

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/333324500>

Año MMXVIII 756 ARTÍCULO ORIGINAL

Article in *Toko-ginecología Práctica* · May 2019

CITATIONS

0

READS

433

5 authors, including:



Raquel Blanes

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS. UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

30 PUBLICATIONS 177 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)



Rubí Rodríguez Díaz

Universidad de La Laguna

14 PUBLICATIONS 88 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



genetic preimplantational diagnosis [View project](#)



Master's degree project [View project](#)

REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA

PRÁCTICA

Enero - Febrero 2018

Año MMXVIII

756

ARTÍCULO ORIGINAL

Influencia del índice de masa corporal femenino en los resultados de FIV-ICSI

Correa Rancel. V, Padilla Pérez. A.I, Carballo Lorenzo. V.J, Blanes Zamora. R, Hess.S, Troyano Luque. J.M, Báez Quintana. D, Rodríguez Díaz. R

Influencia de los marcadores inflamatorios y otros factores en la periodontitis durante el embarazo en una población controlada

Gil. L, Llambés. F, Mínguez. I, Gil. F, Diago. J.V

REVISIÓN DE CONJUNTO

Terapia con metformina en el enfoque de la infertilidad en mujeres con síndrome del ovario poliquístico

CASO CLÍNICO

Diagnóstico diferencial de la actinomicosis pélvica a través de un caso

Duro Gómez. J, Rodríguez Marín. A.b, Safar Iqbal Mirsa. S, García-Courtoy López, C

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Implicaciones de la genética y genómica en el diagnóstico y tratamiento de las anomalías fetales.

2ª Parte

Gonzalez Gonzalez, A

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida. Francisco Fernández Alonso, Mario

Alvargonzález Quijano y Aza Díaz Vital

Cruz y Hermida, J

CARTA DE LAS MATRONAS

Un regalo para... "todas-os"





EL SEGURO
A TODO RIESGO
DE A.M.A.,
SEGUNDO MEJOR
VALORADO POR LA OCU

Fuente:
Encuesta Satisfacción OCU
nov-2017

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
- ✓ DECLARACIÓN DE SINIESTROS POR TELÉFONO, INTERNET Y APP
- ✓ RECURSOS DE MULTAS



A.M.A. MADRID (Central)

Vía de los Poblados, 3 Edif. n.º4. Tel. 913 43 47 00 ama@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

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

Síguenos en



y en nuestra APP

(* Promoción válida para presupuestos de nueva contratación.
No acumulable a otras ofertas. Consulte condiciones y fechas de la promoción
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

EDICIÓN PUBLICIDAD
91 639 59 65

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

SUSCRIPCIONES
91 639 59 65

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

TARIFAS DE SUSCRIPCIÓN ANUAL

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

Correl electrónico:
mpazle@tokoginecologiapractica.com

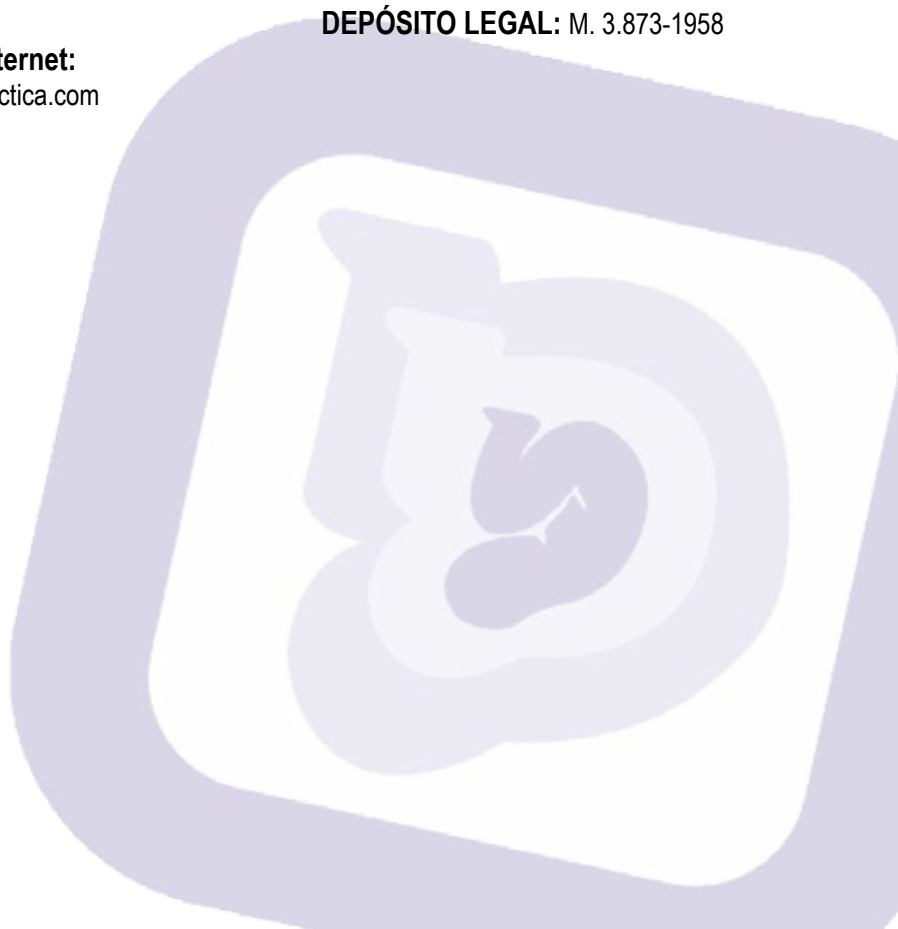
PUBLICACIÓN AUTORIZADA
como soporte válido:
Ref. SVR núm 117-R-CM

