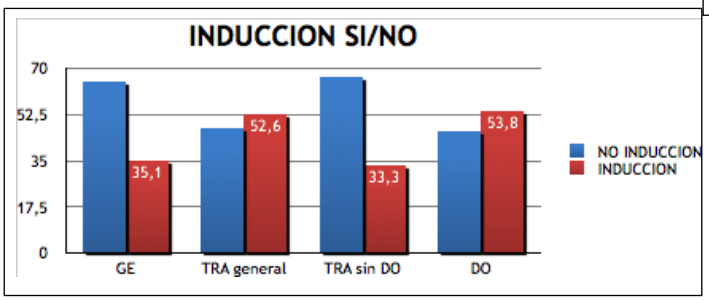
Los motivos de ingreso más frecuentes, en las GE, fueron: RPM (27,4%), parto en curso (25.7%). En las TRA general, RPM (31.5%), cesárea electiva (31.5%). TRA sin DO, se repartieron a partes iguales entre partos y RPM, 2 casos respectivamente con un 33.3% cada uno. Y dentro de las DO, hubo 5 indicaciones de ingreso para cesárea electiva (38.4%), que constituye el grupo mayoritario, 4 casos de Rotura Prematura de Membranas (RPM) (30.7%), 2 inducciones por DG e Hidramnios (15.3%), 1

Gestación Cronológicamente Prolongada (GCP) (7.6%), y 1 Oligoamnios (7.6%).

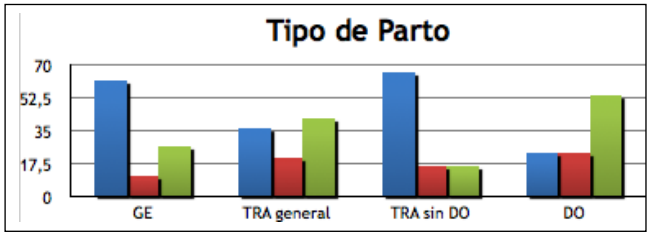


No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a este parámetro en los diferentes grupos ($\chi 26=0,874$; p=0.99).

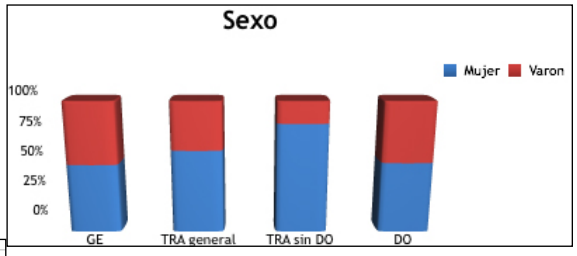
Con respecto a las Inducciones del parto se distribuyeron de la siguiente manera: Del total de 130 gestantes (tanto GE como TRA), 48 fueron inducidas (36.9%) y 82 no inducidas (63.1%), quedando agrupadas de la siguiente forma. Dentro de las 111GE, hubo inducción del parto en 39 gestantes (35.1%), En las TRA en general, hubo 10 inducciones del parto (52.6%) Si las dividimos en: TRA sin DO, 2 inducciones (33.3%), y TRA-DO, más de la mitad, 7 casos, fueron inducciones (53.8%). No se encontró diferencias estadísticamente significativas, p=0.41 aceptando una significación para p<0.05. ($\chi 22=1,784$; p=0.410).



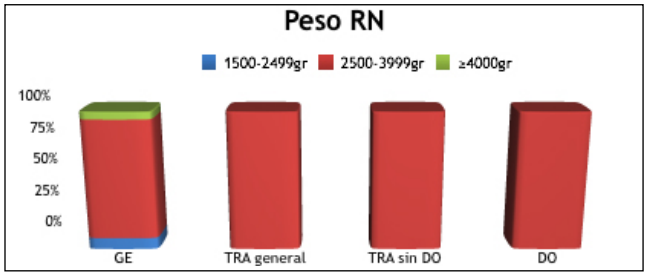
Para el Tipo de Parto obtuvimos los siguiente resultados: En las gestaciones espontáneas, 69 acabaron en parto normal (62.2%), 12 fórceps (10.8%) y 30 cesáreas (27%). De las 19 gestaciones de TRA, 7 terminaron con parto normal (36.8%), 4 en fórceps (21%), y 8 en cesáreas (42.1%). Si las dividimos en técnicas: las TRA sin DO: 4 partos normales (66.7%), 1 fórceps (16.7%) y una cesárea (16.7%). De las DO, 3 partos normales (23.1%), 3 fórceps (23.1%), y 7 cesáreas (53.8%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas, ($\chi 24=7,836$; p= 0.098), en cuanto a la forma de finalización de la gestación.



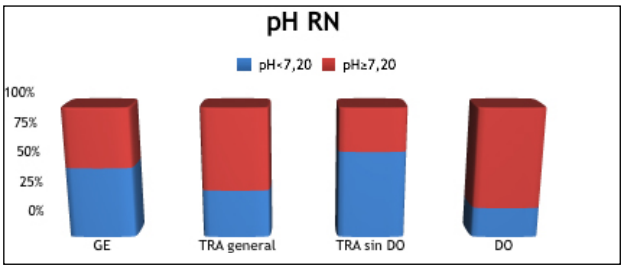
El Sexo de los RN, la distribución por grupos quedó de la siguiente manera: Dentro del grupo de GE, 58 mujeres y 53 varones, con un 52.3% y 47.7% respectivamente. En las TRA en general, 12 mujeres y 7 varones que supone el 63.2% y el 36.8%. En las FIV/ ICSI sin DO, nos encontramos con 5 mujeres y 1 varón con el 83.3% y 16.7%, respectivamente, y las DO, 7 mujeres y 6 varones con un 53.8% y 46.2%. Predominando en todos los grupos el sexo femenino. Sin significación estadística cuando comparamos GE y TRA en general ($\chi 12= 0,776$; p= 0.378), ni cuando comparamos GE con TRA sin DO y DO ($\chi 22= 2,213$; p= 0.331).



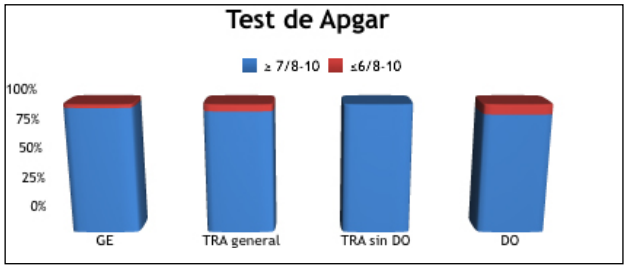
El Peso del RN se realizó en 4 grupos, expresados en la gráfica. Sólo tuvimos 1 caso de peso fetal<1500g en una gestación de 27 semanas, que excluimos del análisis, y ninguno ≥4500g. En el grupo de las GE, el 8.1% (n=9) tuvo pesos entre 1500-2499g, el 86.4% (n=96) entre 2500-3999g, y el 5.4% (n=6) fueron ≥4000g. En el análisis del grupo de TRA (n=19) en todos los casos, tuvimos fetos con peso normal entre ≥2500-3999g. No hubo diferencias significativas cuando comparamos todos los grupos, GE con TRA ($\chi 22=2,932$; p=0.231), ni GE con TRA sin DO y con DO ($\chi 22=2,932$; p=0.569).



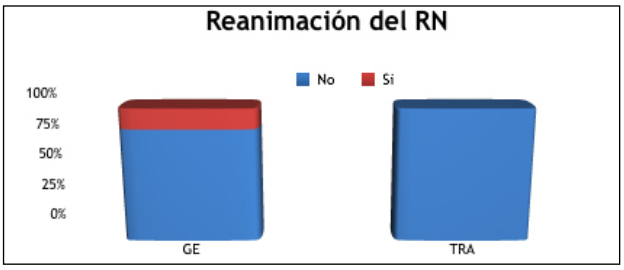
En el estudio del pH de los RN obtuvimos los siguientes resultados: En las 111GE, un 54.1% (n=60) tuvieron pH< 7.20, mientras que el 45.9% (n=51) el pH ≥ 7.20. En las TRA en general, obtuvimos un 36.8% (n=7) de pH< 7.20 y un 63.2% (n=12) de pH≥7.20, sin que resultara estadísticamente significativo ($\chi 12$ =1,924; p=0.165). Cuando comparamos GE con los grupos de TRA específicas encontramos que: las TRA sin DO el 66.7% (n=4) tuvieron pH<7.20, mientras que el 33.3% (n=2) tuvieron pH≥7.20. En las DO, el 23.1% (n=3), con pH<7.20 y el 76.9% (n=10) pH≥7.20, sin significación estadística ($\chi 22$ = 5,047; p=0.80).



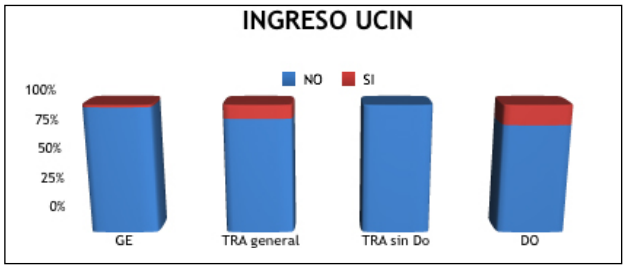
Test de APGAR del RN: Se dividieron en 2 grupos según el resultado del mismo, aquellos con un Apgar ≥ 7/8-10, y los ≤ 6/8-10. Dentro de las GE, 108 RN obtuvieron una puntuación ≥7/8-10 (97.3%) y sólo 3 una puntuación ≤ 6/8-10 (2.7%). En las TRA en general, 18 RN (94.7%) tuvieron un Apgar ≥ 7/8-10 y sólo 1 (5.3%), obtuvo una puntuación ≤ 6/8-10. Sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos ($\chi 12$ = 0,357; p=0.550). En las TRA sin DO todos los casos, 6 (100%), obtuvieron un Apgar normal, y en las DO, 12 obtuvieron Apgar ≥7/8-10 (92.3%) y sólo 1 ≤6/8-10 (7.7%). No encontrándose diferencias estadísticamente significativa entre los grupos con las GE ($\chi 22$ =1,171; p= 0.557).



Con respecto a aquellos RN requirieron Reanimación (REA) en la sala de parto: en el 84.7% (n=94) de las gestaciones espontáneas no se requirió reanimación, mientras que en el 15.3% de los casos (n=17) sí que la necesitaron. En el grupo de TRA, ninguno requirió asistencia respiratoria mecánica. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos entre grupos ($\chi 22$ = 3,348; p=0.188).

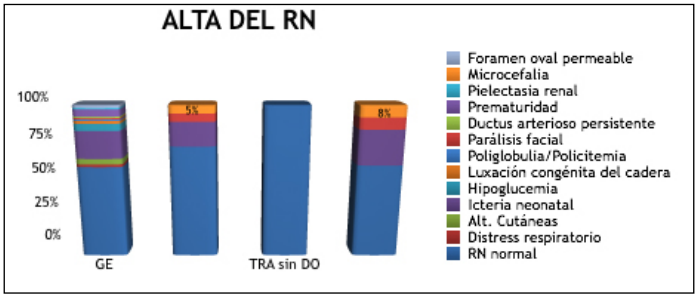


Para los ingresos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN): De los 111 casos de GE, sólo 2 ingresaron en la UCIN (1.8%), mientras que en las TRA en general, sólo 2 neonatos requirieron el ingreso en la misma (10.5%), y dichos casos correspondieron a gestaciones conseguidas por DO (15.4% de las mismas). Encontrándose diferencias estadísticamente significativas al comparar GE y TRA sin DO y DO ($\chi 22$ =7,399; p=0.025). Habiendo más RN que ingresan en UCIN en el grupo de gestaciones DO de lo esperado (un 15.3% frente a lo esperado que es un 3.1% de ingresos).



Y por último con respecto a los resultados perinatales se recogieron los diagnósticos del Informe al Alta de los RN. En el grupo de las GE (n=111), la mayoría, el 60.4 % (n=67) tuvo un diagnóstico al ALTA de RN normal, el resto se repartió entre múltiples patologías, entre ellas las más frecuentes fueron: ictericia neonatal idiopática, 20 casos (18%), 5 casos de hipoglucemia neonatal (4.5%), otros 5 de broncodisplasia por prematuridad en un RN de 35-36 semanas (4.5%), 4 casos de alteraciones cutáneas tipo exantema toxoalérgico (3.6%), 3 casos con distress respiratorio (2.8%), 2 luxaciones congénitas de cadera (1.8%), 2 foramen ovales permeables (1.8%), 1 poliglobulia/policitemia (0.9%), 1 parálisis facial (0.9%), 1 ductus arterioso persistente (0.9%) y 1 caso de pielectasia (0.9%). Entre las TRA (n=19), hubo 14 casos de RN normales al alta (73.7%), 3 casos de ictericia neonatal idiopática (15.8%), 1 parálisis facial (5.3%), y

1 microcefalia (5.3%). Destacando que todos los casos de patología neonatal correspondían a RN de DO. Aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($\chi 242$ =19,241; p=0.739).



DISCUSION

En cuanto a la edad materna hemos encontrado significación estadística en el grupo de pacientes que se someten a TRA. Claramente justificado por la alteración de la fertilidad asociado a la edad, debiendo recurrir a estas técnicas para poder conseguir su deseo genésico1,2. Las mujeres mayores de 40 años, presentan tasas significativas más elevadas de algunas de las morbilidades más graves, por lo que se debe mejorar el asesoramiento a las mujeres que contemplan retrasar el parto hasta los 40 años, sean conseguidas o no de forma espontánea y proporcionar información útil a sus proveedores de atención médica. Esta información también es útil en las estrategias preventivas para reducir la mortalidad materna y la morbilidad materna grave en los países desarrollados5.

El IMC fue superior en GE frente a las TRA, probablemente hecho relacionado con los protocolos vigentes de inclusión en las Unidades de Reproducción Asistida.

En ambos grupos (GE y TRA) no se registraron antecedentes patológicos de interés que condicionaran los resultados. Como era esperable el grupo de GE está configurado en más del 50% con pacientes multíparas.

A destacar la presentación de complicaciones del embarazo tales como HTA, APP, DG, placenta previa y CIR, únicamente en el grupo de gestaciones espontáneas. No pudiendo determinar que este hecho se relacione al tamaño muestral o con el control estricto por parte del obstetra y la paciente. Probablemente el deseo de un hijo sano en las pacientes sometidas a TRA, hace que estén más atentas al curso de la gestación, lo que llevaría a la demanda de asistencia médica de forma "periódica" y a la detección temprana de complicaciones.

No se encontró diferencias estadísticamente significativas en la tasa de las inducciones, aunque se objetiva con el análisis de frecuencias que éstas son superiores en el grupo TRA y más aún en el subgrupo de gestaciones conseguidas con DO. Todo esto está probablemente asociado a las implicaciones que comportan las TRA, que han introducido cambios en la práctica clínica diaria, llevando consigo a un número aumentado de cesáreas6.

En las gestantes estudiadas, el porcentaje de cesáreas es superior a la cifra global anual registrada sobre el número total de gestantes asistidas en el año 2015 en el CHUC (GE vs TRA vs Global) (27% vs 42.1% vs 21%). Lo más llamativo fue que más de la mitad de los casos en el grupo de TRA-DO acabaron en cesárea (53.8%), aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas. En si mismo, la edad materna avanzada es un factor de riesgo para el parto por cesárea7,8,9 que se incrementa según los estudios si es una DO10, pudiéndose explicar dadas las implicaciones sociales, económicas y morales asociadas a la técnica.

El ingreso en la UCIN fue significativo mayor para el grupo de niños TRA, siendo la cifra superior al valor esperado para la totalidad de los niños (10.5% TRA frente al 1.8% GE). Hecho que concuerda con los resultados descritos por Kaveh M y cols11, según el cual, la admisión en la UCIN, y la duración de la hospitalización, es significativamente mayor en el grupo de TRA.

Hay que tener en cuenta las limitaciones del estudio como: la falta de evaluación de la causa de la infertilidad, el tamaño muestral, las variables socioeconómicas, y la recogida retrospectiva de los datos.

BIBLIOGRAFIA

1. Chan BC, Lao TT. Effect of parity and advanced maternal age on obstetric outcome. Int J Gynaecol Obstet 2008; 102 237–41.
2. Berkowitz GS, Skovron ML, Lapinski RH, Berkowitz LR. Delayed childbearing and the outcome of pregnancy. N Engl J Med 1990; 322:659–64.
3. Angela S. Martin, M.D., Jeani Chang, M.P.H., Yujia Zhang, Ph.D., et al. Perinatal outcomes among singletons after assisted reproductive technology with single-embryo or double-embryo transfer versus no assisted reproductive technology: Fertil Steril 2017;105:73–85.
4. Schoen C, Rosen T. Maternal and perinatal risks for women over 44-a review. Maturitas 2009; 64:109–13.
5. Lisonkova S, Potts J, Muraca GM, et al. Maternal age and severe maternal morbidity: A population-

based retrospective cohort study. PLoS Med. 2017 May 30; 14(5-7).

6. Dunn L, Kumar S, Beckmann M. Maternal age is a risk factor for caesarean section following induction of labour. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2017; 57(4):426-431.
7. Bayrampour H, Heaman M. Advanced maternal age and the risk of cesarean birth: a systematic review. Birth. 2010 Sep; 37(3):219-26.
8. Smit F, Wijk HV, Gouw C, Duvekot H. Relationship between advanced maternal age and the mode of delivery. Erasmus J Med 2012; 3:34–8.
9. Lin HC, Xirasagar S. Maternal age and the likelihood of a maternal request for cesarean delivery: a 5-year population-based study. Am J Obstet Gynecol. 2005 Mar; 192(3): 848-55.
10. Söderström-Anttila V, Tiitinen A, Foudila T, Hovatta O .Obstetric and perinatal outcome after oocyte donation: comparison with in-vitro fertilization pregnancies. Hum Reprod. 1998 Feb;13(2):483-90.
11. Kaveh M, Ghajarzadeh M, Davari Tanha F, et al. Pregnancy Complications and Neonatal Outcomes in Multiple Pregnancies: A Comparison between Assisted Reproductive Techniques and Spontaneous Conception. Int J Fertil Steril. 2015 Jan-Mar; 8(4):367-72.

Artículo Original

Herpes genital: caracteristicas clinicas y evolutivas a partir de una serie de 53 casos en 10 años (2008-2017)

Genital Herpes: clinical and evolutional characteristics in 53 cases during 10 years (2008-2017)

López-Olmos, J.

Unidad de GINECOLOGIA. Centro de Especialidades de Monteolivete, VALENCIA (ESPAÑA)

RESUMEN

Objetivo: Estudio prospectivo de las características clínicas y evolutivas de 53 casos de herpes genital en 10 años (2008-2017).

Diseño: Estudio de: edad, edad a la menarquía, edad a la menopausia, paridad, nº de nuligestas, índice de masa corporal (IMC), antecedentes médicos y quirúrgicos, Clínica (síntomas y signos), evolución de las lesiones (nº de recidivas o brotes), resultados analíticos y tratamientos.

Resultados: Sobre 50.213 consultas en esos años, hubo 53 casos de herpes genital (HG), representan el 0,10%.

La edad media fue 32 años (entre 17 y 68 años). La paridad media fue 0,67 (entre 0 y 4 partos), pero había 25 nuligestas (47,16 %).

Antecedentes médicos hubo en 6 casos (11,32%). Antecedente de candidiasis vulvovaginal, CVV, en 3 casos (5,66%), y de infección por VPH, virus del papiloma humano, 4 casos (7,54%). Hubo un caso intervenido de EIP, (enfermedad inflamatoria pélvica), con salpingitis y peritonitis, en portadora de DIU, (dispositivo intrauterino). Otro caso intervenido de conización por carcinoma in situ de cérvix.

No utilizaban métodos contraceptivos en 24 casos (45,28%). El preservativo en 13 casos (24,52%) y la píldora contraceptiva en 9 casos (16,98 %).

Clínicamente, tenían vesículas 17 casos (32,07%), erosiones y úlceras, 28 casos (52,83%), y adenopatías inguinales bilaterales, 19 casos (35,84%).

Lesiones cervicales encontramos en 5 citologías (9,43%): ASCUS (atipias de significado incierto), ASC-H (atípias y no se puede descartar lesión de alto grado) y LSIL (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado).

Las recidivas se dieron en 24 casos (45,28%), y fueron en múltiples ocasiones en 7 casos (13,20%).

Se trataron con aciclovir en 37,73%, con valaciclovir en 18,86% y con famciclovir en 43,39%.

Conclusion: El HG es una enfermedad clínicamente molesta en fase aguda por úlceras dolorosas y adenopatías inguinales bilaterales, que cursa con posibles múltiples recidivas.

Palabras clave: Herpes genital, Vesículas, Ulceras vulvares, Adenopatias inguinales bilaterales, Recurrencias

CORRESPONDENCIA:

Dr. JORGE LPEZ-OLMOS
Avda . Navarro Reverter, 4 , 13 ª
46004- VALENCIA (ESPAÑA)
607213220
jlopezo@sego.es,

ABSTRACT

Objective: Prospective study of clinical and evolutive characteristics of 53 cases of genital herpes in 10 years (2008-2017).

Design: Study of: age, age at menarche, age at menopause, parity, number of nulligravides, BMI,

body mass index, medical and surgical antecedents; clinics (symptoms and signs), evolution of the lesions (recurrences); analytic results, and treatments.

Results: Over 50.213 consults in these years, 53 cases of genital herpes represented the frequency of 0,10% .

The mean age was 32 years (range 17-68). The mean parity was 0,67 (range 0-4) because there were 25 nulligravides (47,16%).

There were medical antecedents in 6 cases (11,32%). Antecedent of candidiasis in 3 cases (5,66%), and HPV (human papilloma virus) infection in 4 cases (7,54%). In one case was performed surgical procedure for PID (pelvic inflammatory disease) with salpingitis and peritonitis in IUCD, (intrauterine contraceptive device) porter. In another case was performed conization by carcinoma in situ of the cervix.

No contraception used in 24 cases (45,28%); they used condom in 13 cases (24,52 %) and contraceptive pill in 9 cases (16,98%).

Clinically, they are vesicles in 17 cases (32,07%), erosions and ulcers in 28 cases (52,83%), and bilateral inguinal adenopathies in 19 cases (35,84%).

We found cervical lesions in 5 cytologies (9,43%): ASCUS , ASC-H and LSIL.

There were recurrences in 24 cases (45,28%), and were multiples in 7 cases (13,20%).

The treatments were : acyclovir (37,73%) , valacyclovir (13,86%) and famciclovir (43,39%).

Conclusion: The genital herpes is one disease clinically acute with vexations by painful ulcers and bilateral inguinal adenopathies, with evolution in multiples possible recurrences.

Keywords: Genital herpes, Vesicles, Vulvar ulcers, Adenopathies, Recurrences.

INTRODUCCION

El herpes genital (HG) es una ETS (enfermedad de trasmisión sexual) de proporciones epidémicas, con mayor riesgo en inmunocomprometidos o en recién nacidos (1). Es la primera causa de lesiones contagiosas ulcerativas en vulva . Es una infección crónica de por vida, incurable (2). La trasmisión intraparto puede producir muerte fetal o daño neurológico.