Periodicidad:
6 números al año

ISSNO: 0040-8867

Disponible en Internet:
www.tokoginepractica.com

DEPÓSITO LEGAL: M. 3.873-1958





REVISTA DECANA DE LA ESPECIALIDAD

TOKO-GINECOLOGÍA PRÁCTICA

DIRECTOR HONORÍFICO

Cruz y Hermida, J

DIRECTOR

Bajo Arenas, J.M

DIRECTOR CIENTÍFICO

Huertas, M.A

EDITORES

Palacios, S

Zapardiel Gutiérrez, I

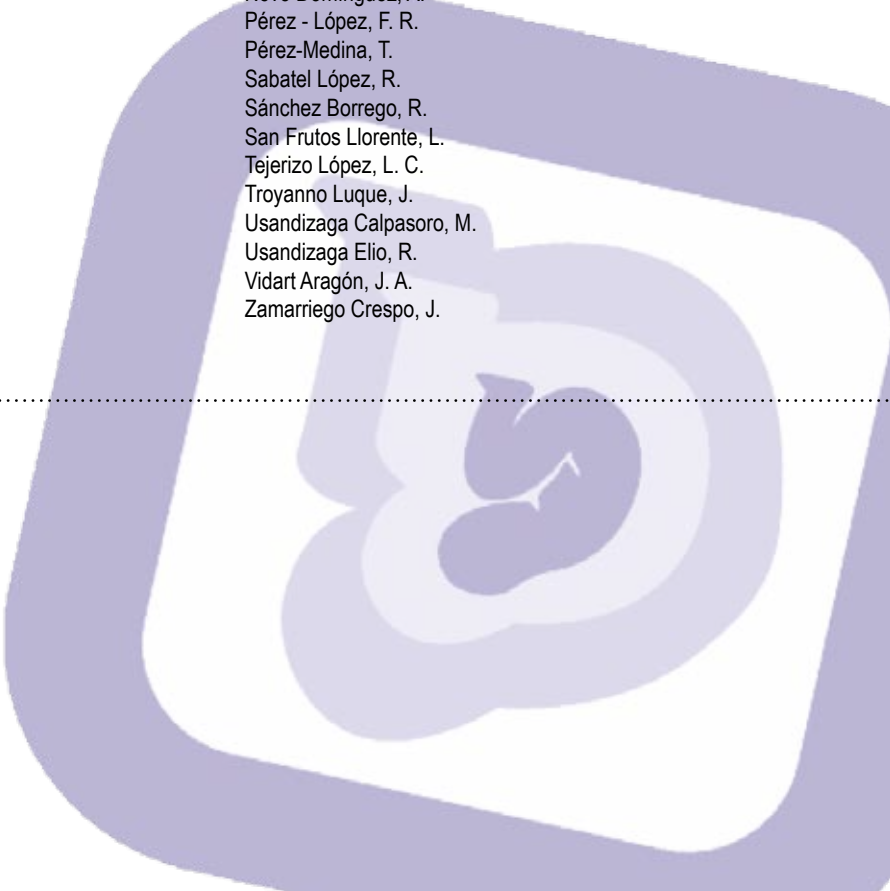
SECRETARIOS DE REDACCIÓN

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.
Calleja, J.
Castelo-Branco, C.
Carrasco Rico, S.
Comino Delgado, R.
Cortés Bordoy, J.
Criado Enciso, F.
Cristóbal García, I.
Cuadros López, J.L.
Díaz Recasens, J.
Ezcurdia Gurpegui, M.
Espuña Pons, M.
Ferrer Barriendos, J.
Florido Navío, J.
Fuente Pérez, P. de la
Fuente Ciruela, P. de la
Fuente Valero, J. de la
García Hernández, J. A.

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





SUMARIO

AÑO MMXVIII ♦ ENERO - FEBRERO 2018 ♦ NÚMERO 756

ARTÍCULO ORIGINAL

Influencia del índice de masa corporal femenino en los resultados de FIV-ICSI

Correa Rancel. V, Padilla Pérez. A.I, Carballo Lorenzo. V.J, Blanes Zamora. R, Hess.S, Troyano Luque. J.M, Báez Quintana. D, Rodríguez Díaz. R 9

Influencia de los marcadores inflamatorios y otros factores en la periodontitis durante el embarazo en una población controlada

Gil. L, Llambés. F, Mínguez. I, Gil. F, Diago. J.V 16

REVISIÓN DE CONJUNTO

Terapia con metformina en el enfoque de la infertilidad en mujeres con síndrome del ovario poliquístico

23

CASO CLÍNICO

Diagnóstico diferencial de la actinomicosis pélvica a través de un caso

Duro Gómez. J, Rodríguez Marín. A.b, Safar Iqbal Mirsa. S, García-Courtoy López, C 29

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Implicaciones de la genética y genómica en el diagnóstico y tratamiento de las anomalías fetales. 2ª Parte

Gonzalez Gonzalez, A 33

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida. Francisco Fernández Alonso, Mario Alvargonzález Quijano y Aza Díaz Vital

Cruz y Hermida, J 44

CARTA DE LAS MATRONAS

Un regalo para... "todas-os"

47



CONTENTS

MMXVIII YEARS ♦ JANUARY - FEBRUARY 2018 ♦ NUMBER 756

ORIGINAL ARTICLES

Influencia del índice de masa corporal femenino en los resultados de FIV-ICSI

Correa Rancel. V, Padilla Pérez. A.I, Carballo Lorenzo. V.J, Blanes Zamora. R, Hess.S, Troyano Luque. J.M, Báez Quintana. D, Rodríguez Díaz. R 9

Influence of inflammatory mediators and other factors in periodontitis and pregnancy

Gil. L, Llambés. F, Mínguez. I, Gil. F, Diago. J.V 16

REVIEW ARTICLES

Metformin Therapy for the Management of Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome 23

CASE REPORTS

Differential diagnosis of pelvic actinomycosis through a clinical case

Duro Gómez. J, Rodríguez Marín. A.b, Safar Iqbal Mirsa. S, García-Courtoy López, C 29

TRIBUNA HUMANÍSTICA

Implicaciones de la genética y genómica en el diagnóstico y tratamiento de las anomalías fetales. 2ª Parte

Gonzalez Gonzalez, A 33

Cita con mis recuerdos al final del camino de la vida. Francisco Fernández Alonso, Mario Alvargonzález Quijano y Aza Díaz Vital