La infección herpética se debe a los virus del herpes simplex (VHS), son virus ADN (ácido desoxirribonucleico) de la familia herpetoviridae , y subfamilia α (3). El VHS 1 afecta a la boca (orolingual). El VHS 2 afecta a los genitales. Pero con el sexo oral-genital, todo es posible, la infección cruzada, el herpes labial se puede contagiar a los genitales, y viceversa, al practicar sexo oral. Con VHS aumenta el riesgo de infección por VIH (virus de la inmunodeficiencia humana).

Los factores de riesgo para la infección por VHS son (2): mujer, etnia (africanoamericano o hispano), historia de ETS, aumento del nº de parejas sexuales, contacto con prostitutas, uso de cocaina, bajo nivel socioeconómico. También influyen: fumar, duchas vaginales, coito con hombre no circunciso, flora anormal, y tener estreptococos del grupo B.

Se contagia por contacto piel a piel (y puede estar asintomática), por la saliva , semen , secreciones vaginales y fluido de las lesiones. El periodo de incubación son 4 dias (rango 2-12). La clínica comprende: máculas, pápulas, vesículas que al romperse pasan a úlceras, y pústulas. Hay dolor, dispareunia, disuria e incluso retención urinaria, leucorrea y sangrado, fiebre y malestar como de gripe, náuseas , cefaleas y mialgias, dolor rectal y tenesmo. Y aparecen adenopatías inguinales.

El diagnóstico diferencial debe hacerse (1), con las ETS clásicas: sífilis, chancroide, linfogranuloma venéreo, y granuloma inguinal. Con neoplasia de cérvix (si hay lesión necrótica) o de vulva. Con el Behçet, candidiasis, foliculitis, vacuna, Crohn. y reacción a drogas.

La enfermedad cursa con recurrencias, no es reinfección, es reactivación de virus latente (en los ganglios sacros). Son menos severas y ocurren en el mismo sitio. En 40% tienen 6 o más recurrencias (2).

La enfermedad tiene gran impacto psicológico (el mayor hasta la llegada del SIDA, síndrome de inmunodeficiencia adquirida), por el disconfort físico, con rabia, culpa, baja autoestima, pérdida de interés sexual, miedo a la trasmisión y difíciles relaciones interpersonales. (2).

La comunicación paciente –médico es importante para la prevención, la conducta y la calidad de vida. Debe estar centrada en la paciente y con sensibilidad, para evitar el cuidado discontinuo y la no adherencia a las pautas de tratamiento (4).

El VHS 2 es el más frecuente, 66,4% frente a 33,6% de VHS 1, en Finlandia (5), pero el VHS 1 está aumentando en jóvenes (6). Hay mayor susceptibilidad a VHS 2 en la mujer, el aumento de riesgo es a los 20-25 años (7).

La seroprevalencia en USA, 2005-2010, fue en VHS 1, 53,9%, y en VHS 2, 15,7% (8). Hay disminución de anticuerpos frente a VHS 1 en adolescentes. Pero el VHS 2 no disminuye, y aumenta la prevalencia de HG. Importa la respuesta inmune con las células T, CD4 y CD8 (9). Pero el cribado de VHS no está recomendado.

La mayoría de infecciones genitales son por VHS 2, tanto en muestras genitales por PCR (reacción en cadena de la polimerasa), 93,5% (en cambio, VHS 1, 58%), como en suero con técnica de enzimoinmunoanálisis, ELISA, 38% (10).

Las prostitutas adolescentes trasmiten ETS y herpes. La necesidad de contracepción y de uso del condón es imprescindible (11). Con VHS 2 positivo, hay alta prevalencia de VB (vaginosis bacteriana) en comparación a sin VHS (12). El VHS se adquiere con disrupción de la microbiota vaginal.

El tratamiento de la enfermedad no impide la trasmisión. En la recurrencia, los síntomas dependen de la extensión del derrame viral y de la respuesta inmunitaria. Se necesitaría una vacuna. Se han ensayado en modelo animal y hay protección, pero en clínica humana fallan. Para ser efectiva, la protección de los anticuerpos debería concentrarse en el tejido diana, vulva y vagina (13),

En este trabajo, presentamos una serie de 53 casos de HG en 10 años, con sus características clínicas y evolutivas (recurrencias).

MATERIAL Y METODOS

En la consulta de Ginecología del autor, en el Centro de Especialidades de Monteolivete, Valencia (España), durante los 10 años 2008-2017, hemos recogido todos los casos de herpes genital, para ver las características clínicas y evolutivas.

Estudiamos: la edad, paridad, abortos, edad a la menarquía, edad a la menopausia, el índice de masa corporal (IMC), (como la relación entre el peso en Kg, y la talla en m, al cuadro); los antecedentes médicos y quirúrgicos, la clínica presentada, los resultados de la citología cervicovaginal, de cultivos microbiológicos practicados, de la serología de VHS, y en algunos casos del cribado de ITS (infecciones de trasmisión sexual), de la prueba de ADN-VPH, (virus del papiloma humano). También se comentan resultados de la ecografía transvaginal.

Se indican los tratamientos efectuados, y se hace especial hincapié en las recidivas del cuadro en las pacientes.

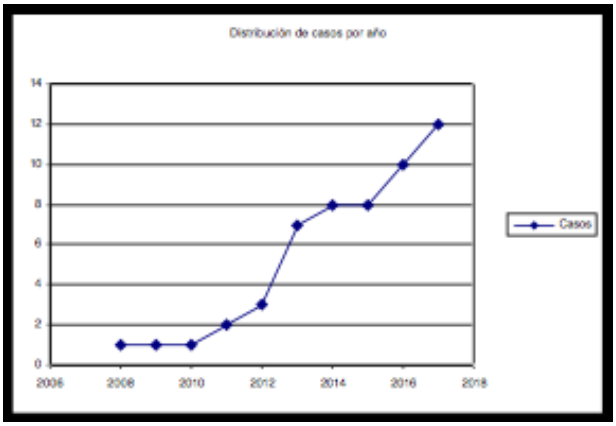
En el estudio estadístico, los datos cuantitativos se expresan como rango, media y desvio estándar. Los datos cualitativos se expresan en porcentajes.

RESULTADOS

En los 10 años, 2008-2017, y sobre un total de 50.213 consultas, hemos recogido 53 casos de herpes genital (HG), suponen el 0,10%. En el cuadro 1, con la distribución del nº de casos por año, vemos una curva ascendente, cada año se diagnostican más casos, con un pico de aumento a partir de 2013.

CUADRO 1: Gráfica de distribución de nº de casos / año.

Año	Casos
2008	1
2009	1
2010	1
2011	2
2012	3
2013	7
2014	8
2015	8
2016	10
2017	12
Total	53



En la tabla I, presentamos los datos cuantitativos de: edad , paridad (gestaciones, partos y abortos), IMC, edad a la menarquía (sobre 21 casos), y edad a la menopausia (sobre 7 casos). La edad: entre 17 y 68 años, con una media de 32,47 años. La paridad media, 0,67 (entre 0 y 4 partos). Porque había 25 nuligestas (47,16%). La media de edad a la menarquía, 12,90 años, (entre 9 y 17). La media

de edad a la menopausia, 48,85 años (entre 44 y 53).Eran 7 menopáusicas, 13,20%.

TABLA I: DATOS CUANTITATIVOS			
	RANGO	MEDIA	DESVIO
EDAD	17,68	32,47	12,69
GESTACIONES	0-5	1,03	1,3
PARTOS	0-4	0,67	0,97
ABORTOS	0-4	0,37	0,71
IMC	17,41-32,31	24,08	4.04
EDAD MENARQUIA	9-17	12,9	2,11
EDAD MENOPAUSIA	44-53	48,85	3,67
	N	%	
NULIGESTAS		47,16	
MENOPAUSICAS		13,2	
IMC, indice de masa corporal MC = PESO (Kg)/ TALLA (m)²			

Entre los antecedentes médicos , hay 6 casos (11,32%): una colitis ulcerosa, 2 casos de lupus, uno de asma, y una EIP. Un caso de leucemia linfocítica crónica, en estadio A (caso nº 8, de 68 años). Tres casos (5,66%), tenian antecedente de candidiasis vulvovaginal, y 5 casos (9,43%) de infección por virus del papiloma humano (VPH), dos de ellas con condilomas.

Entre los antecedentes quirúrgicos, hay 48 casos (90,56%). El más frecuente fue: la apendicectomía en 6 casos (11,32%). El caso referido antes de EIP, tuvo salpingitis con peritonitis, por DIU (caso nº 27). El caso nº 48, se le practicó conización por carcinoma in situ de cérvix.

En la tabla II , presentamos los métodos contraceptivos utilizados: no utilizaban ningún método 24 casos (45,28%). El condón en 13 casos (24,52%) , la píldora contraceptiva en 9 casos (16,98%), y el DIU en 5 casos (9,43%).

En la tabla III, mostramos la clínica presentada: vesículas en 17 casos (32,07); las erosiones y úlceras en 28 casos (52,83%), son dolorosas en 14 casos (26,41%). Hay inflamación en 17 casos (32,07%), y adenopatías inguinales bilaterales en 19 casos (35,84%). Picor y escozor en 11 casos (20,75%). Otros síntomas menos frecuentes han sido: fiebre y malestar general como cuadro gripal, o disuria . No ha habido ningún caso de retención urinaria. Dispareunia sólo la señala un caso, como vulvodinia.

TABLA II: METODOS CONTRACEPTIVOS		
METODO	N	%
NO	24	45,28
CONDON	13	24,52
PILDORA	9	16,98
ANILLO VAGINAL	1	1,88
IMPLANTE HORMONAL	1	1,88
DIU Cu	3	5,66
DIU MIRENA	2	3,77
TOTAL	53	99,97
DIU, dispositivo intrauterino		

TABLA III: CLINICA		
	N	%
LEUCORREA	8	15,09
VESICULAS	17	32,07
EROSIONES-ULCERAS	28	52,83
EDEMA	0	0
INFLAMACION	17	32,07
ADENOPATIAS INGUINALES	19	35,84
FIEBRE-MALESTAR GENERAL	4	7,54
DISURIA	3	5,66
RETENCION URINARIA	0	0
DISPAREUNIA	1	1,88
PICOR-ESCOZOR	11	20,75
HIPERALGESIA	0	0
DOLOR	14	26,41

En la tabla IV presentamos los resultados de la citología, cultivos microbiológicos y prueba de ADN-VPH. La citología fue negativa en 37 casos (69,81 %), y positiva en 16 casos (30,18%). Sólo un caso presentaba cambios víricos de herpes (1,88%), el caso nº 7 de 36 años. Hubo infección por Candidas en 6 casos (11,32%), y por vaginosis bacteriana en 4 casos (7,54%). Lesiones cervicales encontramos en 5 casos (9,43 %): 1 ASCUS (atipias de significado incierto); 1 ASC-H (atipias , no se puede descartar lesión de alto grado; 2 ASCUS + VB, y 1 LSIL (lesión escamosa intraepitelial de bajo grado).

Cultivos microbiológicos positivos encontramos en 6 casos (11,32%). Respecto a la infección por VPH, con la prueba de ADN para virus de alto riesgo , tenemos 8 casos negativos (15,09%) y 5 casos positivos (9,43%): uno a 16, otro a 16 y otros, y 3 casos a otros (que incluye los tipos: 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 y 68). En cuanto a la serología del VHS : fue negativa en 3 casos. En un caso,

TABLA IV: CITOLOGIAS , VPH , CULTIVOS.			
		N	%
CITOLOGIAS			
NEGATIVA		37	69,81
POSITIVA		16	30,18
	VB	4	7,54
	CANDIDAS	6	11,32
	CAMBIOS VIRICOS HERPES	1	1,88
	ASC-H	1	1,88
	ASCUS	1	1,88
	ASCUS+VB	2	3,27
	LSIL	1	1,88
VPH			
NEGATIVO		8	15,09
POSITIVO		5	9,43
	16	1	1,88
	otros	3	5,66
	16+otros	1	1,88
CULTIVOS POSITIVOS		6	11,32
CASO nº	GERMEN		
1	Gardnerella vaginalis		
2	Candida spp+ Ureaplasma urealyticum		
5	Trichomonas vaginalis + Gardnerella vaginalis		
34	Ureaplasma parvum		
41	Proteus mirabilis		
51	Gardnerella vaginalis		

VB, vaginosis bacteriana
ASC-H, atipias que no pueden descartar lesión de alto grado
ASCUS, atipias de significado incierto
LSIL, lesión escamosa intraepitelial de bajo grado
VPH , virus del papiloma humano.

nº 41, fue positiva para VHS 2, lo que significa haber tenido contacto con el virus.

En la tabla V, presentamos las recidivas o recurrencias, en total en 24 casos (45,28%). Y pueden ser de unas pocas ocasiones, o múltiples, en 7 casos (13,20%).

Los tratamientos empleados fueron : aciclovir en 20 casos (37,73 %), valaciclovir en 10 casos (18,86 %) y famciclovir en 23 casos (43,9 %).

En las figuras presentamos unos ejemplos de las lesiones encontradas. La figura 1 del caso nº 7, de 36 años, muestra una úlcera en labio mayor izquierdo. La figura 2, del caso nº13, de 24 años, muestra las típicas vesículas.

TABLA V: RECURRENCIAS		
	N	%
UNA	9	16,98
DOS	1	1,88
TRES	2	3,77
CUATRO	2	3,77
CINCO	2	3,77
SEIS	1	1,88
MULTIPLES	7	13,2
TOTAL	24	45,28

La figura 3, del caso nº 9, de 39 años, muestra erosiones en cara interna del labio mayor derecho. La figura 4, corresponde al caso nº 8, de 68 años, afecta de LLC, con lesiones en vulva, periné y ano. Las figuras 5 y 6, corresponden a la anatomia patológica de este caso, al realizarle biopsia. Muestran edema y congestión en la epidermis, y células multinucleadas con las inclusiones intranucleares características.

FIGURA 1: CASO nº 7 , 36 años. Ulcera en 1/3 superior de labio mayor izquierdo.

En el cuadro 1 hemos visto el aumento de incidencia en estos años, de un caso al año que veíamos en los 1990-2005, hemos pasado a tener 12 casos al año en 2017.

De nuestra serie destaca, la edad entre 17 y 68 años, (media 32 años). La paridad media, muy baja, 0,67, dado

FIGURA 2: CASO nº 13. 24 años . Vesículas en periné.

FIGURA 3: CASO nº9 , 39 años . Erosiones en cara interna de labio mayor derecho.

FIGURA 4: CASO nº 8 , 68 años . Leucemia linfocítica crónica. Afectación en vulva . periné y ano .

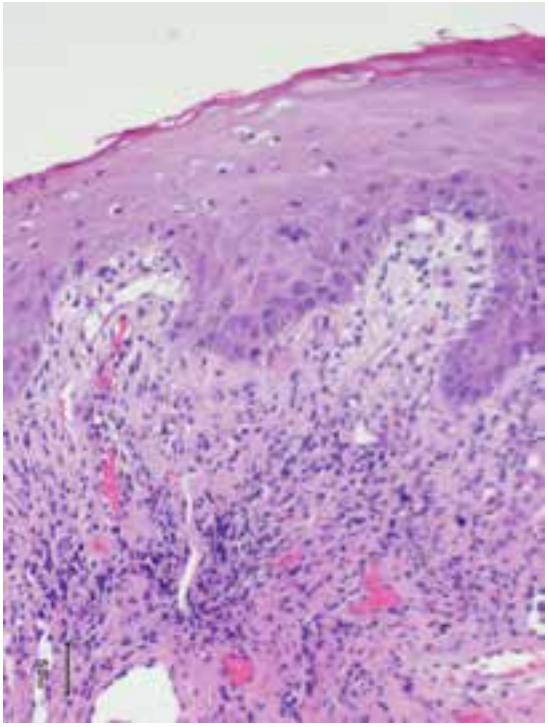


FIGURA 5: CASO nº8. Anatomía Patológica (HE , 200 x). Se aprecia edema epidérmico e inflamación en la dermis papilar , con edema y congestión.

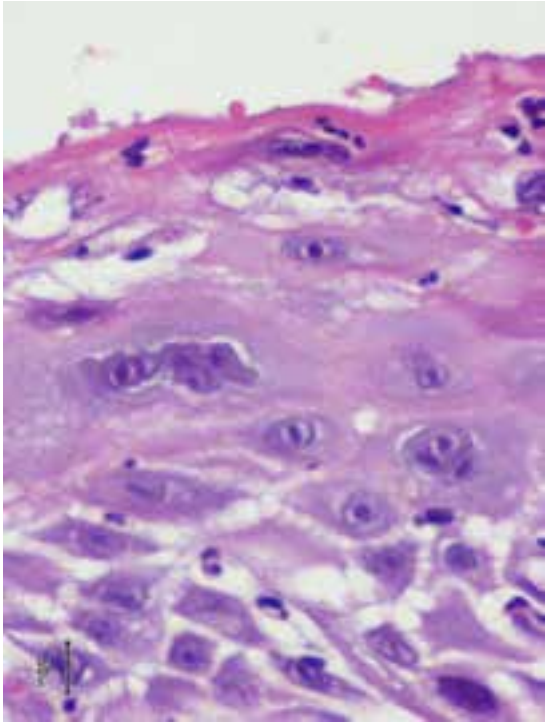


FIGURA 6: CASO nº 8. Anatomía Patológica (HE, 400 x). A mayor aumento, se observan células multinucleadas e inclusiones intranucleares características .

que en un 47,16% eran nuligestas. Sólo en 13,20% son menopáusicas. En 45,28 % no utilizan contracepción. En la clínica destacan , vesículas en 32,07%, úlceras en 52,83%, con adenopatías inguinales blaterales en 35,84%.

El caso nº 8 , una mujer de 68 años , afecta de leucemia linfocítica crónica (LCC), estadio A , presentó lesiones en vulva, periné y ano. Con LCC puede haber presentación atípica de HG , por el inmunocompromiso y disminucón de la inmunidad humoral y celular, y aumento de riesgo infeccioso (14). Las lesiones pueden simular una neoplasia. Las lesiones virales en vulva son factor de riesgo de cáncer. El herpes es un cocarcinógeno(15). Con lesión herpética que no responda al tratamiento, debe hacerse biopsia (16).

Respecto al riesgo de cáncer de cérvix con VHS 2, en un metaanálisis con 16 artículos de 20 estudios entre 1984-2011 (17), sobre 3337 pacientes con cáncer de cérvix, la conclusión es que no hay efecto del VHS 2 en el cáncer de cérvix. La odds ratio, OR fue 1,37 (1,12-1,69) con cáncer de cérvix y VHS 2, en casos y controles, y 1,04 (0,82-1,31) con estudios prospectivos o retrospectivos.

Pero lo cierto es que las lesiones herpéticas en cérvix producen alteraciones celulares displásicas. Y así nosotros tenemos citologías anormales en 9,43%: ASCUS, ASC-H y LSIL. Hay que hacer el diagnóstico diferencial con el cáncer de cérvix. El virus se aisla en el cérvix en 10-15%, pero no se ven lesiones, salvo con la colposcopia (18).

Respecto a las recurrencias, tenemos en 45,28%, y fueron múltiples en 13,20%.

No hay diferencias en frecuencia o severidad de las recurrencias en el tiempo (19). Las recurrencias son impredecibles por paciente y en el tiempo (18). Hay más recurrencias en zona genital que en zona oral.

Factores locales de la piel explicarían cómo afecta la infección por VHS 2 y la frecuencia de recurencias, en unos sujetos sí y en otros no. No hay diferencias en sintomáticas y asintomáticas en: temperatura de la piel, pH, la función barrera de la piel (pérdidas de agua y transepidérmica, y capacitancia de la piel), en labios mayores y periné, y con cultivos bacterianos (20). Unicamente en asintomáticas, hay tendencia a colonización con lactobacilos en labio mayor (p= 0,06), Pero podría haber factores locales inmunológicos.

En las recurrencias, las lesiones pueden ser múltiples (21), simultáneas y en varios sitios diferentes genitales y extragenitales, o en diferente tiempo. Y pueden no detectarse. En la mujer, afectan, por orden de frecuencia en labio mayor, labio menor, fosa navicular, sacro-nalgas, monte de Venus, y clítoris y su prepucio.

La tasa de recurrencia sintomática no cambia con el tiempo. Con VHS 2 es más común que con VHS 1 (22). El VHS 2 tiene alta tasa precoz de derrame viral asintomático, y potencial trasmisión a la pareja sexual. Como es un riesgo posible , es necesario el uso del condón para prevenir la trasmisión (23). Es igual en vulva que en cérvix. Y solo se identifican por cultivo. Con cultivos en vulva , cérvix y recto , fueron positivos 55% a VHS 2, 52% a VHS 2 y VHS 1, y 29% a VHS 1, respectivamente (24). Fueron positivos en mujer asintomática , con > 12 recurrencias / año , y más en mujeres con infección por VHS reciente.

La reactivación del VHS emana de regiones separadas anatómicamente del tracto genital , y asociada a infiltrado celular localizado (25). Con VHS asintomático, hay inflamación crónica, la latencia es en los ganglios sacros.

En resumen, el HG es una ETS contagiosa, que se reactivará varias veces en el curso de la vida. Que necesita controles, tratamiento y medidas de vigilancia para evitar el contagio. Debe usarse siempre preservativo. Debe declararse a la pareja , para relación sexo-afeciva optima y sin riesgos. Con el brote no se puede practicar sexo. El tratamiento disminuye la duración y la intensidad del brote, y reduce el nº de recurrencias con la terapia supresora en el tiempo.

BIBLIOGRAFIA

1. MACCATO , M.L y KAUFMAN, R.H. Herpes genitalis. Dermatol Clinics , 1992 ; 10 : 415-422.
2. PARKS , D.G . Genital herpes , en Sexually transmitted disease (A practical guide for primary care) . Skalnik , N.S ; Clouse , A.L y Woodward , J.A (eds). Humana Press , Springer , New York , 2ª ed , 2013 ; 2 , 19-38.
3. LE GOFF , J ; PERE , H y BELEC, L. Diagnosis of genital herpes simplex virus infection in the clinical laboratory. Virology J , 2014 ; 11 : 83-99.
4. PORTS , K.A ; REDDY , D.M y BARNACK-TAVLARIS . J.L. Sex differences in health care provider communication during genital herpes

care and patients health outcomes. J Health Communic , 2013 ; 18 : 1436-1448.

5. KORTEKANGAS-SAVOLAINEN, D ; ORHANEN, E ; PUODINKETO , T y VUORINEN, T. Epidemiology of genital herpes simplex virus type 1 and 2 infections in Southwestern Finland during a 10 year-period (2003-2012). Sex Transm Dis , 2014 ; 41 : 268-271.
6. TUOKKO , H ; BLOIGU , R y HUKKANEN, V.Herpes simplex virus type 1 genital herpes in young women: current trend in Northern Finland (letter).Sex Transm Infect , 2014 ; 90 : 160.
7. DICKSON, N ; RIGHARTS , A ; VAN ROODE , T; PAUL , C ; TAYLOR , J y CUNNINGHAM, A.L. HSV-2 incidence by sex over four age periods to age 38 in a birth cohort. Sex Transm Infect , 2014; 90 : 243-245.
8. BRADLEY , H ; MARKOWITZ , L.E ; GIBSON , T y Mc QUILLAN , G.M.Seroprevalence of herpes simplex virus types 1 and 2 , United States , 1999-2010.J Infect Dis , 2014 ; 209 : 325-333.
9. HOFSTETTER , A ; ROSENTHAL, S.L y STANBERRY, L.R. Current thinking in genital herpes. Curr Opin Infect Dis , 2014 ; 27 : 75-83.
10. RAMASWAMY , M ; Mc DONALD , C ; SABIN, C ; TENANT-FLOWERS , M ; SMITH , M y GERETTI , A.M. The epidemiology of genital infection with herpes simplex virus types 1 and 2 in genitourinary medicine attendees in inner London. Sex Transm Infect , 2005 ; 81 : 306-308.
11. BELL, Th.A ; FARROW , J.A ; STAMM, W.E ; CRITCHLOW, C.W y HOLMES , K.K. Sexually transmitted diseases in females in a juvenile detention center. Sex Transm Dis, 1985 ; 12 : 140-144.
12. MASESE , L ; BAEFEN, J.M ; RICHARDSON, B.A ; BAKUSI , E ; JOHN-STEWART , G ; JAOKO , W ; SHAFI , J ; KIARIE , J y Mc CLELLAND , R.S. Incident herpes simplex virus type 2 infection increases the risk of subsequent episodes of bacterial vaginosis. J Infect Dis , 2014; 209 : 1023-1027.
13. SHIN , H e IWASAKI , A. Generating protective inmmunity against genital herpes. Trends Inmmunol , 2013 ; 34 : 10.
14. SHIM, T.N ; MINHAS , S ; MUNEER , A y BUNKER , C.B. Atypical presentation of genital herpes simplex (HSV-2) in two patients with chronic lymphocytic leukemia. Acta Derm Venereol , 2014; 94 : 246-247.
15. FAVREAU , J.J. Papillomavirus , herpes virus et cancer de la vulve. Rev Fr Gnécol obstét, 1985 ; 80: 383-388.
16. GREEN , T ; ROGSTAD , K.E y PATERSON , M.E.L. Genital herpes may mask underlying neoplasia. Sex Transm Infect , 2001 ; 27 : 148-149.
17. CAO, S ; GAN , Y ; DONE , X y LU , Z. Herpes simplex virus type 2 and the risk of cervical cancer: a meta-analysis of observational studies. Arch Gynecol Obstet , 2014 ; 290 : 1059-1066.
18. COREY , L. First-episode , recurrent , and asymptomatic herpes simplex infections. J Am Acad Dermatol , 1988 ; 18 : 169.172.
19. HARGER , J.H ; MEYER , M.P y AMORTEGUI, A.J. Changes in the frequency of genital herpes. Recurrences as a function of time. Obstet Gynecol , 1986 ; 67 : 637-642.
20. LÖWHAGEN, G-B ; BONDE , E ; FORSGREN-BRUSK , U ; RUNEMAN, B y TUNBÄCK , P. The microenvironement of vulvar skin in women with symptomatic and asymptomatic herpes simplex virus type 2 (HSV-2) infection. JEADV, 2006 ; 20: 1086-1089.
21. WICKETT , W.H (Jr) y MILLER , R.D. Site of multiple lesions in recurrent genital herpes. AFP , 1985 ; 32 : 145-152.
22. KOELLE , D.M ; BENEDETTI , J ; LANGENBERG, A y COREY , L. Asymptomatic reactivation of herpes simplex virus in women after the first episode of genital herpes. Ann Intern Med , 1992 ; 116 : 433-437.
23. BROCK , B.N ; SELKE ; S ; BENEDETTI , J ; DOUGLAS , J.M y COREY , L. Frequency of asymptomatic shedding of herpes simplex virus in women with genital herpes. JAMA , 1990 ; 263 : 418-420.
24. WALD , A ; ZEH , J ; SELKE ; S ; ASHLEY , R y COREY ,L. Virologic characteristics of subclinical and symptomatic genital herpes infections. New E J Med , 1995 ; 333: 770-775.
25. JOHNSTON , C ; ZHU , J ; JING , L ; LAING , K.J ; Mc CLURKAN , C.M ; KLOCK , A ; DIEM, K ; JIN ,. L y otros. Virologic and inmmunologic evidence of multifocal genital herpes simplex virus 2 infection. J Virology , 2014 ; 88 : 4921-4931.

Artículo Original

Patologia ginecologica en mujeres con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.

Gynecologic pathology in women with Crohn´s disease and ulcerative colitis.

López-Olmos, J

Unidad de Ginecología . Centro de Especialidades de Monteolivete (VALENCIA) ESPAÑA

RESUMEN

Presentamos una serie de 26 casos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII): 13 casos de enfermedad de Crohn (EC) y 13 casos de colitis ulcerosa (CU), en 10 años (2008-2017) en nuestra consulta ginecológica, sobre 50.010 pacientes. La prevalencia es 0,051 %.

La media de edad fue 43 años en EC y 48 años en CU (rango 26-76 años). La paridad media fue (rango 0-4), 0,76 y 1,53 , respectivamente. Hubo nuligestas: 5 casos en EC (38,46 %) frente a 2 casos en CU (15,38 %), sin diferencias. Hubo 3 menopáusicas en EC y 5 en CU, sin diferencias. Intervenciones quirúrgicas por su enfermedad tenian 5 casos de EC frente a 1 caso de UC (p< 0,001).

La patología ginecológica encontrada fue : citología anormal en EC en 2 casos, y 1 caso de virus del papiloma (VPH) positivo a 16 y otros. En CU, 2 citologías anormales, 2 VPH (+), y una leucoplasia de cérvix, con biopsia de CIN 2 (neoplasia intraepitelial cervical). Otras patologías fueron : pólipo endometrial, hidrómetra, miomas, cistocele, liquen escleroso, etc, como en las mujeres normales.

Estas pacientes necesitan una revisión ginecológica anual con cribado para cáncer de cérvix.

CORRESPONDENCIA:

López-Olmos, J
Avda. Navarro Reverter, 4 , 13ª
46004- VLENCIA (ESPAÑA)
607213220
jlopezo@sego.es

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, Colitis ulcerosa, Patología ginecológica

ABSTRACT

We present a series of inflammatory bowel diseases, 26 cases: Crohn´s disease (CD), 13 cases, and ulcerative colitis (UC), 13 cases, in ten years, 2008-2017, over 50.010 patients of the gynaecologic clinics. The prevalence is 0,051 %.

The mean age was 43 years in CD and 48 years in UC (range , 26-76 years), with no differences. The mean parity was 0,76 in CD and 1,53 in UC , with no differences (range 0-4). There were 5 cases of nulligravides in CD (38,46 %), versus 2 cases in UC (15,38 %) with no differences. There were 3 menopausal women in CD versus 5 menopausal women in UC , with no differences. Surgical procedures by the disease were performed in 5 cases of CD versus 1 case of UC (p< 0,001).

The gynaecologic pathology found was: abnormal cytology in 2 cases of CD (one, LSIL) and 1 case of HPV 16 and others , positive. In UC, 2 cases of abnormal cytology (ASCUS and HSIL), and 2 cases of HPV positive, and 1 case of leukoplakia of the cervix with CIN 2 in the biopsy.

Others patologies were : endometrial polyp, hydrometra, myomas, lichen sclerosus, cystocele, as in normal women.

This patient need yearly gynaecologic examen with screening of cancer of the cervix.

Keywords: Crohn´s disease, Ulcerative colitis, Gynaecologic pathology

INTRODUCCION

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son un grupo de enfermedades crónicas. enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU), que influyen en la edad reproductiva de la mujer (1).

La EC tiene predilección en jóvenes y en edad reproductiva, con complicaciones en la salud sexual, reproductiva y psicológica de la mujer (2). Es una enfermedad inflamatoria crónica transmural de ileon terminal y colon, y puede ser recurrente. Hay dolor abdominal, diarrea, fatiga y pérdida de peso. El pico de incidencia es a los 20-30 años. La relación hombre/mujer es 1/1,8.

La etiología es multifactorial, con un componente genético. Influyen factores (3) inmunitarios (un defecto inmune intestinal) y ambientales (dieta, fumar, infecciones, AINEs, antiinflamatorios no esteroideos, el estado socioeconómico, la píldora contraceptiva, etc) .

El diagnóstico es clinico, y con imagenología: rayos X con contraste de bario, ecografía, TAC (tomografía axial computadorizada), RMN (resonancia magnética nuclear), e ileocolonoscopia + biopsia.

El tratamiento médico, incluye corticoides, sulfasalazina, budesonide, mesalamina, inmunosupresores (azatioprina y 6 mercaptopurina), metotrexato y biológicos (infliximab y adalimumab).

La CU afecta a colon y recto, y en 25% es una pancolitis.

Se necesita cirugía en 25% de EC y en 10% de CU (4). Se trata de una proctocolectomía con anastomosis ileoanal.

Con EII (2), puede haber lesiones vulvovaginales y perineales (fístula perineal, edema de vulva, úlcera como en corte de cuchillo, inflamación granulomatosa), perianales (fístula, fisura y úlceras, abscesos), urogenitales (fístula enterovesical) y fístula rectovaginal.

Estas enfermedades afectan a la mujer en la menstruación, con peores síntomas en el ciclo mentrual: dismenorrea, oligomenorreas, hipermenorreas; en la sexualidad, en el embarazo y en la menopausia, en resumen, a su calidad de vida (5).

Tienen 2 veces más ansiedad y depresión. Disminuye el interés sexual y la actividad sexual, tienen pobre imagen corporal y baja autoestima. Con los corticoides disminuye el placer sexual y el orgasmo. Tienen dispareunia, por la anatomía alterada y disminución en la lubricación. Pueden tener incontinencia fecal en el coito, o diarrea y dolor. Las ostomías y las cicatrices quirúrgicas también afectan la imagen corporal y la sexualidad. En 17% cesa la relación de pareja por la enfermedad. La tasa de divorcio es 16% (controles, 6%). Tienen miedos y falta de conocimiento de la enfermedad (4).

En fase quiescente de la enfermedad, la fertilidad es igual a en la mujer normal. Pero hay más infertilidad, con la enfermedad activa, con tratamiento farmacológico o tras la cirugía (1). La infertilidad aumenta 3 veces. Tras cirugía, coloproctectomía total, pasa de 12% a 26% (3). La infertilidad antes era 32-42%, hoy es 5-14%.

En general , tienen menos hijos, y muchas veces es voluntariamente (1): por miedo a que la enfermedad se agrave, por miedo a la infertilidad, por miedo a la herencia de la enfermedad, por ansiedad y por falta de conocimientos. Influyen factores de la vida sexual (3): las ostomias, la alteración de la imagen corporal, la enfermedad activa, la cirugía, el dolor crónico, la dispareunia, el miedo al embarazo, y el consejo médico inapropiado.

El conocimiento es necesario para adoptar estrategias de enfrentamiento a la enfermedad. Las pacientes tienen déficit de conocimiento en la fertilidad y en las implicaciones de la enfermedad en el embarazo (6), pero el conocimiento no es efectivo en reducir la ansiedad o por el riesgo de complicaciones como el cáncer colorrectal.

En este trabajo, presentamos una serie de 26 casos de EII, y vamos a conocer la patología ginecológica encontrada.

MATERIAL Y METODOS

En la consulta de Ginecología del autor, en el Centro de Especialidades de Monteolivete, Valencia (España), durante los 10 años, 2008-2017, y sobre 50.010 pacientes atendidas, hemos recogido 26 casos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII): 13 casos de enfermedad de Crohn (EC) y 13 casos de colitis ulcerosa (CU); suponen el 0,051% de prevalencia.

Estudiamos: la edad, paridad (gestaciones, partos y abortos), nuligestas, infertilidad, método contraceptivo, antecedentes personales, afectación de su enfermedad con tratamientos médicos y quirúrgicos recibidos, y finalmente la patología ginecológica encontrada.

En el estudio estadístico, los datos cuantitativos se expresan en rango, media y desvio estándar, y se comparan con la t de Student. Los datos cualitativos se expresan en porcentajes, y se comparan con la X^2 de Pearson. La significación estadística se considera con la $p < 0,05$.

RESULTADOS

La serie son 13 casos de EC y 13 casos de CU. En la tabla I presentamos los datos cuantitativos: edad, paridad, edad a la menopausia y nº de nuligestas. En EC, media de edad, 43,46 años (rango, 26-67). En CU, media de edad, 48,69 años (rango, 28-76). No hay diferencias. En EC, paridad media , 0,76 (rango, 0-3). En CU , paridad media, 1,53 (rango, 0-4). No hay diferencias. Fueron nuligestas 5 casos en EC (38,46%) frente a 2 casos en CU (15,38%), también sin diferencias. En EC, fueron 4 infértiles y una sin deseo de gestación. En CU eran dos infértiles. El caso nº 1 de EC, de 34 años, se encontraba gestante de 13 semanas.

Con EC, hubo 3 menopáusicas, y 5 con CU. Las medias de edad a la menopausia fueron respectivamente 54 (rango, 50-57) y 45,4 años (rango 38-50), con diferencia significativa, $p< 0,001$($t= 5,80$, $GL = 24$).

TABLA I : DATOS CUANTITATIVOS

	ENFERMEDAD DE CROHN			COLITIS ULCEROSA			SE	
	Rango	Media	Desvio	Rango	Media	Desvio	t	p
EDAD	26-67	43,46	6,11	28-76	48,69	13,43	1,27	NS
GESTACIONES	0-4	1,07	1,18	0-4	1,84	1,28	1,67	NS
PARTOS	0-3	0,76	1,01	0-4	1,53	1,12	1,925	NS
ABORTOS	0-1	0,23	0,43	0-2	0,3	0,63	0,35	NS
EDAD MENOPAUSIA	50-57	54	3,6	38-50	45,4	4,87	5,08	< 0,001
	n	%		n	%		X^2	
NULIGESTAS	5	38,46		2	15,38		1,46	NS

SE, significación estadística
NS, no significativo

Respecto a la contracepción: no utilizaban 7 casos en EC (53,84%) frente a 8 casos en CU (61,53%), sin diferencias. En EC, 3 casos utilizaban contracepción hormonal (CH), 1 DIU (dispositivo intrauterino), 1 ET (esterilización tubárica) y 1 vasectomía. En CU, 1 caso de CH, 2 casos preservativo y 1 vasectomía.

En los antecedentes personales de interés, destacan en EC, el caso nº 12, con una litiasis renal bilateral múltiple. Y en CU , el caso nº 4, con diabetes y esclerosis múltiple.Y el caso nº 12, una paciente de 76 años, con HTA, diabetes, cardiopatía isquémica, insuficiencia mitral y cáncer de mama.

En la tabla II, presentamos la afectación de la enfermedad y el tratamiento quirúrgico recibido. Se sobreentiende aunque no se cite, que todas las pacientes se diagnosticaron clínicamente, y con ayuda de imagenología radiológica o endoscópica. En EC, hubo 5 casos intervenidos frente a 1 caso en CU, sin diferencia significativa. Pero en la EC, en general, se intervienen más.

En EC, el caso nº 2, de 38 años , tuvo apendicitis aguda y sospecha de perforación ileal. Se practicó resección ileocecal. El caso nº 6, de 33 años, tuvo suboclusión intestinal, estenosis y fístula enteroenteral en ileon terminal. Se practicó resección ileocecal. El caso nº 9, de 38 años , tuvo absceso perianal que se drenó, y una fístula perineal, tratada con sedal. El caso nº 12, de 42 años, se le practicó colectomía parcial en 3 ocasiones. Tuvo oclusión intestinal, absceso perineal y fístula rectovaginal. Y el caso nº 13, de 37 años, tuvo una fístula intestinal, doble fístula ileosigmoidea. Se le practicó resección ileocecal y resección segmentaria de sigma proximal, y en cuña de sigma distal.

En la CU, el caso intervenido fue el nº 8, de 52 años, tuvo una fístula anal. Se le practicó proctocolectomía total, con reservorio ileal.

En la tabla III, presentamos la patología ginecológica hallada en estas pacientes. En EC, 7 casos (53,84%) frente a 11 casos en CU (84,61%), con diferencia significativa, $X^2= 13,34$, $p< 0,001$. Hemos encontrado más patología con CU.

En EC, hubo 2 casos de citología anormal: una, infección por vaginosis bacteriana (VB), y una LSIL +VB (lesión escamosa de bajo grado con vaginosis bacteriana). Un caso de VPH (virus del papiloma) positivo a 16 y otros. Un antecedente de conización por LSIL. Un pequeño mioma intramural , un pólipo endometrial, y un caso de líquen plano con sinequia de clítoris.

En CU, hubo dos casos de citología anormal: uno con ASCUS (atipias de significado incierto) y VPH negativo, otro con HSIL (lesión escamosa intraepitelial de alto grado) y VPH (+) a 16 ; otro de VPH (+); una leucoplasia de cérvix con biopsia de CIN 2 (neoplasia intraepitelial

TABLA II :AFECTACION ENFERMEDAD Y TRATAMIENTO QUIRURGICO		
	EC	
CASO	Afectación enfermedad	Tratamiento quirúrgico
1		
2	Perforación ileal	Resección ileocecal
3		
4		
5		
6	suboclusión intestinal	Resección ileocecal
	estenosis y fístula enteroenteral	
	en ileon terminal	
7		
8		
9	absceso perianal	Drenaje absceso
	fístula perineal- sedal	Resección ileocecal
10		
11		
12	absceso perineal	colectomía parcial 3 veces
	fístula rectovaginal	sedal
	oclusión intestinal	adhesiolisis
13	doble fístula ileosigmoidea	Resección ileocecal Resección segmentaria sigma proxima resección en cuña de sigma distal
	CU	
CASO	Afectación enfermedad	Tratamiento quirúrgico
1		
2		
3		
4		
5		
6		
7		
8		Proctocolectomía total Fístula anal Reservorio ileal
9		
10		
11		
12		
13		
EC , enfermedad de Crohn CU , colitis ulcerosa		

TABLA III : PATOLOGIA GINECOLOGICA		
	ENFERMEDAD DE CROHN	
CASO	EDAD	PATOLOGÍA
1	34	
2	38	
3	26	Citología : VB, Cultivo : Candida albicans.
4	57	
5	43	
6	33	Conización x LSIL
7	67	Liquen plano labio mayor derecho Sinequia clítoris
8	46	Pólipo endometrial
9	38	
10	47	
11	57	Mioma IM , 8,5 x 11,1 mm
12	42	Citología : LSIL + VB . VPH : negativo.
13	37	Citología : negativa. VPH : 16 , y otros : positivo.
	COLITIS ULCEROSA	
1	41	
2	41	Hipermenorreas. Pólipo endometrial
3	70	Varices vulvares- LE.
4	53	
5	59	Eco vaginal : hidrómetra
6	48	Citología : ASCUS. VPH : negativo
7	36	Citología : HSIL, VPH 16 : positivo
8	52	Dispareunia. Estenosis tercio externo vagina
9	40	Condiloma labio menor derecho. VPH otros : positivo
10	42	VPH otros : positivo
11	47	Mioma IM , 70,2 x 77 mm
12	76	Cistocele III- pesario vaginal
13	28	Leucoplasia . Biopsia : CIN II. VPH -BR : positivo
VB , vaginosis bacteriana LSIL , inglés , lesión escamosa intraepitelial de bajo riesgo IM, intramural VPH , virus del papiloma humano LE, liquen escleroso ASCUS, inglés , atipias escamosas de significado incierto HSIL, inglés , lesion escamosa intraepitelial de alto riesgo CIN , inglés , neoplasia cervical intraepitelial BR, bajo riesgo		

cervical) y VPH (+) de bajo riesgo. Un caso de varices vulvares y LE , líquen escleroso. Un caso de cistocele III, con pesario vaginal. Un caso de hipermenorreas, que en la ecografía vaginal presentaba un pólipo endometrial. Un caso de hidrómetra, también en la ecografía vaginal. Y en otro caso se diagnosticó un mioma intramural de 70,2 x 77 mm.

En la figura 1 (caso nº 9, de EC), de 38 años, vemos la vulva de la paciente que estuvo afecta de un absceso perineal con fístula perineal, con sedal.

Figura 1: CASO nº 9, ENFERMEDAD DE CROHN. 38 años. Sedal tras absceso y fístulas perianal**.**

En la figura 2 (caso nº 5, de CU), de 59 años, vemos la vulva de la paciente afecta de una erosión.

Figura 2: CASO nº 5 , COLITIS ULCEROSA, 59 años. Erosión vulvar.

DISCUSION

Nuestra serie consta de 26 casos de EII, 13 con EC y 13 con CU. El rango de edades fue 26-76 años, con medias de 43 y 48 años, respectivamente. La paridad media fue 0,76 y 1,53 (rango 0-4). Con EC tienen menos hijos, o eligen voluntariamente no tenerlos (7). Con EC tenemos 5 nuligestas (38,46%), y con CU, 2 nuligestas (15,38%), sin diferencias. Con EC, había 4 infértiles, y una con no deseo de gestación. Con CU, había 2 infértiles.

La tasa de fertilidad ajustada con EC es 0,88 antes del diagnóstico y 0,87 después. Con CU, antes del diagnóstico es 1,07, y después 0,92. Tras la cirugía pasa a 0,48 (8).

En nuestra serie no utilizaban métodos contraceptivos 7 casos en EC (53,84%), y 8 casos en CU (61,53%). Entre los métodos utilizados estaban la ET, vasectomía, DIU, contracepción hormonal (CH) y preservativo. La decisión de contracepción debe ser individual (2). Desde el punto de vista de la Planificación familiar, lo mejor seria la ET (con la familia completa), el DIU o el implante hormonal (4). La CH no tiene relación con el riesgo de recurrencia de la enfermedad, pero hay que evitar la píldora con antecedentes de tromboembolia o con la enfermedad activa. La medroxiprogesterona acetato, debe evitarse en caso de osteopenia, porque la empeoraría.

En nuestra serie había 5 casos intervenidos con EC; y un caso con CU, una proctocolectomía total con reservorio ileal. En EC, hubo 3 casos con resección ileocecal, otro caso con colectomía parcial y reparación de fístula rectovaginal. Y en otro caso drenaje de absceso perianal. Es más frecuente la cirugía con EC.

Con la cirugía, proctocolectomía con reservorio ileoanal, aumenta la infertilidad de 2-3 veces (9) a 8 veces (10), y otras complicaciones: el estoma permanente, y las reintervenciones por complicaciones del reservorio: fugas anastomóticas , sepsis pélvica o absceso , estenosis anastomótica y oclusión intestinal (dos de nuestros casos la tuvieron).