Cruz y Hermida, J 44

CARTA DE LAS MATRONAS

Un regalo para... "todas-os" 47

HIDROFEROL[®] 0,266 mg cápsulas blandas Calcifediol

NUEVA Y ÚNICA
presentación de
CALCIFEDIOL en CÁPSULAS BLANDAS

Calcifediol 250
250HD₃ CALCIDIOL CALCI
Calcidiol **Calcifediol**
Calcifediol CALCIDIOL 250HD₃
250HD₃ 250HD₃
CALCIFEDIOL Ca
Calcifediol CALCI
250HD₃ CALCI
Calcifediol C
diol 25
ID₃ CALCIDIOL
IDIOL 250
D₃ Calcifediol
IOL **CALCI** 250HD₃ Calcifediol
250HD₃ Calcifediol
Calcifediol CALCIDIOL Calcifediol
Calcifediol 250HD₃ Calcifediol
CALCIFEDIOL **CALCIFEDIOL**

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



Cada cápsula contiene 16.000 UI (0,266 mg)

APTO PARA
CELÍACOS

SIN
LACTOSA



10 cápsulas blandas

FAES FARMA

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

Artículo Original

Influencia del índice de masa corporal femenino en los resultados de FIV-ICSI

Correa Rancel. V, Padilla Pérez. A.I, Carballo Lorenzo. V.J, Blanes Zamora. R, Hess.S, Troyano Luque. J.M, Báez Quintana. D, Rodríguez Díaz. R

Hospital Universitario de Canarias
Servicio de Obstetricia y Ginecología

RESUMEN

Se realiza un estudio retrospectivo de una población de 1402 parejas del Hospital Universitario de Canarias que consultan por esterilidad, con el objetivo de evaluar la influencia del índice de masa corporal (IMC) en los resultados de los tratamientos de reproducción asistida. Se realizó una correlación entre el IMC y la dosis total de gonadotropinas, días de estimulación, ovocitos maduros, ovocitos fertilizados y embriones de buena calidad. Sólo se observa correlación significativa del IMC y los días de estimulación de la ovulación, que son más días cuanto mayor es el IMC ($r= 0,08$; $p=0.03$). En el resto de parámetros estudiados aunque se objetivan peores resultados estos no tuvieron significación estadística, probablemente pueda estar determinado por el tamaño muestral recogido.

Palabras clave: Obesidad, Fertilidad, Infertilidad, Índice de Masa Corporal, Reproducción Asistida.

Keywords: Obesity, Fertility, Infertility, Body Mass Index, Assisted Reproduction

INTRODUCCIÓN

Existe una tendencia mundial de aumento de la obesidad, probablemente atribuible a una combinación de vida sedentaria, cambio en la composición de la dieta y a un aumento de la ingesta de alimentos¹.

En 2014, según datos de la OMS, más de 1.900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 600 millones eran obesos, lo que supone un 13% de la población adulta mundial (un 11% de los hombres y un 15% de las mujeres), habiendo duplicado la prevalencia mundial de la obesidad entre 1980 y 2014.

En nuestro país un 53,7% de la población mayor de 18 años, padece obesidad o sobrepeso. La obesidad afecta ya al 17% de la población mayor de 18 (18% de los hombres y 16% de las mujeres)².

La obesidad está implicada en muchas enfermedades (HTA, hipotiroidismo, enfermedades cardiovasculares o musculoesqueléticas). En lo que respecta al ámbito ginecológico, asocia alteraciones como anovulación, oligoamenorrea e hirsutismo (1). Además de ser causa de morbilidad creciente entre mujeres embarazadas.

Varios autores estiman que las mujeres infértiles que tienen sobrepeso, comparadas con mujeres de peso normal, disminuyen sus tasas de recién nacido vivo entre un 14-

CORRESPONDENCIA:

Ana Isabel Padilla Pérez

dra.padillaginecologa@hotmail.es
OFRA S/N. LA CUESTA. LA LAGUNA
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS
SERVICIO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA

15%, llegando al 22-24% para las obesas y anovuladoras. Si además, asociáramos este resultado a un aumento de las complicaciones, el coste por ciclo de tratamiento de reproducción en las mujeres obesas estaría entre un 54 y un 100% más alto que en aquellas con peso normal (3).

En el campo de la fertilidad, numerosos estudios han mostrado que la obesidad tiene un impacto negativo, no sólo en las tasas de concepción, sino en la respuesta al tratamiento de técnicas de reproducción asistida (TRA), las malformaciones y las complicaciones durante el embarazo (4,5) debido a que existe una alteración del metabolismo celular, una alteración en la secreción de la insulina y otras sustancias como la leptina y la adiponectina, además de existir un cambio en la producción de esteroides, SHBG.

Un metaanálisis realizado entre 1964 y 2006 sobre los abortos en éstas pacientes, que incluyó 16 estudios, observó que aquellas con un $IMC \geq 25$ kg/m² tenían significativamente mayor tasa de abortos que las mujeres con IMC normal (ORs 1.67; 95% IC, 1.25-2.25), incluso cuando los óvulos procedían de donación de ovocitos, con lo cual se observa que no solo debe existir un efecto negativo de la obesidad sobre los ovocitos, sino también a nivel implantatorio (5.11; 95% IC 1.76-14.83) (6). Sin embargo hay otros trabajos que muestran resultados contradictorios (7,8,9,10).

OBJETIVO

Estudiar una muestra de parejas estériles en nuestro medio y constatar y comparar la influencia del IMC en los resultados reproductivos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de manera retrospectiva de una cohorte de 1.402 ciclos de fecundación in vitro (FIV) o microinyección espermática (ICSI) realizados en la Unidad de Reproducción Humana del Hospital Universitario de Canarias, entre enero del 2015 y noviembre del 2016.

A estas pacientes se le efectuó un estudio de esterilidad de rutina, con la determinación hormonal en el tercer día del ciclo (FSH, LH, E2, TSH), una ecografía, una histerosalpingografía, un cultivo para la detección de infecciones de transmisión sexual que incluyó Chlamydia trachomatis, además de un seminocultivo y un seminograma en el varón.