Hoy ha disminuido la proctocolectomía de 30-70% a 10-20% (11), y también la mortalidad a 1%.

Si se pregunta a gastroenterólogos (ge), cirujanos colorrectales (ccr) u obstetras (o), sobre el impacto en la fertilidad de la cirugía (12), las opiniones varian. Los ge y ccr dicen que la fertilidad disminuye 20%, para los obstetras es 11% ($p< 0,001$). Los ge y ccr dicen en 62

y 45%, respectivamente, de postponer la cirugía tras el embarazo. Los obstetras no contestaron esta pregunta. Y finalmente, recomiendan el parto vaginal tras la cirugía, 43% de ge, 20% de ccr y 57% de obstetras. Los cirujanos prefieren la cesárea. Se necesita un consenso entre los especialistas.

En un estudio (13), antes de la cirugía 26 mujeres tuvieron 70 embarazos y 62 partos; después de la cirugía, 17 mujeres tuvieron 32 embarazos y 26 partos (p = 0,0035). Después de la cirugía, en 37% (10/27), no concibieron. El nº de hijos, antes de la cirugía fue 2,38±1,27, y después 0,68±0,93 (p< 0,001). Se recomienda la cesárea. Hubo 12,9 % de cesáreas antes de la cirugía frente a 46,2% después (p = 0,0007). También hay aumento de cesáreas con enfermedad perianal (14).

En la mujer que no ha recibido tratamiento quirúrgico, con EC disminuye la fertilidad respecto a controles (con CU no hay disminución), pero hemos visto que es voluntaria (15). O por la actividad de la enfermedad y el impacto psicológico (16).

En las EII, EC y CU, no hay problemas para concebir (17), pero disminuye la fertilidad y disminuye la implantación embrionaria. Y es por la enfermedad activa, la cirugía, la malnutrición o las infecciones entéricas. Porque hay hidrosalpinx, destrucción de fimbrias u obstrucción tubárica.

Otro problema son las úlceras vulvares, que pueden aparecer en la EC (18). Hay que hacer el diagnóstico diferencial con el Behçet, penfigo, líquen plano erosivo, enfermedad de Paget, úlcera de Lipschutz, síndrome de Reiter, y neoplasias. Y debe pedirse una serología (para descartar úlceras de ETS, enfermedades de trasmisión sexual), cultivo microbiológco de la úlcera, exudado vaginal, y tomar una biopsia con punch.

Finalmente, vemos la patología ginecológica encontrada en nuestras pacientes, 7 casos de EC (53,84%) frente a 11 casos de CU (84,61%), con diferencia significativa p< 0,001.

En EC, hubo 2 casos de citología anormal, una infección por vaginosis bacteriana, y una LSIL+ VB. La VB es un factor predisponerte a displasia cervical. Un caso con VPH (+) a 16 y otros. Un antecedente de conización por LSIL. En CU, hubo 2 casos de citologias anormales: una con ASCUS y VPH negativo, y otra con HSIL y VPH 16 (+). Otro caso de VPH (+). Una leucoplasia de cérvix con biopsia de CIN 2 y VPH (+).

Aumenta el riesgo de cáncer de cérvix con tratamiento de inmunosupresores (OR = 1,34), y aumentan las citologías anormales (5, 2), también con relación a fumar y a la CH , y corticoides. Al tener menos actividad sexual también hacen menos revisiones ginecológicas. Es necesaria la citología anual y la vacunación contra el VPH (3).

El resto de la patología encontrada : pólipo endometrial, miomas, hidrómetra, cistocele, líquen escleroso, etc, es la misma habitual de las mujeres normales.

Otras patología, que no hemos encontrado en nuestra serie, se señalan en la literatura: carcinoma escamoso de vulva (19), adenocarcinoma mucinoso en fístula rectovaginal (20), granuloma ovárico (21) y linfangioma circunscrito vulvar (22).

BIBLIOGRAFIA

1. KOKOSZKO-BILSKA , A ; SOBKIEWICZ, S y FICHNA , J. Inflammatory bowel diseases and reproductive health. Pharmacol Rep, 2016 ; doi. org / 10.1016.
2. SIDES, C ; TRINIDAD , M.C ; HEITLINGER , L y ANASTI, J. Crohn disease and the gynecologic patient. Obstet Gynecol Surv, 2013 ; 68 : 51-61.
3. AMATE , P ; SEIRAFI, M ; BOUNIK, Y ; LUTON , D y DUCARME , G. Gynécologie , obstétrique et maladies inflammatoires chroniques de l´intestin. J Gynecol Obstet Biol Reprod , 2011; 40 : 612-619.
4. MARTIN , J ; KANE , S.V y FEAGINS , L.A. Fertility and contraception in women with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol , 2016 ; 12 : 101-109.
5. FEAGINS , L.A y KANE , S.V. Caring for women with inflammatory bowel disease. Gastroenterol Clin N Am , 2016 ; 45 : 303-315.
6. WARDIE , P.A y MAYBERRY , J.F. Patient knowledge in inflammatory bowel disease : the Crohn´s and colitis Knowledge score. Eur J Gastroenterol Hepatol , 2014 ; 26 : 1-5.
7. MAÑOSA , M; NAVARRO-LLAVAT , M ; MARIN, L ; ZABANA , Y ; CABRE , E y DOMENECH , E. Fecundity , pregnacy outcomes, and breastfeeding in patients with inflammatory bowel disease : a large cohort survey. Scandinavian J Gastroenterol, 2013 ; 48 : 427-432.
8. BAN, L ; TATA , L.J ; HUMES , D.J ; FIASCHI, L y CARD , T. Decreased fertility rates in 9639 women diagnosed with inflammatory bowel diseases : a United Kingdom population-based

cohort study. Aliment Pharmacol Ther , 2015 ; 42: 855-866.

9. CORNISH , J.A ; TAN , E ; SINGH , B ; BUNDOCK, H ; MORTENSEN , N ; NICHOLLS, R.J ; CLARK , S , K y TEKKIS , P.P. Female infertility following restorative proctocolectomy. Colorectal Dis , 2011 ; 13 : e339-e344.
10. MILLAN SCHEIDING , M; RODRIGUEZ MORANTA , F ; KREISCER MORENO , E ; GOLDA , T ; FRACCALVIERI, D y BIONDO , S. Estado actual del tratamiento quirúrgico electivo de la colitis ulcerosa. Revisión sistemática. Cir Esp , 2012 ; 90 : 548-557.
11. DAYAN, B y TURNER , D. Role of surgery in severe ulcerative colitis in the era of medical rescue therapy. World J Gastroenterol , 2012 ; 18: 3833-3838.
12. BRADFORD , K ; MELMED , G,Y ; FLESHNER, P ; SILVERMAN , N y DUBINSKY , M.C. Significant variation in recommendation of care for women of reproductive age with ulcerative colitis post ileal pouch- anal anastomosis. Diag Dis Sci, 2014 ; doi , 10.1007.
13. TULCHINSKY , H ; AVERBOUKH , F ; HOROWITZ ; N ; RABAU, M ; KLAUSNER , J.M ; HALPERN , Z y DOTAN, I. Restorative proctocolectomy impairs fertility and pregnancy outcomes in women with ulcerative colitis. Colorectal Dis , 2013 ; 15 : 842-847.
14. Mc CONNELL, R.A y MAHADEVAN, U. Pregnancy and the patient with inflammatory bowel disease. Fertility, treatment , delivery and complications. Gastroenterol Clin N Am, 2016 ; 45 : 285-301.
15. TAVERNIER , N ; FUMERY , M ; PEYRIN-BIROULET , L ; COLOMBEL , J-F y GOWER-ROUSSEAU, C. Systematic review : fertility in non-surgically treated inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther , 2013 ; 38 : 847-(53.
16. SERGHINI , M ; FEKIH , M ; KAROUI, S ; BEN MUSTAPHA , N ; KALLEL, L ; MATRI, S ; BOUBAKER , J y FILALI , A. Fertilité et maladies inflammatoires chroniques de l´intestin. Tunis Med , 2010 ; 88 : 623-628.
17. TINNEBERG, H-R y GASBARRINI , A. Infertility today : the Management of female medical causes. Int J Gynecol Obstet , 2013 ; 123: S25 – S30.
18. MOREIRA GOMES, C.M ; GIRALDO , P.C; MORAES GOMES , F de A ; AMARAL , R ; LEAL PASSOS , M.R y da SILVEIRA GONÇALVES , A.H. Genital ulcers in women: clinical , microbiologic and histopathologic characteristics. Braz J Infect Dis , 2007 ; 11 : 254-260.
19. KESTERSON, J.P ; SOUTH , S y LELE , S. Squamous cell carcinoma of the vulva in a young woman with the Crohn ´s disease. Eur J Gynecol Oncol , 2008 ; 29 : 651-652.
20. MOORE-MAXWELL, C.A y ROBBOY , S.J
21. Mucinous adenocarcinoma arising in rectovaginal fistulas associated with Crohn´s disease. Gynecol Oncol , 2004 ; 93 : 266-268.
22. RINDOS , N ; EKER , A ; CARTER , G y MANSUREA , S. Croh´n´s disease with ovarian granuloma: a case report and review of the literature. JMIG , 2015 ; 22 : 914-916.
23. CARBALLO-NUÑEZ , E ; SUAREZ PEÑARANDA , J.M ; SAN MARTIN ALONSO, M y ORTIZ-REY , J.A . Acquired vulvar lymphangioma : a case series with emphasis in expanding clinical contexts. Int J Gnecol Pathol , 2014 ; 33 : 235-240.

Revisión de Conjunto

Importancia de la Vitamina D en Salud de la mujer en el Siglo XXI

Importance of Vitamin D in women´s health in the 21st century

Manuel. M, Calvo. P, Moreno. A, Arenas. B

Hospital Universitario Madrid Montepríncipe

RESUMEN

El mayor conocimiento actual de los efectos de la vitamina D en la gran mayoría de órganos del cuerpo humano, hace que adquiera una nueva dimensión de estudio e investigación clínica encaminada a mejorar la salud global de la mujer.

En la adolescencia los niveles adecuados de vitamina D se correlacionan positivamente con la salud cardiovascular, con menor frecuencia de estados depresivos; así como se ha demostrado una relación inversa con la adiposidad y directa con las cifras séricas de ferritina.

En la fertilidad la vitamina D está implicada en varias funciones de la fisiología de la reproducción.

En el embarazo los niveles deficitarios de vitamina D se asocian con complicaciones maternas (preeclampsia, parto prematuro, anemia y un mayor riesgo de diabetes gestacional) y complicaciones fetales-neonatales (bajo peso al nacer, crecimiento intrauterino restringido, infecciones de vías respiratorias, mayor número de alergias).

En la etapa menopaúsica el defecto de vitamina D se relaciona directamente con la osteoporosis y el riesgo de fracturas, pero además aumenta el riesgo de padecer enfermedades crónicas como la obesidad, enfermedades cardiovasculares, enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2 y el desarrollo de procesos neoplásicos como el cáncer de mama y cáncer de colon.

CORRESPONDENCIA:

Manuel Marcos Fernández
Avda. de Montepríncipe 25. Boadilla del Monte. Madrid. 28262.

Palabras clave: Vitamina D. embarazo. Fertilidad. Osteoporosis. Cáncer de mama.

ABSTRACT

The most current knowledge of the effects of vitamin D in the vast majority of organs of the human body, makes that it acquires a new dimension in study and clinical research aimed at improving the overall health of women.

In adolescence the adequate levels of vitamin D are positively correlated with cardiovascular health, less frequently of depressive states; as it has been shown a relationship direct with serum ferritin value and reverse with adiposity.

In the fertility vitamin D is involved in several functions of the physiology of reproduction.

In pregnancy the deficient levels of vitamin D are associated with maternal complications (pre-eclampsia, preterm birth, anemia and an increased risk of gestational diabetes) and feta-neonatal complications (low weight at birth, restricted intrauterine growth, respiratory tract infections, increased number of allergies).

In the stage menopausal defect of vitamin D is directly related to osteoporosis and fracture risk, but also increases the risk of chronic diseases such as obesity, cardiovascular disease, metabolic diseases such as type 2 diabetes and the development of neoplastic processes such as breast cancer and colon cancer.

Key words: Vitamin D. pregnancy. Fertility. Osteoporo sis. Breast cancer

Hoy en día en todas partes se habla de Vitamina D en este país y probablemente en el resto de Europa y demás continentes. Se habla en la prensa diaria, se habla en los telediarios y en las consultas de medicina primaria, así como en las de especialidades; pero también lo hablan las mujeres entre sí. Podemos por tanto decir que la vitamina D está de moda. Hay quien la denomina Vitamina D y hay quien la llama hormona D.

Por tanto, lo primero que debemos dilucidar y responder son estas dos preguntas, ¿es la vitamina D una hormona?, ¿es un mito o una realidad el interés reciente y progresivo de la vitamina D?

Desde principios de este siglo la vitamina D está incluida en lo que denominamos COMPLEJO HORMONAL VITAMINA D [1], ya que es una vitamina (sustancia que en general no puede elaborarse en el organismo y son imprescindibles para el funcionamiento fisiológico del mismo) y así lo sabemos desde que MCCollum[2] la descubrió en 1922 como hormona antirraquítica, y además es una hormona (sustancia segregada por el organismo cuyo fin es influir en la función de otras células). Por tanto, la denominación correcta es la de Hormona Vitamina D.

Es conocida desde hace años la influencia que sobre el metabolismo mineral oseo tiene la vitamina D, pero existe un resurgimiento verdadero por el conocimiento de los efectos extraóseos de la vitamina D; con su relación con enfermedades autoinmunes, procesos oncológicos, enfermedades metabólicas, enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial, con la patología muscular y con el embarazo y la fertilidad. Demostrando una vital importancia en las distintas etapas de la vida de la mujer.

En la actualidad la deficiencia de vitamina D supone una pandemia mundial que afecta a más de la tercera parte de la población mundial. En España, a pesar de las múltiples horas de sol de las que disponemos, se produce una situación similar e incluso con niveles inferiores a los de países nórdicos con menor exposición solar pero que acostumbran a suplementar e implementar la dieta[3].

Esta circunstancia es debida a que solo el 10 % de la VD en nuestro organismo es ingerida a través de la dieta y el resto a través de su síntesis en la dermis como consecuencia de la incidencia de los rayos UVB sobre la dermis.

Con respecto a lo aportado por la dieta tan solo los pescados azules y derivados lácteos son ricos en vitamina D.

FUENTES DE VITAMINA D

FUENTE	CONTENIDO DE VITAMINA D
Salmón fresco silvestre 100 g Salmón fresco de cultivo 100 g Salmón enlatado 100 g	600 – 1000 UI Vitamina D3 100 – 250 UI Vitamina D2 o D3 300 – 600 UI Vitamina D3
Sardinas enlatadas 100 g	300 UI vitamina D3
Arenque enlatado 100 g	250 UI vitamina D3
Atún enlatado 100 g	230 UI vitamina D3
Aceite de hígado de bacalao 1 cucharada	400 – 1000 UI vitamina D3
Champiñones frescos 100 g Champiñones secos al sol 100 g	100 UI vitamina D2 1600 UI vitamina D2
Huevos	20 UI de vitamina D2 o D3
Exposición solar UVB durante 10 minutos	3000 UI vitamina D3

Pero existen en nuestro país una serie de factores que van a dificultar dicha síntesis, como es la existencia de filtros solares (capa de ozono y nubes, contaminación, cristales, incidencia oblicua de rayos solares en función de la latitud, color oscuro de piel, factores de protección solar, etc..) que hacen necesaria una suplementación oral con vitamina D para mantener niveles adecuados en sangre.

Estas circunstancias son importantes en individuos institucionalizados en los que el sol se toma a través de las ventanas y el vidrio impide la síntesis de vitamina D en la piel.

Por otro lado, la melanina compite por la energía fotónica de los rayos ultravioleta solares a nivel de la piel, es por ello que los individuos de piel más oscura necesitan entre 3 y 4 veces más exposición solar para alcanzar iguales niveles de vitamina D que los de piel clara.

Para terminar es importante el papel que juegan los protectores solares inhibiendo la síntesis de vitamina D en la piel hasta un 98% en el caso de FP de 50, aunque es importante su uso para proteger frente al cáncer de piel.

Existe un consenso internacional[3,4,5] de que las necesidades optimas de vitamina D son aquellas que permiten alcanzar un nivel sérico de 25 OH vitamina D superior a 30 ngr/ml, ya que es con este nivel de VD con el que se consigue la máxima absorción intestinal de calcio y frenar a la glándula para tiroidea para frenar el posible hiperparatiroidismo secundario.

En los últimos años se ha producido un notable interés por la Vitamina D, más allá de su importancia crucial en el metabolismo mineral oseo de años conocido, sino también por los cada vez mejor conocidos efectos extraoseos y que repercuten de forma relevante en todas las etapas de la vida de la mujer[7].

El mayor conocimiento actual de los efectos de la vitamina D en la gran mayoría de órganos del cuerpo humano, hace que adquiera una nueva dimensión de estudio e investigación clínica encaminada a mejorar la salud global de la mujer.

En la adolescencia los niveles adecuados de vitamina D se correlacionan positivamente con la salud cardiovascular, con menor frecuencia de estados depresivos y una mejor actividad física; así como se ha demostrado una relación inversa con la adiposidad y directa con las cifras séricas de ferritina.

En la fertilidad la vitamina D está implicada en varias funciones de la fisiología de la reproducción, destacando la receptividad endometrial y el proceso de implantación y en casos de SOP mejora el desarrollo folicular.

Diversos estudios han sugerido que el rol de la vitamina D está más relacionado con la implantación embrionaria que con la foliculogenesis. La evidencia científica disponible hasta la fecha indica que las mujeres con niveles de vitamina D correctos al inicio de un tratamiento de reproducción asistida tienen unas tasas de implantación y de embarazo más altas.

En el embarazo los niveles séricos de vitamina D van descendiendo a lo largo del mismo y esto se asocia con complicaciones maternas como la preeclampsia, el parto prematuro, un mayor riesgo de cesárea, la vaginosis bacteriana, la anemia gestacional y un mayor riesgo de diabetes gestacional; y complicaciones fetales-neonatales como el bajo peso al nacer, el crecimiento intrauterino restringido, las infecciones de vías respiratorias, mayor número de alergias y de presencia de rasgos autistas y defectos de tubo neural.

El déficit de vitamina D durante el embarazo se ha relacionado con sucesos adversos

durante la gestación y con el desarrollo infantil postnatal.

Niveles bajos de VD se asocian con parámetros adversos de fertilidad, como la preeclampsia, la diabetes gestacional, la vaginosis bacteriana, la incidencia de cesárea, gestaciones más cortas y depresión postparto[8].

Los niveles séricos de Vitamina D descienden a lo largo del embarazo, encontrando diferencias significativas en la población española entre niveles de primer y tercer trimestre independientemente de la estacionalidad[9]. Es por este motivo que debemos suplementar con vitamina D en nuestras embarazadas para evitar este descenso evolutivo según avanza la gestación.

Es conocido que la vitamina D que aporta la dieta (fundamentalmente derivados lácteos y pescado azul) no llega más que para el 10 % de las necesidades diarias recomendadas de la misma y que los cambios cutáneos que se producen en las mujeres embarazadas (mediado por la progesterona) que hacen recomendar aún más la protección solar o evitar la exposición a la misma, que va a reducir la síntesis de vitamina D[10], dando como conclusión un escenario en que la hipovitaminosis D ocupa un protagonismo singular. En especial aquellas gestaciones que ocurren entre octubre y mayo.

Múltiples estudios asocian el déficit sérico de vitamina D materno con complicaciones maternas, fetales y neonatales. Por tanto, es clara la implicación que tiene la vitamina D en la salud materno-fetal. Y es por este motivo que demos recomendar hacer un cribado sobre niveles de vitamina D para identificar que mujeres debemos tratar, e incluso realizar una suplementación en aquellos casos de gestantes de mayor riesgo como las obesas, las de piel oscura, las que quedan embarazadas de octubre a mayo, las de menor edad, las que llevan vestimenta total o tienen movilidad limitada.

La suplementación de vitamina D durante el embarazo ha demostrado aumentar los niveles de 25-OH vitamina D en sangre materena[11,12].

En España más de la mitad de las gestantes tienen cifras deficientes e insuficientes de vitamina D, como muestran múltiples trabajos publicados[13].

Una reciente revisión de Cochrane nos indica que la provisión de suplementos de vitamina D durante el embarazo mejora los niveles séricos de la misma al termino y esto podría reducir el riesgo de parto prematuro, generar un menor riesgo de hipertensión y reducir el riesgo de bajo peso al nacer[14].

El estado de vitamina D del recién nacido y en la primera infancia depende del estado de vitamina D de la madre durante el embarazo, ya que las reservas de Vitamina D en el feto se producen por el paso transplacentario de la vitamina D3 de la madre al feto al inicio del embarazo. La concentración de vitamina D en sangre de cordón será entre el 60 y 90% del valor materno. Por tanto, mantener

un aporte óptimo de VD en sangre materna es esencial para la prevención también de déficit en recién nacido.

Durante años se alzaron voces indicando y alertando de una posible fetotoxicidad de la vitamina D en el embarazo. Hoy en día tras el posicionamiento de la Sociedad Española de ginecología y Obstetricia (SEGO) así como del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG)[15] sobre la seguridad del tratamiento y suplementación con vitamina D durante el embarazo, siempre que no se superen las 2.000 UI al día, nos permite asegurar un tratamiento adecuado a todas nuestras embarazadas para mantenerlas en niveles de suficiencia (por encima de 30 ngr/día) de vitamina D y evitar el riesgo de efectos adversos relacionados que pueden afectar a ellas como a los fetos y recién nacidos.

Ojo, al calcular las dosis para tratar en el embarazo debemos descontar las unidades ya aportadas por el polivitamínico que estén tomando (en general entre 5 y 10 microgramos, es decir entre 200 y 400 UI).

Por tanto y como conclusión, debemos tratar a todas las gestantes con riesgo claro de déficit y en el resto hacer un cribado de niveles séricos y tratar cuando exista deficiencia o insuficiencia.

En la etapa menopaúsica existe por diversos factores un claro riesgo de padecer una hipovitaminosis D, alcanzando una incidencia que llega al 70 % de la población. En la menopausia el defecto de vitamina D se relaciona directamente con la osteoporosis y el riesgo de fracturas, con la sarcopenia y el riesgo de caídas; pero además aumenta el riesgo de padecer enfermedades crónicas como la obesidad, enfermedades cardiovasculares (enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares) e hipertensión arterial, enfermedades metabólicas como la diabetes tipo 2 y el desarrollo de procesos neoplásicos como el cáncer de mama y cáncer de colon.

Existen múltiples artículos que nos indican que es necesario mantener niveles óptimos de vitamina D para obtener resultados de máxima respuesta (en términos de densidad mineral ósea y prevención de fracturas) en mujeres sometidas a tratamiento con osteoporosis postmenopausica.

La vitamina D ejerce una importante influencia sobre el aparato locomotor y en especial sobre la función muscular. Su deficiencia se relaciona con mayor riesgo de caídas (sobre todo en ancianos), así como con una disminución del volumen y de la fuerza muscular. Además, y dado que interviene en procesos de proliferación celular muscular y en la señal osteomuscular, personas con deficiencia de vitamina D presentan mayor frecuencia e intensidad de dolores musculares y articulares crónicos, así como menor tolerancia al esfuerzo y al ejercicio.

La suplementación con vitamina D reduce el riesgo de caídas en personas institucionalizadas y en personas de la comunidad con déficit de vitamina D.

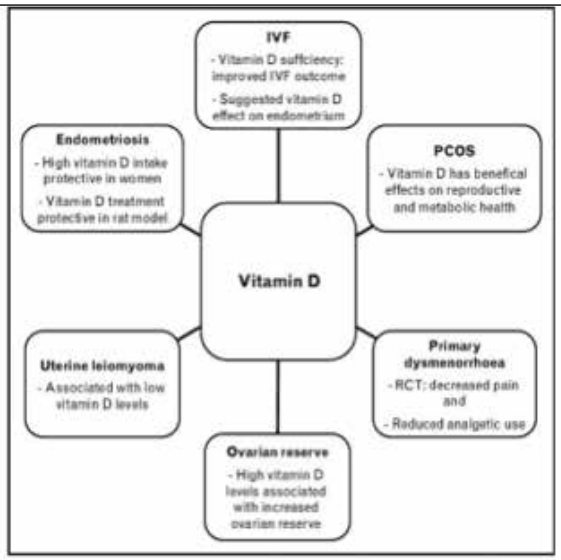


FIGURE 1. Suggested vitamin D effects on female fertility. IVF, in-vitro fertilization; PCOS, polycystic ovary syndrome; RCT, randomized controlled trial.

Curr Opin Obstet Gynecol 2014, 26:145–150 DOI:10.1097/GCO.0000000000000065

1040-872X © 2014 Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins www.co-obgyn.com

La vitamina D mejora la sensibilidad de insulina en diferentes tipos de células (hepáticas, musculares y de tejido graso), además estimula la liberación de insulina y actúa como un factor protector de diabetes. Existiendo una relación inversa entre las concentraciones circulantes de vitamina D y el riesgo de diabetes tipo 2.

El cáncer de mama es el proceso neoplásico maligno más frecuente en la mujer española.

A pesar de decenas de estudios y años de investigación, hoy existe todavía una notable controversia sobre la historia natural del cáncer de mama. El comportamiento biológico del cáncer de mama, con todos los factores pronósticos tanto clínicos como patológicos y moleculares, continúa siendo impredecible.

Existen múltiples factores que inducen la progresión del tejido normal hacia cáncer de mama. Por lo general, esta progresión no se debe a una única noxa. Es más bien

la acumulación de cambios genéticos y epigenéticos lo que hace que una célula adquiera características cancerosas.

Son ampliamente conocidos determinados factores de riesgo que se han asociado al desarrollo del Cáncer de Mama.

Dentro de los factores propiamente biológicos de la paciente, la edad y el género son los más destacados. La raza parece tener también cierto efecto en cuanto al riesgo, posiblemente influida por los hábitos de vida y el estatus socioeconómico.

Hay determinadas lesiones benignas de la mama como las lesiones proliferativas con atipia que pueden aumentar el riesgo relativo de cáncer.

Los factores hormonales o reproductivos están asociados con el riesgo de desarrollar cáncer, de modo que la exposición prolongada y las altas concentraciones de estrógenos aumentan el riesgo.

La influencia de hábitos de vida como la actividad física, y factores dietéticos como la ingesta de grasas, alcohol o fitoestrógenos se han considerado también como factores de riesgo.

La exposición a radiación ionizante incrementa el riesgo.

Finalmente, es notable la contribución al riesgo de los factores propiamente genéticos, como las mutaciones germinales en los genes BRCA1 y BRCA2.

Asociado a todos los factores de riesgo extensamente estudiados y relacionados con el aumento de riesgo de padecer un cáncer de mama, se publican cada vez más trabajos que correlacionan niveles adecuados de vitamina D con la prevención y menor riesgo de padecer cáncer de mama, ovario, colon y próstata.

La investigación epidemiológica ha mostrado que los índices de incidencia y de mortalidad de algunos cánceres eran más bajos en los individuos que viven en las latitudes del sur, en donde los grados de exposición a la luz solar son relativamente altos, que en quienes viven en las latitudes del norte. Debido a la relación que existe entre exposición solar y síntesis de vitamina D podríamos colocar a la vitamina D en el centro de esta asociación.

Encontramos evidencias de que la vitamina D tiene una acción clave en la regulación de variados mecanismos celulares involucrados en la transformación tumoral de las células.

Las evidencias experimentales sugieren que la vitamina D reduciría el riesgo de cáncer

mediante regulación de la tasa de proliferación, promoviendo la diferenciación celular, estimulando la apoptosis e inhibiendo la angiogénesis[16]. Todo ello mediado por la unión del Calcitriol, (1,25-OH vitamina D) que es el metabolito activo de la vitamina D, con los receptores intracelulares (VDR). Este receptor tiene expresión en tejido glandular mamario normal y en muchos canceres de mama podría representar un gen supresor de tumores en este tejido.

En un estudio reciente[17] de 759 casos y 1.135 controles se halló que el riesgo de cáncer de mama estaba disminuido en los individuos con mejor estado de vitamina D.

Innumerables estudios sugieren que los niveles bajos de vitamina D, no solo aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama, sino que también se desarrollan tumores más agresivos y de peor pronóstico.

Se ha encontrado una asociación inversa entre las concentraciones de vitamina D y la expresión del oncogén ID1 (relacionado con desarrollo de metástasis de cáncer de mama)[18].

Las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, que presentan niveles adecuados de vitamina D, tienen una probabilidad de supervivencia casi un 30% mayor que aquellas que presentan niveles más bajos[19].

Varios grupos oncológicos recomiendan incluir el análisis de Vitamina D en protocolos oncológicos desde el momento del diagnóstico de cáncer de mama, para suplementar lo antes posible, así como monitorizar los niveles Vitamina D durante el tratamiento[20].

A pesar de lo anteriormente expuesto, y debido a la heterogeneidad del cáncer de mama y de la complejidad del sistema endocrino vitamina D, se precisan nuevos y más específicos estudios para determinar la relación directa entre el estatus de vitamina D y el riesgo de desarrollar un cáncer de mama o la progresión del mismo. Además de avanzar en el conocimiento de la función molecular del VDR, deberíamos intentar identificar nuevos reguladores epigenéticos y transcriptores tejido específicos[21].

CONCLUSIONES

- La hipovitaminosis D es una Pandemia mundial, más prevalente en la mujer, y que repercute en todas las etapas de la vida (desde la adolescencia a la vejez).
- La vitamina D juega un papel crucial en metabolismo mineral óseo, mejorando los resultados de DMO en cadera y disminuyendo el riesgo de fractura y mejorando la respuesta a tratamientos antiresortivos.
- Existe evidencia creciente del papel etiopatogénico en diversas patologías extra-esqueléticas

relacionándose claramente con la enfermedad cardiovascular, la hipertensión arterial y la diabetes tipo2.

- El déficit de VD en embarazo se asocia con mayor riesgo de diabetes gestacional, preeclampsia, parto prematuro y bajo peso al nacer.
- La íntima relación con el SOP, la fertilidad y el cáncer de mama están siendo recientemente analizadas y abren nuevas perspectivas de tratamiento.
- La prevención de la hipovitaminosis D debería ser incluida en las Políticas de Salud Pública, por su bajo coste, excelente tolerabilidad y beneficios más allá de los musculoesqueléticos
- La dosis que administrar no debe ser menor de 600 UI/día si queremos alcanzar niveles adecuados en sangre. Debiendo considerar todas las etapas de la vida (niños, adolescentes, jóvenes, embarazadas, menopausia y senectud)

BIBLIOGRAFIA

1. El sistema hormonal de la vitamina D: lo que sabemos y lo que nos queda por saber. Nefrología Suplemento Extraordinario 2011; 2:37-43 | doi: 10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.pre2011. Jul.11071 Adriana S. Dussoa a División de Nefrología Experimental, IRB Lleida. Universidad de Lleida., Lleida
2. Historia de la vitamina D. Antonio Iglesias Gamarra, José Félix Restrepo Suárez. REVISTA COLOMBIANA DE REUMATOLOGÍAVOL. 12 No. 1, marzo 2005, pp. 11-32 © 2005, Asociación Colombiana de Reumatología
3. SEIOMM: Documento de posición sobre las necesidades y niveles óptimos de vitamina D. Gómez MJ et al. Rev Osteoporosis Metab Miner 2011;3(1):53-64.
4. IOF Position statament: Vitamina D Recommendations for older adults. Dawson-Hughes B et al. osteoporosis Int 2010;21(7):1.151-1.154.
5. Evaluation, Treatament and prevention of Vitamina D deficiency: a Endocrine Society Clinical Practice Guiedline. Holick MF et al. J Clin Endocrinol Metab 2011,96(7).1.911-1.930.
6. Deficiencia de vitamina D en España. ¿Realidad o mito? Navarro Valverde C, Quesada Gómez JM Servicio de Cardiología - Hospital Universitario Virgen de Valme-Sevilla Unidad de Gestión Clínica de Endocrinología y Nutrición - Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC) Hospital Universitario Reina Sofía – RETICEF
7. Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials. Theodoratou E and cols. BMJ 2014;348: g2035 doi: 10.1136/bmj.g2035 (Published 1 April 2014)
8. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review. Christesen HT. Acta Obstet Gynecol Scand. 2012 Dec;91(12):1357-67. doi: 10.1111/aogs.12000. Epub 2012 Oct 17
9. Spanish Vitamina D and Women´s Health research group. Firts trimestre maternal serum 25-hydroxyvitamin D statuis and pregnancy outcome. Fernandez Alonso AM et al. Int J Ginaecol Obstet. 2012;116(1):6-9. Doi8: 10.1016/j.ijgo.2011.07.029
10. A pilot study on 25-OHvitaminD statuis accordin a sun nexposure in pregnant women in Antwerp, Belgium. VercruyssenJ et al. Facts Views VisObgyn.2010;2(2):127-30.
11. Effect of vitamine D suplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analisis of randomized controlled trials. Perez-Lopez FR et al.Fertril steril. 2015;103(5):1278-88.
12. Vitamin D supplementation in pregnancy. Ambrish Mithal. Indian J Endocrinol Metab. 2014 Sep-Oct; 18(5): 593–596.
13. Prevalencia de deficiencia e insuficiencia de vitamina D y factores asociados en mujeres embarazadas del norte de España. Rodriguez-Dehli et al. Nutr Hosp. 2015;31(4):1633-1640
14. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. De-Regil et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 1. Art. No.: CD008873. DOI: 10.1002/14651858.CD008873.pub3.
15. Vitamin D: Screening and Supplementation During Pregnancy The American College of Obstetricians and Gynecologist. Commite Opinion. Number 495, July 2011 Reafirmed 2017
16. Ali MM, Vaidya V. Vitamin D and cancer. J Cancer Res Ther 2007; 3: 225-30.
17. Blackmore KM, Lesosky M, Barnett H, Raboud JM, Vieth R, Knight JA. Vitamin D from dietary intake and sunlight exposure and the risk of hormone-receptor-defined breast cancer. Am J Epidemiol 2008; 168:915-24.
18. Williams JD, Aggarwal A Swami S, Krishnan AV, Ji L ,Albertelli MA, Feldman BJ. Tumor Autonomous Effects of Vitamin D Deficiency Promote Breast Cancer Metastasis. Endocrinology.

2016 Apr;157(4):1341-7. doi: 10.1210/en.2015-2036. Epub 2016 Mar 2.

19. Song Yao, PhD; Christine B. Ambrosone, PhD; Lawrence H. Kushi, ScD. Vitamin D and Breast Cancer Survival. JAMA Oncol. 2017; 3(8):1139-1140. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1477
20. Martin-Herranz A, Salinas-Hernández P. Vitamin D supplementation review and recommendations for women diagnosed with breast or ovary cancer in the context of bone health and cancer prognosis/risk. Crit Rev Oncol/Hematol (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2015.05.006
21. Welsh, J. Welsh, J Function of the vitamin D endocrine system in mammary gland and breast cancer. Molecular and Cellular Endocrinology. Volume 453, 15 September 2017, Pages 88-95

TRIBUNA HUMANÍSTICA

IMPLICACIONES DE LA GENÉTICA Y GENÓMICA EN EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS ANOMALÍAS FETALES

DISCURSO DADO POR PROF ANTONIO GONZALEZ GONZALEZ EN LA REAL ACADEMIA DE DOCTORES DE ESPAÑA

Académico de Número y Presidente de la Sección de Medicina

(Reproducción Autorizada)

PRIMERA PARTE

Excmo. Sr Presidente de la Real Academia de Doctores de España Excmos. Sres. Miembros de la Junta de Gobierno de esta Academia Excmas. Sras. y Excmos. Sres. Académicos Distinguidas Autoridades Señoras y señores

Antonio González González

1. Introducción

Quiero que mis primeras palabras vayan especialmente dirigidas a expresar mi sincero agradecimiento a la Junta de Gobierno de la Academia de Doctores de España por haberme dado la oportunidad de pronunciar este discurso inaugural del Curso 2017-2018 fijado precisamente para hoy , 18 de octubre, por ser el miércoles más cercano a la festividad de nuestra patrona Santa Teresa de Jesús, Doctora de la Iglesia a quien esta misma Academia dedicó una sesión conmemorativa con ocasión del quinto Centenario de su nacimiento, hace ahora 2 años, concretamente el miércoles 21 de octubre del 2015. No les miento si les digo que me siento muy honrado en aceptar este cometido y en ocupar hoy esta insigne tribuna para dirigirme a todos ustedes como Presidente de la Sección de Medicina, a quien ahora represento y a quien le correspondía este año el gran honor de redactar y leer este discurso. Bien recuerdo los discursos de apertura de curso, allá en la Universidad, a los que asistía cuando era un jovencito estudiante de medicina, más por curiosidad que por otra cosa. Su contenido seguía casi siempre al mismo hilo conductor: Consolidar la institución, hacer un somero recordatorio de la labor realizada y agradecer las enseñanzas recibidas por nuestros queridos

maestros, compañeros y amigos. Me parece que esta filosofía sigue teniendo la misma validez que tenía entonces y la podemos trasladar, sin menoscabo de sus fines, de aquellas facultades a esta docta Academia.

Las dos primeras premisas, encierran como es lógico, una irrenunciable preocupación por la ciencia y el saber científico en general y por las humanidades en particular. En nuestro caso, creo que ambas se han cumplido con creces a lo largo del curso pasado, como ha quedado bien patente en la pormenorizada memoria de actividades que le hemos oído al Excmo. Sr Secretario General de la Academia, Profesor Doctor Don Emilio de Diego. Me quedaría referirme a la tercera razón, a tener un cariñoso recuerdo para todos aquellos compañeros, amigos y maestros que nos transmitieron sus conocimientos, nos marcaron el camino a seguir y llenaron en su día con su magisterio y su esfuerzo el acervo cultural de nuestra querida Academia. Unos ya no están y a otros no le es posible ya acompañarnos. Esta obligada relación de interdependencia entre la autoridad intelectual del maestro y la recepción y transmisión del pensamiento, por parte de los discípulos y compañeros más jóvenes, la justifica muy bien el escritor y periodista Pedro G. Cuartango hasta hace pocos meses director del periódico El Mundo cuando, en febrero del 2017, escribía en defensa de este mutuo respeto que "no somos nada sin la referencia de los otros, solo llegamos a ser a través de la mirada de los demás". vaya para todos ellos, nuestro más sincero agradecimiento al que me honra contribuir con la lectura de este discurso. Hablar de un nuevo curso significa hablar de nuevas perspectivas y renovadas oportunidades, tanto científicas como humanísticas, que la Academia encara ilusionada por formar parte de su cometido que no es otro , como bien sabéis, que el de apoyar el progreso en todas sus disciplinas, potenciarlo y divulgarlo con entusiasmo asiduidad y rigurosidad. Una institución como la nuestra, está obligada a mantener bien abiertas las puertas a la ciencia para que el aire innovador de la vanguardia investigadora nos llegue a todos con la frescura necesaria para despertar el interés, la reflexión y la polémica que los nuevos retos científicos nos imponen y la sociedad nos exige. Una vez aceptado el compromiso personal de elaborar y leer este discurso, empecé a sopesar cuál podría ser el tema central del mismo. Después de algún tiempo de dudas más que razonables, me incliné definitivamente por el Diagnóstico Prenatal (DP) de las anomalías fetales. Una comprometida parcela de la actividad obstétrica que me es muy familiar y que me da la oportunidad de referirme al papel preponderante que está desempeñando en la actualidad, la Genética y Genómica en el tratamiento y prevención de la patología del embrión y del feto con sus múltiples implicaciones clínicas, controversias y desafíos. Aunque no soy genetista, me ha tocado dirigir y conducir durante muchos años, no pocas gestaciones con anomalías fetales de todo tipo, mientras he ejercido esa noble y grata profesión de traer niños al mundo. Una experiencia irrepetible marcada por el compromiso, el respeto y la defensa de la vida del feto como paciente que es de pleno derecho. Conocedor de mis limitaciones, no sé si seré capaz de hacerlo. Sí les puedo asegurar, que he puesto la mejor voluntad, disposición y buen juicio, para configurar una exposición acorde con la respetuosa solemnidad que esta sesión inaugural merece y con el humilde bagaje científico y asistencial que he ido acumulando año tras año, en el ejercicio de mi profesión como obstetra y cuidador de la salud de la mujer y la de sus hijos. Así pues, el tema a que nos vamos a referir es un episodio más de los muchos que pueden acontecer durante el embarazo, en ese transcurrir biológico en el que se va fraguando, mes tras mes, el desarrollo anatómico y funcional del feto o del bebé como ahora decimos, en un alarde tan singular como prodigioso. El final de la gestación, el nacimiento mismo, se puede considerar como el resultado de dos felices acontecimientos. Uno estrictamente obstétrico y científico y otro más cercano, emotivo y personal que trae consigo la salud desbordante de ese singular y lloroso personajillo que un buen día se nos presenta en este mundo. A veces, este final no es exactamente así.

2. Diagnóstico Prenatal (DP)

2.1. Generalidades

El diagnóstico prenatal es un tema difícil en el que concurren complejas circunstancias clínicas y éticas que hacen que cada malformación o anomalía sea un reto que pondrá a prueba la capacidad asistencial

del equipo sanitario para dirigir con acierto y responsabilidad la salud del no nacido, en el que se van a ver implicados un nutrido grupo de biólogos moleculares, genetistas, naturalmente obstetras y neonatólogos que aúnan sus esfuerzos en beneficio de la salud del más indefenso, pequeño, y callado de todos los pacientes posibles a través de una subespecialidad que se denomina Medicina Materno-Fetal. Hay otras razones que refuerzan aún más el tema que vamos a tratar. Las malformaciones congénitas constituyen un serio problema de salud pública y por tanto de gran interés para toda la población. A pesar de todo lo que hemos avanzado últimamente en el conocimiento del desarrollo fetal, y todo lo que ocurre en el mundo intrauterino durante las 40 semanas que dura la gestación, las malformaciones siguen siendo un tema complejo, porque son difíciles de diagnosticar y porque comportan evidentes limitaciones terapéuticas, sin contar otras alteraciones de tipo psicológico fundamentalmente, que suelen alterar, de repente, la vida de sus confiados e ilusionados progenitores. He tenido en cuenta también al elegir este tema el gran impacto que están teniendo los recientes descubrimientos científicos llevados a cabo en el campo de la biología molecular, de la genética (estudio pormenorizado y evolutivo del ácido desoxirribonucleico (ADN) , de la genómica (centrada en investigar la mejor forma de "mejorar" su estructura) y su directa aplicación en reproducción humana , lo que me permitirá abordar y reflexionar sobre las últimas novedades diagnósticas y transmitirles algunas referencias en materia de ingeniería genética cuyo desarrollo además de espectacular, parece irreversible. Estoy seguro, por último, que el tema del diagnóstico prenatal (DP) despertará, sin duda, el interés de nuestra institución al estar inevitablemente relacionado con otras disciplinas cercanas con representación bien significativa dentro de nuestra Academia, como son las Secciones de Ciencias Experimentales, veterinaria, Derecho, Humanidades, Teología... etc., igualmente comprometidas, por lo menos en parte, con este tema y con su difusión en todos los foros científicos.

2.2 . Diagnóstico prenatal. Recuerdo histórico

Pero vayamos al grano. Los grandes avances científicos normalmente, ni se producen de la noche a la mañana, ni se justifican en acciones y descubrimientos aislados. Es una conjunción de circunstancias y de episodios, fortuitos unos y meditados otros, los que marcan siempre los nuevos caminos y le dan un inesperado volantazo al curso habitual y cansino de la historia.

A mi entender, la historia del DP y su progresivo desarrollo hasta como hoy lo conocemos, arranca de un puñado de descubrimientos científicos que aun con sus errores y equivocaciones, generaron un campo propicio para su desarrollo en beneficio de la humanidad. Resumo algunos de los más significativos:

2.2.1. Estudios de embriología El desarrollo humano, sobre todo cuando se desvía de la normalidad, siempre ha despertado gran interés y una natural curiosidad. No puedo recoger todos y cada uno de los descubrimientos anatómicos y embriológicos más significativos pero sí dejar constancia de algunos de ellos. En el siglo XVII, Fabricius de Aquapendente estudió con gran meticulosidad los embriones de muchos animales. Girolano Fabricius dibujó e ilustró por aquel entonces lo que denominó el feto formado. Graff, Marcello Malpighi, Hamm y Leeuwenhoek, estudiaron al microscopio el folículo ovárico y los espermios. Caspar Friedrich Wolf, ya en el siglo XVIII, emitió la teoría de la epigénesis que afirmaba que el desarrollo del feto resultaba del crecimiento de células especializadas. En los siglos XVIII y XIX eminentes embriólogos como Schleiden y Schwann fueron los autores de la teoría celular que establecía que el cuerpo se constituye a base de una compleja suma de células. La diversidad de embriones humanos reunidos en la Carnegie Collection por Frank Mall en el año 1887, contribuiría enormemente a conocer con precisión el crecimiento del embrión humano en los diferentes meses de la gestación (1).

2.2.2. Genética y Biología Molecular.

Paralelamente a estos avances anatómicos se van sucediendo también otros muchos no menos destacados en la historia de la reproducción humana, ligados más específicamente a la biología y a la

genética que van apareciendo sucesivamente en el siglo XIX con los trabajos de Charles Darwin, Gregor Mendel (1885 y 1886), Walther Flemming y en el XX con los de Sutton y Boveri, entre otros muchos. En el año 1866 el médico inglés John Langdon Down describió el Síndrome que lleva su nombre. Creyó erróneamente siguiendo a Darwin, que se trataba de una regresión racial o estado filogenético más primitivo.