Evaluamos el IMC de las mujeres sometidas a tratamientos de FIV-ICSI, siendo categorizadas en 4 grupos según su IMC (Tabla 1).

GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	GRUPO 4
< 20	20-24.9	25-30.9	> 31

Tabla 1: Categorización de los grupos de mujeres según IMC

No existen pacientes con $IMC > 35$, dado que no fueron incluidas en el programa de fertilidad de nuestro hospital por no cumplir los criterios aconsejados por el grupo de interés de la Sociedad Española de Fertilidad, considerados adecuados para su entrada en un programa de tratamiento de esterilidad del sistema de la Seguridad Social.

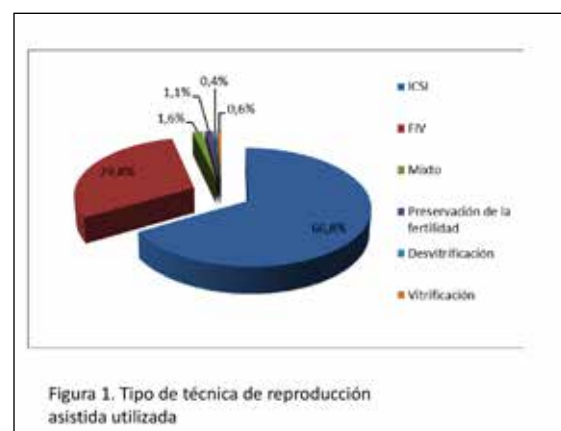
Los protocolos de inducción de la ovulación aplicados fueron antagonistas y agonista largo. Se consideró una β HCG mayor de 50mUI como test de embarazo bioquímico positivo y la existencia de un saco gestacional en ecografía vaginal como embarazo clínico.

ESTUDIO ESTADÍSTICO

A través de análisis descriptivos, correlaciones, diferencias de medias (t-test), Anovas y Chi-cuadrado. Se establece un nivel de confianza del 95%, por lo que se considera significativo un p-valor menor o igual a 0.05.

RESULTADOS

Se analizaron datos de un total de 1.402 parejas (1.400 mujeres y 1.263 hombres).



La edad de las mujeres oscilaba entre los 19 y los 41 años (M=34,7, DT= 3.8) y la de los hombres entre 24 y 61 (M= 37.4 DT= 5.4). Se realizaron 937 ICSI (66.8%), 418 FIV (29.8%), 22 mixtos (1.6%), 15 preservaciones de la fertilidad por causa médica (1.1%), 6 desvitrificaciones de ovocitos (0.4%), 9 vitrificaciones de ovocitos por problemas de recogida de semen o problemas con la pareja (0.7%) (Figura 1). Hubo que realizar 28 (2%) casos de biopsia de testículo (TESE) por azoospermia en el eyaculado.

El IMC medio de la población femenina osciló entre 17.50 y 33.72 Kg/m² (M= 24.3kg/m² DT= 3.6).

Las características hormonales de las mujeres estudiadas en el día 3 del ciclo, para la FSH estaban entre 1.3 y 24.8 UI/ml (M= 6.4 DT= 2.05), LH entre 0.1 y 22 UI/ml (M=5.2 DT= 2.64) y 48.11 para el estradiol entre 4 y 269 pg/mL (M= 48.11, DT = 25.8). En un 18.9% se diagnosticaron pacientes con síndrome de ovario poliquístico y en un 6.9% endometriosis.

Entre los motivos de esterilidad la causa femenina fue registrada en un 37.6% de los casos, seguida de la causa mixta en un 34.1%.

El protocolo de estimulación utilizado fue en un 79% el antagonista, en un 0.5% el corto y en 19.8% el largo y en un 0.4% se procedió a la desvitrificación de ovocitos que habían sido previamente congelados. El número medio de días de estimulación de la ovulación osciló entre 6 y 19 (M= 11.6, DT= 1.8) y la dosis total de gonadotropinas administradas estaban entre 600 y 16200 mUI/ ml (M= 5433.50, DT=3087.6). De los ciclos, el 33.7% fueron ciclos simples, donde se utilizó para la estimulación FSH recombinante en monoterapia y el resto de ciclos (66.3%) se utilizó FSH y LH o HMG ultrapurificada. Se indujo la ovulación en un 17.9% con un análogo, y en el resto con HCG recombinante.

El número medio de ovocitos obtenidos tras punción fue de 8,66 (Rango 0-40, DT= 6.15). La madurez ovocitaria estuvo entre, 0 y 37 (M= 7.57, DT= 5.9). El número de ovocitos fertilizados estuvo alrededor de 5,23 (Rango 0-33, DT: 4.87), siendo la tasa de fertilización de un 66,63% (DT= 28.90).

En un 40.9% de los casos hubo embriones de buena calidad (0-100, DT= 34.3). El número de embriones de

buena calidad estaba entre 0 y 16 (M=2.28, DT=2.6). Se transfirió hasta 3 embriones (Rango 0-3, M=1.28, DT=0.88). La mayor parte de embriones fueron transferidos alrededor del día 3, con un rango entre 2 y 6 días (media =2.63, DT=0.76). En un 2.6% se realizó un cultivo a blastocito.

En un 24.1% de los ciclos no se realizó transferencia embrionaria, en el 22% fue por riesgo de síndrome de estimulación, 17.9% inducidos con bolo de análogo. Tampoco se transfirieron embriones cuando existió un

Tabla 2 : Frecuencias obtenidas al categorizar el IMC.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	menor de 20	148	10,6	10,9
	20-24,99	659	47,0	59,7
	25-30,9	517	36,9	97,9
	31 o mayor	28	2,0	100,0
	Total	1352	96,4	100,0
Péridos	Sistema	50	3,6	
Total		1402	100,0	

nivel de progesterona mayor de 1.5ng/ml (1.9% de los casos) o cuando se observó la existencia de un pólipo en cavidad endometrial (0.2%).