El descubrimiento de los ácidos nucleicos se debe a Friedrich Miescher que en el año 1869 aisló del núcleo de las células una sustancia acida que llamó nucleina. Von Winiwater creía allá por el año en 1912, que los cromosomas humanos eran 47 y Painter, en 1923, anunció que eran 48. Por fin, Tijo y Levan establecerían en 1956 que el número de cromosomas humanos eran 46. El médico francés Jerome Lejeune en el año 1958, casi un siglo después, estableció que el Síndrome de Down era un trastorno genético relacionado con la presencia de 47 cromosomas por trisomía del par 21 y que estaba originado, en el 95% de los casos, por una no disyunción meiótica en el óvulo lo que daba lugar a dos células hijas anormales, una con 24 cromosomas y otra con 22. La fecundación de aquella por un gameto haploide daría lugar a la trisomía 21. Lejeune, descubriría que el Síndrome del maullido del gato se debía a una delección autosómica terminal del brazo corto del cromosoma 5. Murió en 1994 sin haber conseguido el Premio Nobel como se esperaba. A pesar de todo, se le reconoce, por estos hallazgos, como uno de los padres de la genética moderna y un gran defensor de la vida lo que le ocasionaría no pocas dificultades. En el año 1953 James Watson y Francis Crick descifraron la estructura del ácido dexosiribonucleico (ADN), esa tozuda, precisa y obstinada molécula que tantos secretos guarda sobre el origen de la vida y a la que ellos mismos llegaron, sorprendentemente, a llamar "molécula estúpida "como el propio Watson relata en su libro "La doble hélice" que en este mismo año 2017 alcanza ya su tercera edición y cuya lectura les recomiendo (2). Un año antes en 1961 Gordon Allen y colaboradores habían ratificado en el American Journal of Human Genetics que el mongolismo y la trisomía 21 correspondían a la misma entidad (3). Lewis, Nüsslein-volhard y Wieschaus recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina del año 1995 por el descubrimiento de los genes que controlan el desarrollo embrionario y James Watson, Crick y Wilkins el de Medicina también de 1962 por el descubrimiento del ADN. El propio Watson se atrevió a decir que el cambio del siglo XX al XXI se hallará para siempre vinculado al desciframiento del mapa genético humano. El bioquímico norteamericano Paul Berg centró sus investigaciones en el ADN recombinante siendo el primero en conseguir un ADN híbrido, recibió el Premio Nobel Química en el año 1980 compartido con Walter Gilbert y Frederick Sanger. No quiero, entre estas notas, dejar de mencionar algunas fechas y descubrimientos bien significativos que han contribuido al desarrollo espectacular que ha tenido, en los últimos años, la biología molecular. Edwards y Steptoe, considerados como los padres de la fertilización in vitro, como todos bien sabéis, lograron en el año 1978 con la ayuda de la genética y de la ecografía, el nacimiento de Louise Brown, primer bebé probeta de la historia En el año 1990 Kary Mullis, bioquímico americano, desarrolla y perfecciona la técnica PCR (polimerasa chain reaction), capaz de copiar millones de veces pequeñas cantidades de ADN mediante la enzima ADN-polimerasa, por la que obtiene junto a Michael Smith, el premio Nobel de Química en 1993. Una prueba imprescindible actualmente en biología molecular. En 1992 la revista Lancet publica que se ha conseguido por primera vez, la microinyección intracitoplasmática de espermios (ICSI) por Van Steirteghen. En el año 1997, Ian Wilmut y Keith Campbell del Instituto Roslin de Edimburgo anuncian que han podido clonar una oveja adulta, la célebre y mediática oveja Dolly que todos recordáis, mediante una célula adulta. Poco a poco y de forma ininterrumpida en los últimos años, la genética, la epigenética y la genómica, han ido invadiendo no pocas parcelas del saber científico como el origen de la vida, la evolución de la especie, las enfermedades hereditarias, la oncología, la medicina legal y naturalmente, la que hoy nos ocupa, la de las malformaciones congénitas fetales cuyo desarrollo, interpretan y creen muchos expertos, que se debe, por lo menos en parte, a un error de transcripción del ADN. Podría extenderme mucho más en estas y otras muchas figuras señeras e influyentes de la genética moderna y de la biología molecular que han contribuido con sus descubrimientos al desarrollo del DP, pero no dispongo del tiempo suficiente para ello y he de referirme, irremisiblemente, a otros métodos complementarios básicos e imprescindibles en el Diagnóstico Prenatal.

2.2.3. Implantación de la Ecografía.

Se puede decir con toda seguridad que en el estudio del "mundo Fetal", hay dos etapas bien diferenciadas, una antes, y otra después de la implantación generalizada de la ecografía allá por los últimos años de la década de los sesenta del pasado siglo XX. El método que más y mejores resultados nos ha dado a los obstetras en el estudio y conocimiento del mundo fetal es, sin lugar a dudas, la ecografía. Introducida en Obstetricia en el año 1958 por el médico escocés Ian Donald, no ha dejado de crecer desde entonces y ha sido considerada como el avance médico más destacado de todo el siglo XX. Con los desarrollos de las técnicas 3-D y 4-D se han podido "ver y apreciar" con nitidez la morfología y estructuras anatómicas fetales así como sus reacciones a situaciones de estrés, lo que se ha llamado también "temperamento fetal" y que tiene que ver con su desarrollo neurológico. Ahora sabemos ver, gracias a la ecografía, lo que antes era todo un misterio y una ignorante suposición. Hemos descubierto que los fetos alternan periodos de sueño y vigilia, de reposo y actividad física, que hacen extensiones y flexiones periódicas del tronco y extremidades, que degluten, bostezan y sonríen , que patalean y se irritan y que descansan plácidamente disfrutando de esa especie de "spa" que rodea y arrulla su tranquila y placentera vida prenatal. La ecografía por un lado y la genética y genómica por otro, constituyen las dos bases fundamentales sobre las que pivota el DP en la actualidad.

3. Anomalías fetales. Incidencia, clasificación y diagnóstico

Se entiende por Diagnóstico Prenatal (DP) todas aquellas acciones, procedimientos y conductas realizadas durante la gestación con este triple objetivo: excluir o poner en evidencia un defecto o enfermedad congénita, hacer su diagnóstico lo más precoz y preciso posible y procurar prevenir o atenuar sus efectos sobre la salud fetal (4). La Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) entiende por defecto congénito "toda anomalía del desarrollo morfológico, de tipo estructural, funcional o molecular presente al nacer, aunque algunas puedan manifestarse más tarde. Pueden ser externas o internas, familiares o esporádicas, hereditarias o no, únicas o múltiples", compatibles o incompatibles con la vida postnatal (5).

¿Qué incidencia tienen las malformaciones y cuáles son las más significativas? Se estima que hasta un 4-7% de nacidos pueden presentar al nacer algún tipo de anomalía congénita. El interés científico por esta patología viene dado porque todas las malformaciones, sea cual fuere su causa etiológica (genética, ambiental o multifactorial) representan un serio problema de salud al responsabilizarse de forma directa o indirecta, de hasta una tercera parte de la morbilidad y mortalidad infantil en el primer año de vida. La medicina actual centra sus esfuerzos en prevenir su ocurrencia y atenuar su impacto (5,6).

3.1. Tipos de Malformaciones Siguiendo a Grebner (7) se distinguen varios tipos de Anomalías Fetales:

a) Anomalías cromosómicas. Inciden en el 0,5-1,0 % de los recién nacidos (RN) y suponen el 12 -14% de todas las malformaciones. (5) Las más frecuentes son las aneuploidías o alteraciones en el número de cromosomas Como ejemplos más significativos citaremos las trisomias de los autosomas 21 (Síndrome de Down), 13 (Síndrome de Pateau) y 18 (Síndrome de Edward), en todas ellas hay un cromosoma adicional. Las personas afectas de una triploidías tienen en cada célula una copia extra en cada uno de los 23 pares de cromosomas. En el caso de trisomias en mosaico se puede advertir que el cromosoma extra no aparece en la totalidad de las células del organismo. Entre las alteraciones de los cromosomas sexuales citamos la monosomía (X,0) o Síndrome de Turner, el Síndrome de Klinefelter que se presenta en varones con una dotación cromosómica trisómica (XXY) (hipogonadismo masculino) con un cromosoma X adicional y el Síndrome XXX que se presenta en mujeres igualmente con un cromosoma X adicional. Todos estos niños tienen una viabilidad reducida y presentan con mucha frecuencia aunque no siempre alteraciones estructurales (anatómicas) múltiples, estatura corta y deficiencias intelectuales.

b) Enfermedades hereditarias mendelianas o monogénicas. Inciden en el 1-1,5% de nacidos. Afectan a los autosomas y a los cromosomas sexuales. Se heredan unas con carácter dominante y otras recesivo y recurren en un 25-50% de los casos. En ellas se incluyen un gran número de errores metabólicos como los que afectan a enfermedades relativamente bien conocidas y comunes como la fibrosis quística, la distrofia muscular de Duchenne, la distrofia miotónica infantil, el riñón poliquístico, la neurofibromatosis, enfermedad del cromosoma X débil, hemofilias A y B y otras muchas patologías relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos, carbohidratos, lípidos, colágeno, purinas, pirimidinas... etc. Hay cientos de enfermedades monogénicas que aún no se conocen su etiología y trascendencia fetal. (8). Se trata de defectos enzimáticos en la estructura molecular del DNA que afectan a un solo gen. No se pueden detectar mediante el análisis citogenético convencional sino mediante el análisis bioquímico del propio gen (de su DNA) o de algún metabolito que interactúa con él como es el caso de la hiperplasia suprarrenal congénita, debida a una deficiencia enzimática de la 21-hidroxilasa ocasionando un aumento de la 17-hidroxiprogesterona y consecuentemente, una masculinización de los genitales externos. En 1992 McKusik (9) publicó un trabajo en el que estimaba que de este grupo se podían diagnosticar ya entonces hasta 300 enfermedades. Hoy día, esta cifra sobrepasa las 3.500-15.000 patologías y su número no deja de aumentar.

c) Otro grupo está formado por las enfermedades cuya etiología es debida a factores genéticos y ambientales como la espina bífida o malformación en la tiene lugar un defecto en el cierre del canal neural con las complicaciones neurológicas correspondientes.

d) Malformaciones debidas a un efecto ambiental teratogénico de cualquier orden. Por razones que bien se entienden, no nos podemos referir a todas ellas, así que nos centraremos principalmente en las cromosómicas y en menor medida, en las monogénicas.

¿Cómo se sospecha su presencia?

Mediante la presencia en la historia clínica de la embarazada de ciertos datos clínicos que llamamos factores de riesgo que incluyen: La existencia de antecedentes familiares o personales patológicos, abortos, muertes intrauterinas, edad avanzada de la gestante, apreciación de crecimiento intrauterino retardado y hallazgos ecográficos sugestivos (marcadores ecográficos) ¿Cómo se realiza el diagnóstico prenatal? Mediante diferentes análisis y pruebas, unas de probabilidad o sospecha y otras, de confirmación. Veamos algunas de las más empleadas.

3.2 . Cariotipo convencional y pruebas invasivas.

La puesta en evidencia de un aneuploidia fetal comenzó a generalizarse y extenderse en la población de embarazadas hace algo más de 50 años y estaba centrada en la realización de un cariotipo fetal que ahora llamamos convencional y que se obtiene a partir del cultivo celular del líquido amniótico obtenido por amniocentesis. Prueba relativamente fácil pero no exenta de riesgos, pues se estima que ocasiona hasta un 1% de pérdidas fetales. La indicación principal para su realización era la edad materna avanzada (más de 40 años al principio y más de 35-38 años después). A finales de siglo pasado, se fueron añadiendo otros dos métodos de gran trascendencia práctica, la biopsia corial y la cordocentesis. En la biopsia, que se realiza en la semana 9ª de la gestación, el estudio de los cromosomas se hace sobre una muestra de tejido fetal placentario. Para la cordocentesis se cuenta con sangre del propio feto obtenida de la punción del cordón umbilical hacia la semana 18 del embarazo. Las tres tienen una gran capacidad y seguridad diagnóstica y se les llama pruebas invasivas que hay que tratar de evitar siempre que sea posible (10,11).

3.3. Cribado combinado (Test del triple screening)

A partir de la década de los años noventa del pasado siglo, se fue fraguando y consolidando un método alternativo y no invasivo con el que poder estimar la probabilidad de riesgo que puede tener una embarazada de tener un bebé con una malformación fetal. Así nació el Test del triple screening

llamado así por incluir tres parámetros en el estudio: datos ecográficos respecto al grosor en milímetros del pliegue nucal y la determinación en sangre materna de dos marcadores bioquímicos, la proteína específica del embarazo (PAPP-A) y una hormona, la gonadotropina coriónica (Beta-HCG). A este análisis se le conoce también como cribado combinado del primer trimestre (12,13). Como su nombre indica, la prueba no es diagnóstica, sino de cribado y se le realiza de forma rutinaria a todas las gestantes entre las semanas 8 y 13 de gestación. El resultado divide a las gestaciones en dos grupos: De alto riesgo o de bajo riesgo de acuerdo a que la probabilidad de aneuploidia sea superior o inferior respectivamente a 1 caso por cada 250-300 embarazos. Cuando el riesgo es alto procede la confirmación diagnóstica mediante una prueba invasiva. Si el riesgo es bajo se descarta este último paso. La tasa de detección del test para una aneuploidia es superior al 75% con un porcentaje de falsos positivos menor del 3%. Según Palomaki y cols. (14), con este proceder se pueden detectar hasta el 90% de las trisomias 21 con una tasa de falsos positivos del 2%.

3.4. Microarray Genómico

El cariotipo convencional se ha visto superado recientemente por otras pruebas genéticas mucho más sensibles y eficaces. Una de ellas, quizá la más utilizada en la práctica es el "microarray genómico", también llamado "cariotipo molecular", que además de anomalías cromosómicas grandes, puede detectar otras submicroscópicas como microdeleciones (pérdidas) y microduplicaciones (ganancias) del DNA de 1000 pares de bases de tamaño que difieren del genoma representativo y que quedan habitualmente ocultas a las técnicas citogenéticas tradicionales. A estas pérdidas o ganancias de material genético se les llama "variantes del número de copias "o CNV (por sus siglas en inglés, Copy Number variants) que pueden ser benignas, patológicas o de significado incierto (VUS) (variants of unknown significance), llamadas así porque se desconoce realmente si se asocian o no a un fenotipo anómalo (15, 16).

Hay dos tipos de microarray: el Array-CGH (hibridación genómica competitiva) en el que se compara un ADN conocido con el ADN fetal que queremos estudiar y el Array-SNP (single nucleotid polymorphisms) que compara la intensidad de la hibridación entre el ADN control y el ADN investigado (Cigudosa y Lapunzina) (17).

La prueba se realiza a partir de pequeñas muestras de líquido amniótico, de tejido placentario o de sangre del cordón umbilical, cualquier otra muestra biológica fetal que contenga ADN, es igualmente válida. Se basa en una hibridación sobre una matriz o plataforma de sondas de ADN de distintas resoluciones. No requiere cultivo celular y tiene una resolución entre 10 y 1000 veces superior al cariotipo convencional. Según del Campo y cols. (15), es capaz de poner en evidencia hasta un 6-9% de anomalías adicionales a las que habitualmente detectan otros métodos. Sin embargo, tiene sus limitaciones y no es una prueba válida para el diagnóstico de mutaciones o translocaciones cromosómicas (del Campo y cols.) (15), Borrell y cols.) (18). Se utiliza con asiduidad para establecer si una determinada malformación estructural (ecográfica) está o no relacionada con un determinado cariotipo. Además de su aplicación en Obstetricia, se va extendiendo su uso también en Neonatología como análisis de primera línea para el estudio de la discapacidad intelectual y trastornos del desarrollo del recién nacido (15).

¿Cuándo está indicado hacer un microarray?

En todas aquellas circunstancias clínicas en que se necesite una resolución diagnóstica mayor que la esperada con el cariotipo convencional, principalmente cuando estemos ante cualquier malformación estructural fetal observada por ecografía o bien, cuando esté indicada por la causa que fuere, una prueba invasiva (15, 19, 21). Esta prueba es tan eficaz, válida y rápida (el resultado está disponible en 8 días) que aunque resulte cara (400 euros), algunos expertos recomiendan ya que se haga una oferta UNIVERSAL de microarray a toda la población de gestantes sean de alto o bajo riesgo para anomalías fetales. En la actualidad, se realiza de forma sistemática en todas aquellas gestaciones en que la ecografía ha detectado cualquier malformación anatómica fetal, para poder corroborar o excluir una anomalía cromosómica asociada. Opinión con la que estoy absolutamente de acuerdo.

3.5. Hibridación fluorescente in situ (Fluorescent in situ hibridación, FISH)

El estudio citogenético en esta prueba se basa en hibridar los cromosomas pero con sondas que emiten fluorescencia permitiendo así su visualización y estudio. Es una técnica rápida que permite igualmente detectar microdeleciones, inversiones y duplicaciones.

Los últimos peldaños incorporados con éxito al DP son le resonancia magnética (RM) y el análisis del ADN fetal libre en sangre materna:

3.6. Resonancia magnética nuclear (RMN)

La RM para el diagnóstico precoz de las malformaciones la introdujo Smith (22), en el año 1983 y supone una ayuda de gran valor adicional a la ecografía. Ha mostrado su gran utilidad diagnóstica para las malformaciones cerebrales y para controlar el desarrollo y madurez del cerebro y del pulmón fetal.

3.7. Estudio del DNA fetal en sangre materna (Noninvasive prenatal screening, NIPS)

En los últimos años, el estudio genético fetal se ha ido polarizando en el análisis del ADN fetal libre (cell- free Fetal DNA) presente en la sangre materna. Una técnica realmente magnifica que se está adaptando cada vez con más asiduidad. El ADN fetal libre en sangre materna proviene de la destrucción (apoptosis) de células placentarias o de eritroblastos fetales que pasan la placenta hacia la circulación materna. Hay evidencias de que este proceso se inicia muy pronto, sobre la semana 5 de amenorrea y se estima que la cantidad de ADN fetal en el plasma sanguíneo materno alcanza proporciones de alrededor de un 3-6%. Fueron Lo y Corbetta (23), los primeros que, en el año 1997, evidenciaron la presencia de DNA fetal libre en el suero de las embarazadas. En el año 2008 Chitty y cols. (24), utilizando este hallazgo, consiguieron determinar de esta manera el Rh fetal, un verdadero hito diagnóstico que nos ayudó mucho a los clínicos que luchábamos entonces contra la enfermedad hemolítica fetal por incompatibilidad Rh (anti-D). Los mismos Lo y Chiu (25), publican en el 2008 excelentes resultados en la detección de las aneuploidias fetales con este sencillo método que en modo alguno supone un riesgo para el feto. En el año 2011 Ehrich y cols. (26), demuestran la utilidad de secuenciar el ADN fetal libre en sangre materna para diagnosticar la trisomía 21 y se inclinan por el método denominado MPSS (Massively Parallel Shotgun Sequencing) que utiliza plataformas de secuenciación de última generación que permiten secuenciar las primeras 36 bases de millones de fragmentos del cromosoma 21 con lo que se pueden detectar hasta el 98% de todas las trisomias 21 con una tasa de falsos positivos del 21 %. Ashoor y cols. (27), fueron capaces de detectar con este método el 100% de los casos de Síndrome de Down y el 98% de las trisomias 18 o Síndrome de Edward. Otros muchos autores han seguido esta línea diagnóstica con excelentes resultados y el método se ha ido generalizado fundamentalmente a partir del año 2011, cuando el American College of Obstetricians and Gynecologists and the Society for Maternal-Fetal Medicine recomendó realizar este CRIBADO en gestantes de riesgo para anomalías cromosómicas, como mujeres mayores de 35 años, portadoras de una traslocación robertsoniana, antecedentes de fetos trisómicos o con alteraciones anatómicas y estructurales de cualquier orden. Su desarrollo y aplicación ha resultado imparable y aunque es una prueba costosa, el hecho de poder disponer en muy pocos días (8-15) de un resultado negativo, ha facilitado enormemente su utilización en la práctica clínica. Si bien, hay que consignar que si el resultado es POSITIVO, obliga necesariamente a su ratificación mediante una prueba invasiva. Para el Síndrome de Down tiene un gran valor predictivo negativo cercano al 100% (Committee Opinion Nº 640) (28). El material genético obtenido en la muestra se procesa y es válido para el diagnóstico de las principales aneuploidias como las grandes trisomias de los cromosomas 13, 18, 21, 16 y 22, alteraciones en los cromosomas sexuales, microdeleciones y para las enfermedades monogénicas.

Hay dos tipos de análisis prenatal fetal en sangre materna:

– El Test Estándar que está diseñado para el diagnóstico de las trisomías mayores para las que alcanza una sensibilidad del 100%, siempre que el contenido de ADN en la muestra supere el 4 %. Un ejemplo del mismo es el Harmony Test, basado en una secuenciación selectiva de regiones seleccionadas en los

cromosomas 13,18 y 21. El resultado establece un riesgo numérico para cada una de estas posibles trisomías tras analizar conjuntamente el ADN, la edad materna y la edad gestacional. (Gregg y cols.) (29), Pérez Pedregosa y cols. (30)

– El Test Ampliado con el que se pueden detectar hasta 5 microdeleciones: Síndrome de George, Síndrome de deleción 1p36 que produce incapacidad intelectual, síndrome de Cri-du-Chat (maullido del gato), Síndrome de Angelman y Síndrome de Prader-Willi también asociado igualmente a discapacidad intelectual.

La validez diagnóstica del método es muy alta, se admite que tanto la identificación como la cuantificación del ADN fetal alcanza una Sensibilidad entre el 80-100% y una Especificidad entre el 98-99,7% (Bianchi y cols.) (31). Aunque su valor Predictivo Negativo es muy alto, (mayor del 98%), no garantiza totalmente que el niño esté sano (28). En un reciente metanálisis publicado en febrero del año 2015 en la prestigiosa revista Ultrasound Obstetrics and Gynecology sobre el análisis del ADN en sangre materna se concluye que tiene unas tasas de detección que alcanzan el 99,2% (CI 98,5-99,6%) para la trisomía 21, un 96,3% (CI 94,3- 97,9%) para la trisomía 18 y un 91,1% (CI 95-85%) para trisomía 13. Los falsos positivos oscilaron entre un 0,09% para la trisomia 21 y un 0,13% para las trisomias 18 y 13. (M Gil y cols.) (32). Según estos mismos autores, para las anomalías de los cromosomas sexuales la precisión diagnóstica está en torno al 95% y en el caso concreto de la monosomia X la tasa de detección no supera el 90,3%.

Peores resultados se obtienen en el diagnóstico de las monosomias X, que según la doctora Mar Gil la tasa de detección no supera el 90,3%. La efectividad del test se encuentra limitada para translocaciones no balanceadas, deleciones y duplicaciones. Tampoco determina si la trisomía 21 es debida a un cromosoma extra o a una translocación robertsoniana. Tiene hasta un 1-8% de fallos en el caso de realizase antes de la semana 10 o bien cuando se trate de pacientes con alto índice de masa corporal en las que la fracción de DNA fetal suele ser baja (menos del 4% del total).

Hay que insistir que este procedimiento, muy extendido en la actualidad, no es una prueba diagnóstica, sino un simple test de cribado y, por lo tanto, ante un resultado positivo es obligado realizar una prueba invasiva para su confirmación. El análisis es rápido (8-15 días), aunque caro (alrededor de 600 euros) y está en manos de determinadas compañías privadas extranjeras que tienen patentadas secuencias específicas del ADN con las que trabajan. Habitualmente todas las pruebas que se solicitan en España son enviadas a EEUU para su análisis. Nuestra sanidad pública no cubre aun este análisis.

3.8. Algunas consideraciones específicas sobre el diagnóstico de las Enfermedades Monogénicas

Las enfermedades monogénicas, que ya hemos comentado anteriormente, están causadas por alteraciones patogénicas en la secuencia del ADN de un único gen, tienen diferentes etiologías (mutaciones puntuales o cambios en un único nucleótido del ADN, grandes deleciones, duplicaciones, incremento en el número de repeticiones de un determinado trinucleótido, etc. etc.). Su diagnóstico genético requiere técnicas moleculares diferentes en dependencia del tipo de enfermedad que se quiera investigar. En el caso p.e. de la distrofia muscular de Duchenne que se transmite de forma recesiva ligada al cromosoma X, está originada generalmente por grandes deleciones o duplicaciones del ADN en el gen DMD , aunque hay un 35% de casos que se deben a mutaciones puntuales del mismo gen. Su diagnóstico molecular requiere una técnica especial denominada MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) capaz de detectar los grandes reordenamientos causados por las deleciones o duplicaciones del ADN. Si se tratase de otra enfermedad pongamos p.e. la fibrosis quística, causada por mutaciones puntuales y con herencia autosómica recesiva, la técnica diagnóstica se basa en la prueba PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) con la que se obtienen numerosas copias de la región del ADN donde se localiza la mutación para su posterior secuenciación y poder confirmar así la presencia o ausencia de la misma. Durante el embarazo, el diagnóstico de las enfermedades monogénicas se hace con muestras fetales obtenidas mediante pruebas invasivas o bien no invasivas a expensas del estudio del ADN fetal libre en sangre materna. A nivel práctico y en lo que se refiere al Diagnóstico Prenatal, caben dos posibilidades de sospecha, para efectuar el

estudio pertinente: Que la pareja tenga antecedentes familiares de la enfermedad o que ya se sepa que son portadores bien que aparezcan signos clínicos o ecográficos fetales sospechosos de la anomalía.

Si se sospecha una fibrosis quística se puede realizar el análisis del gen CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator) mediante el estudio de las mutaciones más frecuentes descritas en esta enfermedad utilizando kits comerciales específicos, o bien realizando un panel de secuenciación masiva con la técnica NGS (next generation secuencing) secuenciando el gen CFTR completo responsable de esta patología. Si la anomalía detectada sugiere otra patología, como puede ser una displasia esquelética, se puede realizar un panel de secuenciación masiva que incluya los genes descritos hasta la fecha para esa patología. Cuando se trate de un feto que presenta múltiples anomalías y se sospeche su origen genético, se recomienda valorar su diagnóstico mediante los test rutinarios (cariotipo convencional o arrayCGH). En el caso de no llegar así al diagnóstico, el Colegio Americano de Genética Médica y Genómica (Commitee Opinion 682,2016) (16) recomienda la secuenciación de todas las regiones del ADN codificantes de todos los genes presentes en el ADN humano, aunque solo si se hace dentro de un contexto de ensayos clínicos, por lo menos hasta que se publiquen suficientes datos y estudios sobre su validación.

4. Sobre el aborto y la dirección obstétrica de las anomalías fetales

El diagnóstico inesperado de un niño con una discapacidad física, psíquica o mental es una verdadera tragedia que altera todas las previsiones, ocasiona un gran impacto psicológico en los padres y crea en el personal facultativo, una enorme preocupación e inquietud. Razón tenia Elena Fortun (Pseudónimo que utilizaba la escritora madrileña Encarnación Aragoneses de Urquijo, nacida en Madrid en 1886 cuando escribía a Carmen Laforet desde Buenos Aires en el año 1947 y le decía que " un hijo es el sentimiento más profundo de nuestro corazón". No es extraño que con la llegada inesperada de un resultado anómalo, la ilusión desbordante de la pareja se desmorone de repente, cambien sus planes y les invada una irremediable sensación de desazón ansiedad e incertidumbre. El equipo médico que controla y dirige el embarazo se enfrenta a un reto, para el que se le exige la mayor prudencia, responsabilidad y compromiso.

El bebé, ya lo hemos dicho, es un niño en proceso, el más pequeño, callado e indefenso, pero paciente de pleno derecho. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda su protección igual que la de cualquier otro individuo. ¿Qué hacer?, ¿qué postura tomar?, ¿cómo decirlo?, ¿cómo enfocarlo?, ¿aceptarán los padres este contratiempo?

La conducta a seguir debe basarse fundamentalmente en estos cuatro puntos:

a) El primero es el de la "precisión diagnóstica de la anomalía fetal" (marco científico). Antes de realizar las pruebas pertinentes hay que ofrecer a los padres una información objetiva y meticulosa sobre las pruebas que vamos a realizar y cuál es su significado. Tras la confirmación diagnóstica, evitando resultados falsos positivos y negativos, informar sobre el verdadero alcance de la anomalía y sus posibles repercusiones. Lo importante es ceñirse a la verdad científica y evitar opiniones tendenciosas y actitudes paternalistas (33, 34, 35). De esta manera, los médicos tenemos que especificar con la mayor precisión posible, si se trata de una anomalía cromosómica o monogénica, si es o no compatible con la vida, si cabe algún tratamiento médico o quirúrgico, si la anomalía detectada es estática o progresiva, sus repercusiones clínicas y por último, si es necesaria o no, la finalización del embarazo y la vía más adecuada para ello, es decir, parto vaginal o cesárea. Demasiadas incógnitas, demasiadas limitaciones y demasiadas dudas. Esto hace que la conducta pueda ser demasiado compleja y hasta contradictoria.

b) El segundo punto es la opinión de los padres (marco familiar). Tras la confirmación definitiva del diagnóstico, hay que darles un tiempo para que reflexionen y escuchar con atención sus planteamientos dependiendo de la mayor o menor gravedad de la malformación y si es compatible o incompatible con la vida. En este último sentido es donde se dirimen las mayores controversias dentro de las dos posturas básicas a tomar. Una parte de la sociedad se suele declarar en favor de la vida sea cual fuere la patología fetal y otra, que dirige sus preferencias y se inclina por la interrupción voluntaria de la gestación (36).

c) Cumplimiento de las normas vigentes (marco legal) respecto a la interrupción legal del embarazo (IVE). La Ley Orgánica 9/1985 de 5 de julio, contempla tres supuestos concretos para la interrupción legal o voluntaria de la gestación (IvE): a) por violación (Aborto ético (0,1%), b) Por grave enfermedad materna (Aborto terapéutico) (97%) y c) por grave malformación fetal (Aborto eugenésico) (un 3%) (37). Posteriormente quedaron modificados algunos aspectos en la Ley Orgánica 2/2010 de 3 de marzo sobre "La salud sexual y reproductiva y de la Interrupción voluntaria del Embarazo (BOE número 55 del 4 de marzo del 2010) (38). Así consta en el Artículo 14 del capítulo I: Podrá interrumpirse la gestación dentro de las 14 semanas a petición de la embarazada siempre que se le haya informada sobre sus derechos, prestaciones y ayudas públicas. Y en el Articulo 15, podrá interrumpirse el embarazo cuando se detecten anomalías fetales incompatibles con la vida o se detecte en el feto una enfermedad extremadamente grave o incurable en el momento del diagnóstico y así lo confirme un COMITÉ CLINICO (Formado por 2 obstetras-ginecólogos y un pediatra, la mujer podrá elegir uno de estos tres especialistas).

d) El cuarto punto a valorar es el "marco ético y moral". Sobre el aborto cabe tener los debates intelectuales que se quieran, pero el verdadero punto central es el dilema ético y moral que siempre genera El equipo médico, sea cual fuese su ideología y postura personal sobre el aborto, deberá exponerla con toda claridad y sinceridad, ser fiel garante del "principio de beneficencia" en favor de la vida fetal y respetar absolutamente el principio de "autonomía del paciente". El facultativo podrá declararse objetor de conciencia si así lo desea, en concordancia con sus creencias y convicciones éticas morales y religiosas. El Comité de Consenso de la SEGO sobre el DP del año 2007 establece que : "Es necesario encontrar un equilibrio entre los derechos de las personas reconocidas en la Ley de Autonomía del paciente, los conocimientos científicos y los principios bioéticos que guían nuestra profesión". La dirección médica del DP requiere una buena dosis de ciencia, arte y oficio, (la esencia misma de la profesión) para hacer las cosas bien y tratar, como decía Marañón de "llenar ese vacío que queda entre la imperfección de la verdad que poseemos y la perfección de la verdad que deseamos" (39).

Para evitar errores o tendencias personales demasiado interesadas y tendenciosas, es recomendable contar siempre con el apoyo y la ayuda colegiada del Comité de Medicina Perinatal y del Comité de Bioética del propio hospital donde está siendo tratada la paciente, para que las decisiones sean colectivas y consensuadas. Algunas parejas con no pocas dudas e incertidumbres, acaban decidiéndose por una IVE, el denominado aborto eugenésico. Llegado este momento y según Twinning y cols. (2002) y cito textualmente "a la pareja le suele atormentar pensar acerca del niño normal que podían no tener y en el niño anormal que han decidido no tener o que le va a nacer irremisiblemente".

Según el Ministerio de Sanidad, por esta situación pasan una media de 100.000 mujeres al año. En España en el 2015 nacieron 420.290 niños y se hicieron 94.188 IVE.

Estos fueron los motivos:

– *A petición de la gestante ..... 89,46 % de los casos*
– *Por enfermedad materna grave 6,51%*
– *Por anomalía fetal grave 3,71%*
– *Por anomalía fetal incompatible con la vida 0,31%*
– *Por violación 0%*

De todas estas interrupciones, por riesgo o evidencia de anomalías fetales se hicieron 3.955 (4,02%). Conviene señalar que este porcentaje ha ido aumentando con los años. En el año 1995 en el que hubo 49.367 interrupciones las anomalías fetales sumaron 809, tan solo un 1,67 % del total. En el año 2011 las interrupciones por problemas fetales alcanzaron un 3.03%. Lo que resulta sorprendente es el alto porcentaje (89,46%) de abortos sin indicación materna, fetal o de otra

índole. Máxime cuando España tiene un movimiento demográfico muy crítico y al borde del colapso, con un Índice de Fecundidad (número medio de hijos por mujer) en el año 2016 de 1,32 uno de los más bajos del mundo, insuficiente para lograr lo que se denomina natalidad de reemplazo. Nuestras estadísticas vitales atestiguan que en el año 2016, la mortalidad sobrepasó el número de partos y de recién nacidos. Esta preocupación llega a todos los estamentos. Ha sido el Papa Francisco quien en defensa de la vida, ha puntualizado recientemente que la vida es sagrada. Animando a los católicos a que "llevemos adelante la cultura de la vida como respuesta a la lógica del descarte y al descenso demográfico". Cabe preguntarse y reflexionar a qué se debe tan alta tasa de interrupciones. En lo que se refiere a las justificadas por malformaciones fetales, pudiera tener que ver con una diferente interpretación de la gravedad de la enfermedad y/o por una mayor o menor aceptación, por distintos motivos de la anomalía diagnosticada. Resulta paradójico que a medida que aumentamos y mejoramos las visitas y exploraciones a las embarazadas, ponemos en marcha nuevos protocolos asistenciales, y ofrecemos una medicina de calidad, sigan registrándose tan elevadas cifras de interrupciones legales del embarazo. Como si de alguna forma la excelencia médica contribuyera a aumentar el número de abortos eugenésicos. Es más, los mimos profesionales que luchamos por atenuar los efectos indeseables que tienen las malformaciones y nos inclinamos a favor de la vida, estamos colaborando indirecta e involuntariamente a la Interrupción voluntaria y legal del embarazo cuando ratificamos con nuestra propia firma el preceptivo informe ecográfico que ratifica la malformación fetal encontrada. Sorprendente y paradójica realidad que nos llena de incertidumbre y nos crea no pocos problemas de conciencia.

DISCURSO DADO POR PROF ANTONIO GONZALEZ GONZALEZ EN LA REAL ACADEMIA DE DOCTORES DE ESPAÑA

Académico de Número y Presidente de la Sección de Medicina

(Reproducción Autorizada)

Continuará con 2 parte: TRATAMIENTO

TRIBUNA HUMANÍSTICA

CITA CON MIS RECUERDOS AL FINAL DEL CAMINO DE LA VIDA

ALFREDO DI STEFANO

Profesor Julio Cruz y Hermida

Profesor Julio Cruz y Hermida

Uno de los más grandes futbolistas de la Historia -para mí, que he visto tanto fútbol y jugadores, el mejor y más completo-. Un elegido del Olimpo futbolístico, que hizo historia cuando estaba en activo, para convertirse en Leyenda, cuando lo abandonó. Era un portento físico, un atleta todopoderoso, un jugador único: rápido de carrera y reflejos, tiro con ambas piernas, remates impecables con la cabeza, taconazos, fintas, gambeteos y todo tipo de genialidades.

Para colmo de virtudes, sus biografos decían que, físicamente, era un agraciado, como los actores de cine. Le equiparaban a William Holden por su gracioso hoyuelo en la barbilla.

Grandes figuras del mundo del fútbol, le definieron con frases certeras:

Pelé: "Fue más completo que Maradona y que yo".
Cruiff: "Mi primer ídolo. El gran líder del fútbol mundial".
Maradona: "El maestro de los maestros".
Zoco: "Alfredo, en el fútbol actual, sería la leche".
Santamaría: "Un ganador nato. En su mente no entraba la palabra "empate", y menos "derrota".
Gento: "Dedicación total durante todo el partido, en el que el mundo no existía, solo existía el fútbol".
Valdano: "Alfredo era el Real Madrid. Institucionalmente lo fue Bernabéu. Futbolisticamente, Di Stefano".
Esperanza Aguirre: "Maestro, si en el fútbol dieran el Premio Nobel, ya lo tendría usted".
Pérez Rubalcaba: "Fue el primer jugador total. Después de él, ninguno".

Multiples trofeos le avalan: 8 ligas españolas; 5 copas de Europa; 1 Intercontinental; 1 Copa de España; 5 "Pichichis"; 2 balones de Oro y 1 Superbalón de Oro.

Nació el 4 de Julio de 1926, en Barracas, en el barrio de la Boca (Buenos Aires). Según sus propias palabras: "Por parte de mi padre tengo ascendencia italiana; por la de mi madre, llevo sangre Irlandesa y Francesa, todos rubios. De ahí me viene mi rubia cabellera, y por eso me llamaban "Estopita" (por la Estopa amarilla). Cuando empece a jugar al fútbol, el apodo fue el de "saeta rubia", por el color de mi pelo y la "velocidad de relámpago" que decían que tenía cuando corría por los campos de fútbol. Hasta Don Santiago Bernabéu le puso ese nombre a su barca de pescar…".

Su trayectoria profesional fue rápida e impresionante: del Club Barracas de su niñez, al River Plate. En 1949 da el gran salto, ficha por el Club Millonarios de Bogotá, donde le esperan compatriotas famosos: Pedernera, Corro y Rossi.

De la mano de Santiago Bernabéu, en 1955 ficha por el Real Madrid. El fichaje más caro del Club: 50 millones de pesetas. Allí culmina su gran carrera.

Viene a España con su esposa, **Sara Freites**, argentina como él, a quien acompañan dos niñas y un proyecto de hijo dentro de su vientre. Sara es el firme bastón en que se apoya. Las palabras de Alfredo lo atestiguan: "Mi mujer es la locomotora, y mis hijos y yo, los vagones, de los que tira.". 54 años duró el matrimonio, que solo la muerte de Sara pudo quebrar.

Alfredo Di Stefano

Cuando llegaron al Real Madrid, buscaron una vivienda próxima al Estadio Bernabéu. Su amigo Héctor Rial, que había llegado al club antes, le consiguió alojamiento en un chalet de la Colonia del Viso, contiguo al suyo. Yo vivía en otro, situado en la acera de enfrente, donde había instalado mi primera Consulta ginecológica. Quizá esta proximidad de la viviendas fuera el motivo -más por comodidad que por valoración de mis méritos- de que sus esposas pasaran a ser clientes mías. Sara, la esposa de Alfredo, estaba iniciando su tercer embarazo, y decidió que un jovencísimo ginecólogo la cuidara.

Controle su embarazo; la asistí el parto en el Sanatorio de la Milagrosa (¡que acontecimiento con periodistas por los pasillos!), y afortunadamente, todo resulto muy bien; hasta el sexo del recién nacido, Alfredito, el ansiado varón.

De la noche a la mañana, un desconocido tocólogo de veintitantos años, empezaba a ser conocido entre sus compañeros. Recuerdo que el **Profesor Antonio González**, uno de los jefes de Servicio del Hospital La Paz, buen profesional y mejor amigo, me dijo sonriente e irónico: "Me alegro que te consideren uno de los ginecólogos más celebres del momento por ser el tocólogo de la mujer de Alfredo Di Stefano. El otro es Don Jesús García Orcoyen, que lo es de la hija de Franco". Agradecí sus palabras pero no me las creí. Si en algún momento llegué a ser conocido en el mundo ginecológico español, no fue por este circunstancial episodio, sino por: esforzarme en el estudio, las publicaciones, la docencia, las Oposiciones, el trabajo de tantos años, y a la comprensión y el afecto de los compañeros.

A Alfredito lo bautizaron los padres, y luego nos reunieron a los invitados -la mayoría famosos- en el Hotel Ritz (¡Qué manjar para una Revista del corazón como el HOLA, tener juntos a tantos famosos del Deporte y del Corazón!).

Tiempo después nació mi segundo hijo, también en el Sanatorio de la Milagrosa. Le bautizamos, y en el salón de actos sociales de la Clínica, celebramos el feliz acontecimiento. Concertamos con la repostería Garcés una apetitosa merienda, previo calculo aproximado de invitados, para que todos quedaran satisfechos. Entre los mismos estaban Sara y Alfredo Di Stefano, y Sonia y Héctor Rial, que dieron lustre a la reunión pero nos trastocaron los cálculos.

La noticia de que en aquel bautizo estaba Di Stéfano, corrió por la Clínica como la pólvora, y pronto se presentaron allí elementos ajenos a nuestra celebración: visitantes de enfermos, familiares de ellos, e incluso algún que otro paciente que abandonó momentáneamente su lecho. Todos solicitaban el codiciado autógrafo de Alfredo; otros el de Rial, pero en lo que todos coincidieron fue en merendar con avidez , acabando con presteza las viandas preparadas para los invitados "legales", que no pudieron paladear ni una mala gamba con gabardina.

Y siguiendo con anécdotas compartidas con mi amigo Alfredo, recordemos algunas, que suscitaran una obligada sonrisa al lector. La primera es anécdota vecindad. En el esplendor de su fama mundial (1956), coincidimos los dos una mañana, al salir de nuestras respectivas casas. El magnifico Mercedes de Alfredo estaba en el Taller. Él tenía bastante prisa en llegar a su destino, pero no encontraba ningún taxi. Yo salía hacía el Hospital en mi pequeña motocicleta. Alfredo pidió, algo angustiado, que le pudiera acercar al Notario, en la calle Diego de León, donde le esperaban para firmar unos documentos. Pese a la enorme responsabilidad que contraía de montarle en mi moto, no pude negarme. Se sentó ágilmente en el asiento trasero, aferrándose a mí para no caerse. En el fondo, creo que le divertía la aventura: "Ché, Doctor, esto no resbalará... Acelere sin miedo que yo voy tranquilo en el trasportín".

Nunca se me hizo tan largo un viaje, pero cumplí. Le deje en el portal de la Notaria, con el susto pegado al cuerpo, pero con el orgullo de haber transportado al mejor futbolista del mundo. Ahora pienso, con la serena visión que dan los más de 60 años que nos separan de aquel suceso, qué habría ocurrido si hubiéramos tenido algún accidente, grande o pequeño. Posiblemente no hubiera podido escribir este relato, porque me hubieran linchado públicamente, con Santiago Bernabéu de verdugo. Afortunadamente, todo quedo en histórica anécdota.

El segundo suceso anecdótico, es un canto a la fortaleza física y al sentido del deber. "Sara me llama a las 8 de la mañana con voz preocupada, y me insta a que vaya a **ver** a Alfredo, no como amigo y vecino, sino como Médico. Al entrar en su casa me explica: "algo le ha sentado mal de la cena y se ha pasado toda la noche con vómitos y el intestino revuelto". Le hago una primera inspección, y pese a la intoxicación alimenticia (¿salmonelosis?), lo encuentro aceptablemente bien, manteniendo

las tensiones, con buen pulso y normal nivel de consciencia,; pero sí con un alto grado de deshidratación general. Lo peor de todo es que a las 5 de la tarde tendría que jugar en el Bernabéu un partido homenaje al delantero valencianista Wilkes, que abandona la practica del fútbol por una grave lesión. En principio le digo que se olvide de ir a jugar y que lo que tiene que hacer es quedarse en la cama, con el tratamiento de Sueros, antieméticos, control de fiebre y dieta absoluta, que le indico en una receta. Su respuesta es un NO rotundo: "los que ganamos plata con nuestra profesión tenemos que estar a las duras y a las maduras. Si hay que trabajar sin cobrar, como lo de esta tarde, tenemos que hacerlo. Es nuestra obligación".

El "pive" es tozudo y difícil de convencer. Antes de marcharme, le insisto a Sara de que le convenza de que no se mueva de la cama y que siga el tratamiento prescrito. Volveré a verle a la noche y seguiremos discutiendo…

Yo, sí que me acerque al Bernabéu a ver el Partido, y cual no sería mi sorpresa cuando le vi salir a Alfredo con el Seleccionado, como si tal cosa. Fue el mejor del encuentro, como siempre. Y metió dos goles, también como siempre…

Alucinado por lo que presenciaba, me ratifique en considerar a Di Stefano, no como un gran futbolista, sino como un extraterrestre para el que las normas de la Naturaleza y de la Fisiopatología no valían.

A la mañana siguiente estaba de nuevo entrenando. Una anécdota que pocos conocen, pero que muchos deberían conocer.

La tercera anécdota a comentar, podríamos titularla: "idolatría fotográfica". En un anaquel de la biblioteca de mi Despacho, tengo una llamativa fotografía del portentoso futbolista, con la camiseta del Real Madrid, y tan solo 28 añitos. En el ángulo inferior, su firma rubrica una cariñosa dedicatoria, "al Ginecólogo de su esposa", cuya tinta se va apagando con el paso de los años.