La tasa de embarazo por transferencia fue del 14.3%, con una tasa de implantación para embrión único del 11,1% y 2.3% para el embarazo gemelar. Los embarazos únicos fueron los más frecuentes, con un 71.2% de los casos, seguidos de los gemelares con un 17.1%. Los abortos, embarazos ectópicos y embarazos bioquímicos, tienen una frecuencia muy inferior, no superando el 12%. En nuestra serie no se describen embarazos triples. Se congelaron entre hasta 30 embriones (Rango 0-30, M= 2.48, DT= 3.917).

Se categorizaron las pacientes según el IMC y observamos la distribución que se muestra en la tabla 2. Las pacientes más numerosas se encontraban en el grupo 2, con IMC entre 20 y 24.9 en un 47% de los casos, seguidos del grupo 3, con IMC de 25 a 30.9, en un 36.9%.

Se estimó que los resultados de la influencia del IMC sobre las variables dependientes podrían estar sesgados por la influencia de la edad y por ello realizamos una interacción entre el IMC categorizado y la edad categorizada. En primer lugar, no encontramos una

relación significativa ente el factor IMC (categorizado) y la edad materna (categorizada) sobre las variables dependientes, sin embargo sí se observa que ambas son variables independientes.

Estudiamos el efecto principal o de interacción del IMC (categorizado) y de la edad materna (categorizada) sobre las variables dependientes y observamos que en

	Dosis Total	D. EST	M_II	FERTIL	E_BUENA CALIDAD
Correlación de Pearson	-,025	-,080**	-,009	-,024	,016
IMC Sig. (bilateral)	,360	,003	,732	,387	,551
N	1343	1341	1350	1351	1351

Se realizó una correlación entre el IMC y la dosis total de gonadotropinas, días de estimulación, ovocitos maduros, ovocitos fertilizados y embriones de buena calidad. Sólo se encontró correlación significativa del IMC con los días de estimulación de la ovulación, más días cuanto mayor es el IMC ($r=0,08$; $p=0,03$), probablemente estos resultados se deban al tamaño muestral (tabla 3, tabla 4, fig. 2). Una vez realizada la correlación significativa del

IMC y los días de estimulación, por pruebas de post hoc o comparaciones a posteriori se observa que las diferencias se encuentran entre el grupo I, con IMC < 20 ($p=0,024$) y el grupo 3 con IMC entre 25-30.9 ($p=0,002$).

DISCUSIÓN

Se han postulado diversos mecanismos por los que la obesidad puede afectar a los resultados perinatales (11). Uno de ellos podría ser debido a cambios en las células de la granulosa y en el líquido folicular que rodea al ovocito, provocando cambios en los ácidos grasos, citoquinas inflamatorias, leptinas, oxidación de proteínas de baja densidad que inducirían una alteración en el desarrollo del ovocito por un probable mecanismo inflamatorio (12,13). Pero los estudios realizados en receptoras obesas, en los cuales también disminuyen las tasas de éxito, hacen pensar que además produce una alteración en la expresión génica del endometrio que interviene en la implantación (14). En nuestro trabajo, los peores resultados en cuanto a días de estimulación, dosis de tratamiento y porcentaje de embarazo, se obtuvo en el grupo de mayor IMC.

Por otro lado, existe una disregulación del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal, con insulinoresistencia que lleva

a un aumento en los andrógenos, en la secreción de LH, provocando una alteración en la ovulación, una disminución de la SHBG y un aumento de las proteínas de unión IGF, relacionadas con el blastocito y los ovocitos en metafase 2 (15,16).

nuestra muestra, las diferencias en el número de días de estimulación, dosis total de gonadotropinas administradas y embriones de buena calidad, está más relacionada con la edad materna que con el IMC.

	Grupo 1 n=148	Grupo 2 n=658	Grupo 3 n=517	Grupo 4 n=28	Valor p
Edad	34.14+/-3.70	34.640+/-3.745	35.029+/-3.924	34.571+/-4.826	0.066
FSH	6.98+/-2.95	6.64+/-2.02	6.12+/-1.66	6.62+/-2,06	0.000*
Días estimulación	12.08+/-1.841	11.60+/-1.827	11.48+/-1.791	11.50+/-1.644	0.006*
Dosis total	5760.89+/-3144.65	5267.60+/-3149.934	5378+/-2975.287	5879.46+/-3467.775	0.442
Nº ovocitos	8.81+/-6.70	8.62+/-5.94	8.76+/-6.14	6.86+/-6.51	0.445
Ovocitos MII	7.64+/-6.21	7.59+/-5.810	7.61+/-5.995	6.36+/-6.723	0.751
Embriones buena calidad	2.18+/-2.60	2.27+/-2.576	2.28+/-2.624	2.82+/-3.345	0.703
Implantación	0.11+/-0.36	0.17+/-0.429	0.16+/-0.442	0.07+/-0.262	0.347
Embarazo (%)	11+/-31.2	16+/-36.4	14.00+/-35.1	7.000+/-26.2	0.312
Congelados	2.97+/-4.570	2.34+/-3.752	2.48+/-3.913	2.54+/-4.484	0.375
Evolución	2.38+/-1.557	1.49+/-1.079	1.48+/-0.993	4	0.006*

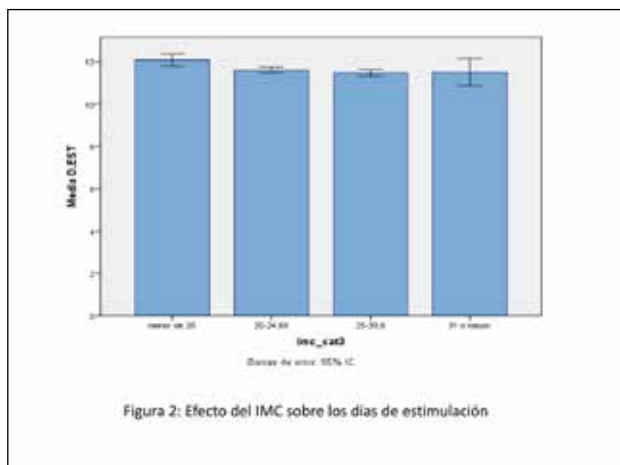


Figura 2: Efecto del IMC sobre los días de estimulación

Como la evidencia bibliográfica demuestra que existe un empeoramiento de los resultados perinatales, y sobre todo una mayor morbilidad, deberíamos incidir en reducir el IMC en los meses anteriores a los tratamientos, si disponemos de tiempo suficiente para ello, para mejorar los resultados (17,18). Sin embargo, aunque hay mucha información y estudios disponibles sobre la obesidad y sus complicaciones en la vida reproductiva de la mujer, sólo un tercio de las mujeres incluidas en los programas de técnicas de reproducción asistida reciben información por escrito.