Alfredo Di Stéfano posa con las cinco Copas de Europa que ganó con el Real Madrid entre 1956 y 1960

Esta fotografía ha transformado mi lugar de trabajo - no solo para los seguidores del Real Madrid, sino también para los que no lo son- en un Santuario al que acuden a visitar a su **deidad** deportiva, el gran Di Stefano, para ver su joven rostro y retratarlo con sus Móviles. Ellos, no solo son mis nietos pequeños, y sus amigos, sino también trabajadores de distintos oficios (ebanistas, parquetistas, albañiles, pintores, mecánicos de maquina de escribir o de impresora-fotocopiadora, técnicos de telefonía, etc), que un día vinieron a arreglarme desperfectos de su competencia, y pasado el tiempo, vuelven a subsanar los que han vuelto a reaparecer; o así acuden para hacer una revisión, que en alguna ocasión he interpretado como mero pretexto para volver a recordar al joven Di Stéfano y de paso volver a sacar un nuevo y personal documento fotográfico. Si tuviera colgada en el salón, a la Gioconda de Da Vinci -que es mucho suponer- mucho me temo que no la prestasen, ni la cuarta parte de la atención que le han dedicado a mi amigo Alfredo. Lo comprendo, tampoco mi casa es el Louvre…

Del chalet del Viso se fueron a vivir a otro más grande y más próximo al Estadio, en la calle Henares. En la inauguración del mismo, nos invitaron a conocerlo, y allí, en el jardín, pude contemplar el personal homenaje que Alfredo dedicaba al **balón**, su razón de ser y su gran cómplice. A esa pelota la llamaba "mi vieja", y en el monolito estaba coronándola, con una escueta dedicatoria de agradecimiento que mandó esculpir: "Gracias, vieja".

En la antigua Ciudad Deportiva (antes del invento de Valdebebas), me impuso personalmente la Medalla de Oro y brillantes del Club, al cumplir los **75** años ininterrumpidos de Socio. Le comente que la gente le seguía admirando y acosando. Me comentó: "el asunto de la popularidad de jugador, nunca la llevé bien. Ahora, de viejo, la llevo mejor. No me atosiga tanto".

Tras despedirnos, cuando se alejaba, le pregunté voz alta: "¿Cómo esta Alfredito?. No le he vuelto a ver desde el bautizo". Se paró y, desde la lejanía, me informó: "Gordo y pelón". También los niños envejecen.

Estando en Valencia viviendo con su hija Nanette (2005), tuvo un severo accidente cardiovascular. Un año después se lo comentaba al periodista Enrique Ortego de ABC: "El **bobo** me dio un buen susto. Al corazón le llamo el bobo, porque siempre trabaja y nunca dice nada; pero cuando algo dice... Cuatro "By-pass" me tuvieron que hacer para que el **bobo** siguiera funcionando".

Al parecer, la Coronarias, no guardan respeto a los grandes futbolistas.

El 7 de Julio del 2014, rodeado de sus 5 hijos, de sus 5 nietos y de la biznieta; en su casa de Madrid, muy cerca del Estadio de sus hechos gloriosos y de su fama; desde donde podía oír el rugido de los hinchas, el agua de los aspersores y oler el césped mojado, decidió marcharse, con 88 años de intensa vida de triunfos, de decepciones y hasta de secuestros. Y se fue con su querida y necesaria Sara, a dormir el reposo eterno madrileño, sin olvidarse de los cadenciosos tangos del barrio bonaerense de la Boca, y de otro importante césped, el del River Plate. Quiero pensar que su última mirada, la dirigiría al Estadio Bernabéu, cuna de su Leyenda. Y a su Club, a donde llego a mediados de los pasados 50 para jugar solo 3 años, y en el que se quedó a vivir para siempre con el cetro de Presidente de Honor.

Alfredo, esta larga semblanza que te he hecho, y que encierra muchos grandes retazos de la historia de tu vida y algunos pequeños esbozos de la mía, te la he escrito con el temblor de la pluma de los recuerdos y la emoción de los sentimientos, encerrando tu memoria en estas páginas.

¡Qué vuele tu espíritu a las Alturas, pero déjanos, en este rincón del Libro, el recuerdo de tu persona, para que sigamos recreándonos en tu Leyenda!.

Extraido del libro "Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida"
de Julio Cruz y Hermida

Un regalo para ....”todas-os”

Atrás quedan muchos días de fiestas, alegría, incluso para algunos que ya “peinamos canas”, sentimientos confluentes de nostalgia, reflexiones .....casi seguro que en la mayoría , invariablemente, se ha instalado la esperanza de que el nuevo año sea mejor y nos traiga cambios positivos en lo personal y lo profesional.

Apenas estrenado el 2018, este ya ha dejado algo nuevo a las matronas : los editores de ToKo- Ginecología Practica, revista decana de la especialidad, han firmado un acuerdo de colaboración con la Asociación Española de Matronas, decana de las Asociaciones de Matronas de España, para que todas las matronas socias y vinculadas de esta asociación reciban en abierto, puntual y gratuitamente esta revista que año tras año desde aquél 1936 en que se fundó arrancando con la idea innovadora de socializar el conocimiento generado entre los profesionales del sector, sigue en la brecha difundiendo la actualidad de la toco-ginecología nacional e internacional.

La Asociación Española de Matronas agradece a los editores este ofrecimiento que incluye además la posibilidad de que las matronas puedan publicar en esta revista tradicionalmente reservada al estamento médico y se congratula, ya que intuye además en esta oferta, un signo de reconocimiento a la labor de las matronas que ya hace mucho que traspasó la faceta asistencial, demostrando su competencia también en la investigación científica; además, se atisba un positivo intento de entablar un trabajo colaborativo entre matronas y tocoginecólogos que, aunque ineludiblemente unidos tradicional y principalmente por el ciclo de embarazo-parto, han sido escasos los trabajos conjuntos más allá de este ámbito de atención. Esta circunstancia – a mi juicio- ha imposibilitado trazar ese importante eje de un trabajo conjunto aprovechando el espectro de competencias especificas de cada grupo ensambladas para ofrecer una mejor oferta de atención y de cuidados en la esfera de la asistencia integral de la mujer en todas sus etapas vitales; esta unión a la vez, podría empujar el desarrollo y visualización profesional de ambas categorías profesionales complementarias en tantas actuaciones en salud y bienestar de la mujer, incluso hacer frente y desenmascarar a tantos intrusos pseudo versados, oportunistas, falsos gurús guiados por intereses propios generalmente, que se han introducido sin control principalmente en el ámbito concreto de la asistencia al parto y nacimiento y que, en muchos casos, lejos de plantear reflexiones constructivas y respetuosas y negando o cuando menos cuestionando , una realidad como la gran mejora de la salud materno infantil en España experimentada en el ultimo tercio del siglo pasado en gran parte debida a la mejora de la asistencia obstétrica llevada a cabo por matronas y obstetras intentan una ruptura defensiva con el sistema sanitario convencional y hacen del continuo desprestigio profesional de ambos grupos, la vía para empoderarse y ganar adeptos, estatus, dinero y aceptación.

La AEM siempre ha intentado mantener un diálogo fluido, respetuoso y cordial entre gineco-obstetras y matronas, de la misma manera que ha mantenido el objetivo de lograr apertura, flexibilidad y práctica colaborativa de estos profesionales sanitarios implicados en la atención a la mujer , principalmente, como mejor forma de lograr una dinámica orientada a dar respuesta a las necesidades en salud sexual y reproductiva de las mujeres de una forma integral e integrada; por ello la AEM celebra este acercamiento con la esperanza de que fructifique en mayor eficiencia en la asistencia, mejor comunicación y mayor conocimiento “de y para ambos” grupos profesionales independientemente del enfoque propio de cada profesión, pero unidos en el objetivo común de lograr la excelencia en la atención a la mujer.

¡Por un mejor 2018 para la salud de las mujeres sustentada en el trabajo colaborativo de gineco- obstetras y matronas!

Fdo: Rosa Mª Plata Quintanilla
Presidenta de la Asociación Española de Matronas

En Madrid , a 26 de Diciembre de 2017

Institut de
Formació Contínua-IL3
UNIVERSITAT DE BARCELONA

otorga 30 Créditos ECTS (European Credit Transfer and Accumulation System)

Solicite más información

a formacion@conftera.com

Sociedad Española de
SEMCC
Medicina y Cirugía Cosmética

AEEM
Asociación Española
Para el Estudio
de la Menopausia

World Society
of Cosmetic
Gynecology

FEEM
Fundación Española para el
Estudio de la Menopausia

SOCIEDAD ESPAÑOLA
DE LÁSER MÉDICO
QUIRÚRGICO

ESPECIALIZACION DE POSTGRADO
EN GINECOLOGIA ESTETICA Y FUNCIONAL
Y CIRUGIA GENITAL COSMETICA DE LA MUJER

2ª Edición – Enero a Diciembre 2018

Presentación

Seis millones de personas en España padecen incontinencia urinaria y las previsiones apuntan a que, debido al envejecimiento de la población, esta cifra aumentará en los próximos años.
El 90% de las mujeres que han sido madres padecen en mayor o menor medida laxitud vaginal asociada al parto.
Son solo dos cifras que se han publicado en los últimos meses y que dan una idea de la gran cantidad de pacientes que pueden beneficiarse de los últimos avances en tecnología no invasiva para rejuvenecimiento íntimo.
Junto a estos datos tenemos otro muy significativo, y es que el número de pacientes que se someten a un rejuvenecimiento íntimo se ha duplicado en un año. Esto significa que los temores y los tabúes se empiezan a superar y que estos tratamientos están aportando resultados positivos.
Por su parte, la Organización Mundial de la Salud ha definido la salud sexual como "un estado de bienestar físico, emocional, mental y social relacionado con la sexualidad; lo cual no es solamente la ausencia de enfermedad, disfunción o incapacidad. Para que la salud sexual se logre y mantenga, los derechos sexuales de todas las personas deben ser respetados, protegidos y ejercidos a plenitud. Se requiere un enfoque positivo y respetuoso de la sexualidad y de las relaciones sexuales, así como de la posibilidad de tener experiencias sexuales placenteras y seguras, libres de toda coacción, discriminación y violencia."
Viejos problemas, nuevas inquietudes, modernas soluciones terapéuticas
La tendencia a la búsqueda de la estética íntima supone una verdadera revolución sexual, especialmente para las mujeres, y podría compararse a la generalización de la píldora anticonceptiva en los años setenta.
Existen varios factores confluyentes: por una parte, la vida sexual activa se está alargando en muchas personas, debido en gran medida al comienzo de nuevas relaciones sentimentales en diferentes momentos de la vida. Además, las mujeres comienzan a superar tabúes y a reivindicar y buscar para sí mismas relaciones sexuales satisfactorias. Y finalmente, y no menos importante, la cirugía pero, sobre todo, la tecnología no invasiva aportan tratamientos cada vez más eficaces para este tipo de problemas.
La **ginecología cosmética** es una necesidad para la mujer de hoy, no porque se traten patologías o problemas que no existieran sino porque ahora el médico se preocupa de preguntar y el paciente de hablar de sus inquietudes. Las pacientes demandan tratamientos válidos, serios, seguros y avalados científicamente que les permitan vivir una vida completa y feliz.

Objetivos

Estamos en un momento de plena efervescencia en el área de la ginecoestética, y una buena prueba de ello son las diferentes opciones terapéuticas médicas y quirúrgicas y las novedades tecnológicas que nos presentan a diario; las hemos considerado a todas con criterio científico y académico, y las hemos ubicado en el Programa de este Curso Universitario de Postgrado que ahora presentamos.
La publicidad agresiva y el marketing desenfrenado han generado confusión y desinformación en las pacientes y en muchos médicos.
En este contexto, el Curso se plantea como una actividad de formación en el ámbito de la ginecología estética y funcional, siendo esta una actividad en pleno desarrollo por una demanda social específica y creciente, que comprende una serie de procedimientos diagnósticos, preventivos y terapéuticos totalmente definidos, ajenos, la mayoría de las veces, a cualquiera de las especialidades oficiales o comunes a varias de ellas.
Existiendo una demanda creciente y variable, porque la sociedad exige soluciones a nuevas cuestiones para mejorar o simplemente modificar su aspecto físico, el profesional debe revisar continuamente sus conocimientos y habilidades, atender a nuevos progresos farmacológicos o tecnológicos, e incluso reconsiderar sus actitudes.
Se ha elaborado un programa de formación adecuado y suficiente, para la revisión y reciclaje de los conocimientos científicos y profesionales disponibles, para el ejercicio de esta actividad profesional. Es objetivo prioritario revisar y actualizar los conocimientos y habilidades para desarrollar, en completa seguridad, una actividad médica que, las más de las veces, se enmarca en el contexto de una práctica ambulatoria.
Los contenidos son muy importantes y los docentes son fundamentales pero, finalmente, la titulación es lo que queda; porque es la que, documentalmente, valida y acredita cualquier esfuerzo. Es una titulación

universitaria, título propio de la Universidad de Barcelona (www.ub.edu), es decir una de las Universidades más prestigiosas a nivel mundial.

El Curso está auspiciado y supervisado por 5 Sociedades Científicas, las más representativas en esta Area Funcional.

De nuevo, la Medicina Cosmética, Estética y del Envejecimiento Fisiológico se sitúa en una posición destacada en el cuidado de la salud y el bienestar integral del paciente, y esto es una gran noticia para todos los profesionales del sector y para la sociedad en general.

Directores

- **Profesor Jaume Alijotas i Reig**, Profesor Titular de Medicina de la UAB y Director de la Cátedra UAB-SEMCC de Gestión del Conocimiento en Medicina del Envejecimiento Fisiológico
- **Profesor Juan José Escribano Tórtola**, Coordinador del Grupo de Ginecología Estética y Funcional de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)
- **Dr. J. Víctor García Giménez**, Presidente de la Sociedad Española de Medicina y Cirugía Cosmética (SEMCC)
- **Dr. Gustavo Leibaschoff**, Secretario General de la World Society of Cosmetic Gynecology (WSCG) y Director de la International Academy of Cosmetic Gynecolgy
- **Dr. Rafael Sánchez Borrego**, Presidente de la Fundación Española para el Estudio de la Menopausia (FEEM)

Coordinadores académicos

- Prof. Plácido Llaneza Coto, Catedrático de Ginecología y Obstetricia de la Universidad de Oviedo y Presidente de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM)
- Dra. Virginia Benítez Roig, VicePresidenta de la Sociedad Española de Láser Médico Quirúrgico (SELMQ)
- Dr. Pablo González Isaza, Presidente de la World Society of Cosmetic Gynecology (WSCG) y de la Asociación de Ginecólogos Estéticos Colombianos (AGEOC)

Página oficial

http://www.ub.edu/web/ub/es/estudis/oferta_formativa/masters_propis/fitxa/G/201612046/index.html

Destinatarios

Licenciados/Graduados en Medicina.

Duración, calendario y horarios

750 horas lectivas, de las cuales 400 corresponden a clases teóricas (presenciales + estudio y trabajo domiciliario), 150 a clases prácticas y 200 al desarrollo de un trabajo original (tesina).

Las lecciones teóricas se organizarán en módulos y sesiones de fin de semana (viernes y sábado, de 9 a 22 horas, y domingos de 9 a 14 horas), al menos uno al mes, de enero a diciembre de 2018 (excepto agosto). A lo largo del curso académico, las lecciones prácticas se organizarán en forma de sesiones monográficas o talleres en una institución reconocida. Las sedes estarán indicadas en cada Sesión.

Las lecciones prácticas se organizarán en forma de sesiones monográficas o estancias tutorizadas en una institución reconocida. Se desarrollarán actividades formativas prácticas 'hands-on', tutorizadas por los Directores del Curso y/o docentes seleccionados.

Para los alumnos de paises que no pertenezcan a la Comunidad Europea, está previsto un servicio webinar (on-line directo) optativo que se ofrecerá en algunas sesiones (ver Programa).

Los alumnos deberán elaborar y presentar una tesina, que habrán podido realizar en grupos de no más de 2 personas, de cuyas características darán las explicaciones oportunas los Directores del Curso. Salvo que se establezca una concreta, la fecha límite para su entrega es la resultante de contar treinta (30) días naturales desde la fecha de finalización del último Módulo; a los efectos, el mes de agosto se considerará inhábil. No se admitirán los trabajos presentados transcurrida esa fecha.

Acreditación académica

Diploma Universitario de Especialización de Postgrado

Otorga **30 ECTS** (European Credit Transfer and Accumulation System).

Secretaría

CONFRONTACIONES TERAPEUTICAS, S.L. Teléfono: +34 93 4108400 formacion@conftera.com

Srtas. Amelia García (amelia@conftera.com) y Cristina Caballo (cristina@conftera.com)

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

Los manuscritos enviados a TOKO-GINECOLOGIA PRÁCTICA deben hacer referencia a aspectos novedosos de la especialidad de Obstetricia y Ginecología y especialidades adyacentes que puedan suscitar el interés científico de los lectores. Pueden incluirse aspectos de la anatomía, fisiológia, patología clínica (diagnóstica o terapeútica), epidemiología, estadística, análisis de costes, cirugía siempre dentro de la índole gineco-obstétrica.

Como normas generales, todos los manuscritos deberán presentarse en formato electrónico, confeccionados con el editor de textos Word (.doc), con espaciado 1,5 líneas, tamaño de letra 12 puntos tipo Arial o Times New Roman, y todos los márgenes de 3 cms. en los 4 bordes de la página. Todas las páginas del manuscrito deberán ir numeradas en su ángulo superior derecho.
Todos los trabajos se estructurarán de la siguiente forma:

- 1a Página: Título, Title (en inglés), Autores (primer apellido y nombre) separados por comas y con un máximo de 5 en cualquier tipo de artículo (a partir de 5 no se incluirán en la publicación), Filiación (centro de trabajo de los autores), Correspondencia (dirección completa y persona de correspondencia incluyendo un email válido que será el que se use para la comunicación con el comité editorial de la revista). Por último se debe indica el TIPO de articulo (ver tipos más abajo).
- 2a Página: Resumen (máximo 200 palabras, será claro y conciso. No se emplearán citas bibliográficas ni abraviaturas.), Palabras clave (mínimo 3 y separadas por puntos), Abstract (en inglés) y Key words (en inglés).
- 3a Página: Comienzo del cuerpo del artículo

Los trabajos deben contener material original, aunque se contemple la posibilidad de reproducción de aquellos que, aún habiendo sido publicados en libros, revistas, congresos, etc., por su calidad y específico interés merezcan se recogidos en la Revista, siempre y cuando los autores obtengan el permiso escrito de quién posea el Copyright.

Los trabajos serán enviados por correo electrónico a **tokoginecologia@gmail.com**, que acusará el recibo del artículo para su valoración editorial. Tras la recepción, se comunicará la aceptación o rechazo del mismo al autor de correspondencia por email, así como los potenciales cambio o correcciones a realizar si fuese menester.En caso de aceptación en un tiempo adecuado se le enviará al mismo autor las galeradas del artículo para su corrección y subsanación de errores, que deberá realizar en 48 horas, antes de la impresión del mismo.

Tipos de artículos

- ORIGINALES: El resumen y abstract se dividirá en los siguientes apartados: Objetivos, Material y Métodos, Resultados y Conclusiones. El texto se dividirá en las siguientes: Introducción (Exposición de los objetivos de la investigación y la literatura al respecto, es una puesta al día del tema investigado), Material y Métodos (describir el tipo de estudio, pacientes, metodología empleada, el material y el análisis estadístico de los datos), Resultados (describir objetivamente los resultados obtenidos), Discusión (se debe comentar los resultados y relacionarlo con el estado del arte, explicar los por qué y llegar a conclusiones que respondan a los objetivos planteados inicialmente. No dar conclusiones no respaldadas por los resultados. Proponga recomendaciones o alternativas. Máximo 2500 palabras.
- REVISIONES: El resumen no es necesario que tenga estructura determinada, si bien puede estructurarse como un original. Del mismo modo el cuerpo del artículo en caso de ser una revisión sistemática irá estructurado como un original y en caso de ser una revisión de un tema concreto narrativa se estructurará como convenga al autor siempre con Introducción al inicio y Conclusiones o Discusión al Final. La intención es realizar una puesta al dia de un tema determinado, con cierto carácter didáctico. Máximo 4000 palabras.

NORMAS PARA LA PUBLICACIÓN DE TRABAJOS

- CASOS CLÍNICOS: El resumen no tendrá estructura determinada. El artículo se estructurará del siguiente modo: Introducción, Caso Clínico (descripción concisa del caso), Discusión. Además debe contener entre 1-4 figuras que ilustren el caso. Máximo 1500 palabras.
- TRIBUNA HUMANISTICA: Se admitirán trabajos y ensayos, dentro de un contexto histórico, filosófico, social antropológico, artístico, etc., relacionado singularmente con las disciplinas obstétrico-ginecológicas, con la intención de enriquecer culturalmente las páginas de la revista. Máximo 3000 palabras.

Agradecimientos

Se colocarán tras la Discusión, al acabar el cuerpo del texto. Aquí se deben incluir a las personas que han colaborado en algún aspecto del trabajo pero no en la redacción del manuscrito.

Bibliografía

Seguirán las Normas de Vancouver para las citas. Las referencias en el texto se colocarán con números arábigos entre paréntesis y por orden de aparición. Sirvan los ejemplos siguientes:

a) Revista, artículo ordinario:
De Maria AN, Vismara LA, Millar RR, Neumann A, Mason DT. Unusual echographic manifestations of right and left Heratmyxomas. Am J Med 1975;59:713-8.
Las abreviaturas de la revistas seguirán las características del Index Medicus.

b) Libros:
Feigenbaum H. Echocardiography. 2a Ed. Filadelfia: Lea and Febiger, 1976:447-59

Tablas y Figuras

Se añadirán a continuación de la Bibliografía empezando una página nueva. En cada página se colocará una Tabla o Figura con su respectivo pie de Tabla o Figura, numerados según el orden de aparición en el texto (que es obligatorio) e indentificando las abreviaturas empleadas en las Tablas o las Figuras.
En caso de que la calidad o tamaño de las figuras haga que el manuscrito ocupe demasiado espacio para ser enviado por email, podrán enviarse las Figuras en archivos independientes, permaneciendo los pies de figuras en el manuscrito principal.
Deben tener una calidad suficiente para poder verse con claridad una vez impresas. Los formatos admitidos para las fotos son JPG (preferible) o GIF. Si es conveniente se puede añadir a la figura una flecha para indicar un aspecto relevante de la imagen.

Quienes deseen que las ilustraciones de sus trabajos se impriman a color (en condiciones normales se imprimirán en escala de grises), una vez aceptado el artículo, deberán ponerse en contacto con la Editorial para presupuestar el cargo que ello conlleva.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA y no podrán se reproducidos total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e infomáticas, cualquiera que se au soporte, hoy existen y que puedan creaese en el futuro.