Hay mucha variedad en el manejo de la obesidad por parte de los profesionales que tratan la esterilidad. En USA, existe un 16% de ellos que no se implican, comparado con un 21.4% de los programas que tienen políticas estrictas de no inclusión cuando la mujer tiene un IMC 35-40 kg/m² (18). Y esta variación es mayor cuando se trata de mujeres que acceden a un programa de donación de óvulos. Por ello sería conveniente antes de embarazarse, realizar una mejora del estilo de vida, disminución del peso en todas aquellas mujeres con IMC>30 para evitar las complicaciones e informar por adelantado sobre los riesgos de obesidad en caso de embarazo (19). Se debe alentar, asesorar a todas aquellas mujeres con obesidad para lograr una pérdida de peso del 5-10% antes de la concepción, ya que con ésta, puede ser suficiente para restaurar la fertilidad y mejorar los parámetros metabólicos (grado de recomendación A).

Una pérdida de peso supervisada o un programa de grupo mejora las tasas de ovulación y embarazo (Evidencia Grado 1b). En caso de que vayan a ser sometidas a una cirugía bariátrica, también deben hacer ejercicio, para bajar de peso antes de la cirugía y se debe incluir apoyo psicológico y consejos dietéticos (grado de recomendación A).

Si además, las mujeres se van a someter a un tratamiento de esterilidad deben aspirar a un IMC normal antes de iniciar cualquier forma de tratamiento. En la práctica clínica, el tratamiento debe ser aplazado hasta que el IMC sea inferior a 35 kg/m², aunque si existe tiempo (por ejemplo menos de 37 años, concentración sérica normal de AMH) es preferible una reducción de peso a un IMC inferior a 30 kg/m². Se debería considerar postergar el tratamiento a mujeres fuera de estas rangos (grado de recomendación B) 4, (19,20).

Teniendo en cuenta no sólo las complicaciones, sino también los costes de las técnicas de reproducción asistida, el Ministerio de Salud de Nueva Zelanda, que financia los tratamientos restringió el acceso a las técnicas de reproducción, a mujeres con IMC> 3221. En España, la Sociedad Española de Fertilidad (SEF) recomienda, cuando la mujer es menor de 35 años, debe lograr IMC menor 30. Cuando está entre 35-38 años hay que animar a que lo pierda. Si en 6 meses no se ha logrado el IMC menor de 30, pero lo está perdiendo de forma adecuada hay que esperar. Si hay cambio de estilo de vida, y en 6 meses no hay una pérdida adecuada se deben valorar otros tratamientos y en función del IMC derivar a otras unidades (endocrinología, unidad de obesidad, atención primaria). En el caso de que la paciente tenga más de 38 años o signos de baja reserva ovárica como un bajo recuento de folículos antrales, elevación de FSH o disminución de AMH se debe individualizar cada caso²². La Sociedad Europea (ESHRE) también aconseja realizar ejercicio y dieta cuando existe obesidad, previo a la inducción de la ovulación (1,23).

Sin embargo, a pesar de aconsejar la pérdida de peso antes de la gestación por su asociación con malos antecedentes reproductivos, obstétricos y perinatales, esto no quiere decir que la pérdida de peso en cortos periodos de tiempo mejore automáticamente los resultados. Además, en mujeres con restricción calórica extrema, (dietas de menos de 800 kcal/día) se producen altas tasas de abandonos, además de un efecto deletéreo en los ovocitos y se puede asociar con bajo peso al nacer (24). Por el contrario, el estudio de Muutsaerts y cols. controló a una población aleatorizada con IMC superior o igual a 29 kg/m², en 289 mujeres les sometió a un cambio en el estilo de vida durante los 6 meses previos al tratamiento de esterilidad, y a otras 285 a un tratamiento de esterilidad directamente. En las mujeres obesas que fueron sometidas a un cambio en el estilo de vida, no se encontró mayores tasas de un parto vaginal de un único hijo sano a término a los 24 meses después de la aleatorización, pero la

frecuencia de las concepciones fue significativamente mayor y el número de tratamientos de infertilidad fue significativamente menor en el grupo de intervención frente al grupo control. Sólo el 38% de los participantes logró una pérdida de peso entre el 5 y el 10% (25).

En nuestro medio, sólo las mujeres con IMC < 30 entran directamente al programa para tratamiento de reproducción asistida. Al resto se les recomienda perder peso y se les aconsejan hábitos saludables, además de asesorarles y dirigir a los profesionales adecuados en cada momento. Sólo a las mujeres que ya han sido intervenidas de una cirugía bariátrica, y algún caso que debe ser tratado de forma individualizada, por edad o patología concomitante, se le admite un IMC superior a 30. Por ello, nuestra muestra tiene poca variabilidad, y sería más adecuado para establecer comparaciones tener más mujeres con IMC superior a 30.

BIBLIOGRAFÍA

1. Norman RJ, Noakes M, Wu R, et al. Improving reproductive performance in overweight/obese women with effective weight management. *Hum Reprod Update* 2004; 10 (3): 267-80.
2. Encuesta Europea de Salud (EES) 2009 y 2014 Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2011-2012. Instituto Nacional de Estadística (INE). Consultado 28 junio 2017. <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t00/ICV/dim3/10/&file=33101.px>
3. Koning AM, Kuchenbecker WK, Groen H, et al. Economic consequences of overweight and obesity in infertility: a framework for evaluating the costs and outcomes of fertility care. *Hum Reprod Update* 2010; 16(3): 246-54.
4. Balen AH, Anderson RA; Policy & Practice Committee of the BFS. Impact of obesity on female reproductive health: British Fertility Society, Policy and Practice Guidelines. *Hum Fertil (Camb)* 2007; 1n0(4):195-206.
5. Yilmaz N, Kilic S, Kanat-Pektas M, et al. The relationship between obesity and fecundity. *Womens Health* 2009;18 (5): 633-36.
6. Metwally M, Ong KJ, Ledger WL, Li TC et al. Does high body mass index increase the risk of miscarriage after spontaneous and assisted conception? A meta-analysis of the evidence. *Fertil Steril* 2008; 90 (3): 714-26.
7. Tamer Erel C, Senturk L.M. The impact of body mass index on assisted reproduction. *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* 2009; 21 (3): 228-35.
8. Metwally M, Cutting R, Tipton A, et al. Effect of increased body mass index on oocyte and embryo quality in IVF patients. *Reprod Biomed Online.* 2007; 15 (5): 532-8.
9. Rittenberg V, Seshadri S, Sunkara SK, et al. Effect of body mass index on IVF treatment outcome: an updated systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online.* 2011; 23 (4): 421-39.
10. Shah DK, Missmer SA, Berry KF, et al. Effect of obesity on oocyte and embryo quality in women undergoing in-vitro fertilization. *Obstet Gynecol.* 2011; 118 (1): 63-70.
11. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ* 2017; Feb 8; 356: j1-16.
12. Valckx SD, Arias-Alvarez M, De Pauw I, et al. Fatty acid composition of the follicular fluid of normal weight, overweight and obese women undergoing assisted reproductive treatment: a descriptive cross-sectional study. *Reprod Biol Endocrinol* 2014; 5:12-13.
13. Bausenwein J, Serke H, Eberle K, et al. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein and of catalase activity in follicular fluid of obese women. *Mol Hum Reprod* 2010; 16 (2):117-24.
14. Bellver J, Pellicer A, García-Velasco JA, et al. Obesity reduces uterine receptivity: clinical experience from 9,587 first cycles of ovum donation with normal weight donors. *Fertil Steril* 2013; 100 (4): 1050-8.
15. Qiao J et al. Extra and intraovarian factors in PCO: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update* 2011; 17(1): 17-33.
16. Dumesic DA et al. PCO and oocyte developmental competence. *Obstet Gynecol Surv.* 2008; 63 (1): 39-48.
17. Kaye L, Sueldo C, Engmann L, et al. Survey assessing obesity policies for assisted reproductive technology (ART) in the United States. *Fertil Steril* 2016; 105 (3): 703-6.
18. Johnson J. Obesity and infertility: the importance of ART policies and practice standards. *Fertil Steril* 2016; 105 (3): 602.
19. Centre for Maternal and Child Enquiries; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Management of women with obesity in pregnancy. CMACE/RCOG Joint Guideline. CMACE; RCOG, 2010.
20. Baker P, Balen A, Poston L, Sattar N. Obesity and Reproductive Health. Consensus views arising from the 53rd study group: obesity and

- reproductive Health RCOG 2007.
21. Farquhar CM et Willet WR. Prioritising for fertility treatment-should a high BMI exclude treatment?. *BJOG* 2006; 113 (10): 1107-9.
 22. Grupo de interés de centros públicos de la Sociedad Española de Fertilidad. *Obesidad, síndrome metabólico, infertilidad en la mujer. Guía de recomendaciones en el síndrome metabólico y obesidad en la paciente infértil en el Sistema Nacional de Salud* 2017.
 23. ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update*. 2006; 12(3): 193–207.
 24. Legro RS. Effects of obesity treatment on female reproduction: results do not match expectations. *Fertil Steril* 2017;107 (4):860–7.
 25. Muutsaerts M, van Oers AM, Groen H, Burggraaff J, Kuchenbecker W, Perquin D, Kokks C, et al. Randomized trial of a lifestyle program in obese infertile women. *N Engl J Med* 2016; 374 (20): 1942-1953

Artículo Original

Influencia de los marcadores inflamatorios y otros factores en la periodontitis durante el embarazo en una población controlada

Influence of inflammatory mediators and other factors in periodontitis and pregnancy

Gil. L, Llambés. F, Mínguez. I, Gil. F, Diago. J.V

Departamento de Odontología, Universidad CEU Cardenal Herrera
Calle del Pozo S/N
46115 Alfara del Patriarca - Valencia

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la enfermedad periodontal, las repercusiones de la periodontitis y los marcadores inflamatorios en la gestación. **Diseño:** Estudio observacional en un centro privado de 117 embarazadas evaluadas en el tercer trimestre. Se analizaron: factores sociales, locales y sistémicos de la enfermedad periodontal, las semanas de gestación y el peso del niño al nacer. **Resultados:** El índice de placa (IP), la frecuencia de cepillado y el bajo nivel cultural mostraron correlación significativa ($p < .01$) con la gravedad de la periodontitis. Los niveles de progesterona se relacionaron con el sangrado al sondaje (IS) ($p < .05$) y los niveles de proteína C reactiva (PCR) con todos los parámetros periodontales, menos el IP ($p < .01$). Los parámetros periodontales, PCR, hematocrito y ferritina no se asociaron con el parto prematuro y peso al nacer. **Conclusión:** La placa bacteriana, la progesterona y la PCR están asociadas a la gravedad de la inflamación periodontal, pero no afectó la gestación.

Palabras clave: Enfermedad periodontal, periodontitis, embarazo, marcadores antiinflamatorios, parto prematuro.

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the periodontal disease, the impact of periodontitis and the inflammatory markers in during pregnancy. **Design:** An observational study conducted in a private centre evaluated 117 pregnant women during the third trimester of pregnancy. Social, local and systemic factors of periodontal disease were analysed as well as the number of weeks of gestation and the birth weight of the child. **Results:** The plaque index (PI), frequency of brushing and low cultural level showed significant correlation ($p < .01$) with the severity of periodontitis. Progesterone levels were associated with bleeding on probing (IS) ($p < .05$) and the levels of C-reactive protein (CRP) with all periodontal parameters, except for the IP ($p < .01$). Periodontal parameters, PCR, haematocrit and ferritin were not associated with preterm delivery and birth weight. **Conclusion:** This study showed that progesterone and CRP are associated with the severity of periodontal inflammation, but this inflammation may not affect the overall pregnancy.

Key words: Periodontal disease, periodontitis, pregnancy, anti-inflammatory agents, preterm delivery.

INTRODUCCIÓN

Según la Sociedad Española de Periodontología, 1 de cada 4 mujeres embarazadas puede tener un riesgo elevado

CORRESPONDENCIA:

Lucia Gil

Gran Vía Marqués del Turia nº 40 1º-1º.
46005 Valencia España
luciagilraga@yahoo.es

de parto prematuro debido a problemas periodontales (1). Los estudios realizados hasta ahora solamente muestran una asociación entre las dos condiciones y eso no implica una relación causal (2).

La prematuridad se ha convertido en un verdadero problema de salud pública. La Organización Mundial de la Salud considera que hay cerca de 14.000.000 de pretérminos al año en el mundo(3). La tasa de parto pretérmino actualmente oscila entre el 8 y el 10% de todas las gestaciones. A pesar de la mejoría de las condiciones socio-sanitarias y de los avances científicos y tecnológicos, no se ha conseguido disminuir de manera significativa el porcentaje de partos pretérmino, y en algunos países la tasa continúa ascendiendo debido principalmente a la utilización de técnicas de reproducción asistida, y al incremento de las intervenciones obstétricas(3).

La importancia clínica de la prematuridad radica en su influencia sobre la morbi-mortalidad perinatal e infantil. En este grupo de nacidos se concentra el 69% de la mortalidad perinatal. La prematuridad es la primera causa de muerte infantil tras el primer mes de vida (4).

Aunque en las últimas décadas la supervivencia de los prematuros ha aumentado espectacularmente, un 20% de los niños sufren secuelas importantes tales como parálisis cerebral, leucomalacia periventricular (precursor histológico de la parálisis cerebral), displasia broncopulmonar, distrés respiratorio, retinopatía de la prematuridad, déficit visual grave o pérdida de la audición (5).

La prematuridad puede estar motivada por múltiples factores que excepcionalmente actúan de forma aislada; habitualmente hay una confluencia de hipotéticas causas que por sí solas no justificarían la prematuridad, pero que al actuar conjuntamente podrían inducir al nacimiento de un prematuro (6).

Estudios de actualidad (7) consideran la enfermedad periodontal durante el embarazo un factor de riesgo que puede actuar de manera sinérgica con otros factores maternos y producir complicaciones en el embarazo tales como el parto prematuro y el bajo peso al nacer.

Se ha comprobado que los mediadores inflamatorios producidos en la periodontitis también juegan un papel importante en el inicio del parto (8).

Parece ser que las citoquinas y otros mediadores inflamatorios generados en la respuesta inmune frente a la infección periodontal se diseminan por vía sanguínea hasta alcanzar la cavidad uterina, donde provocarían la síntesis de prostaglandinas. La prostaglandina E2 provoca estrés oxidativo, contracción del músculo liso y oxidación de las lipoproteínas de baja densidad, mientras que la IL-1b, el factor de necrosis tumoral alfa y la IL-6 son capaces de estimular la adhesión endotelial,

hiperlipidemia, liberación hepática de reactivos de fase aguda y catabolismo del tejido conectivo entre otros efectos. Muchos de estos fenómenos están implicados en el parto prematuro (9).

Por otro lado, la infección periodontal podría generar una bacteriemia transitoria o bien el paso de toxinas bacterianas como lipopolisacáridos al torrente circulatorio. La interacción de estas bacterias o sus productos con los tejidos placentarios estimularía la síntesis de prostaglandinas y las contracturas de la musculatura uterina (10).

En cambio hay autores que no consideran la enfermedad periodontal un factor de riesgo en el parto prematuro (11).

El objetivo de este trabajo es analizar los factores que afectan a la enfermedad periodontal de la embarazada, así como la influencia de la periodontitis sobre las semanas de gestación y el peso del recién nacido. Se ha intentado profundizar en la relación entre enfermedad periodontal y embarazo, así como en el papel que juegan los mediadores inflamatorios en dicha relación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Población de estudio

Estudio observacional sobre una muestra de 117 embarazadas de bajo riesgo obstétrico, atendidas en un centro clínico privado con controles regulares de su gestación. Todas ellas firmaron previamente un consentimiento informado, donde se detallaba los objetivos de estudio y la finalidad científica de los mismos. Se realizó una base de datos donde todos los registros fueron incluidos según la Ley Orgánica de protección de datos. La viabilidad del proyecto de investigación fue aprobada por la Comisión de Investigación y Ética de la Universidad CEU Cardenal Herrera de Valencia (España).

Criterios de Inclusión y exclusión

Se incluyeron en el estudio mujeres con edades comprendidas entre los 18 y 42 años de un centro clínico ginecológico privado que se encontraban entre la semana 32 y 35 de gestación. No presentaban complicaciones graves durante el embarazo y no habían recibido tratamiento periodontal alguno durante el periodo gestacional. Todas ellas tenían más de 15 dientes naturales en boca, excluyendo los cordales que no se midieron. También se excluyeron aquellas embarazadas que padecieran alguna infección dental o periodontal que precisara tratamiento odontológico urgente durante el tercer trimestre del embarazo.

No se realizó el análisis de mediadores inflamatorios en las gestantes con enfermedades sistémicas crónicas como

diabetes, hipertiroidismo, hipotiroidismo y problemas cardiovasculares, y en embarazadas que padecieron algún proceso infeccioso agudo no periodontal que pudieran alterar los niveles del marcador inflamatorio (16,17).

Pruebas de laboratorio y examen periodontal.

Se obtuvo una muestra de sangre en ayunas para detectar los niveles sanguíneos de Progesterona, PCR, Hematocrito y Ferritina.

Para la detección de la Progesterona se empleó el autoanalizador IMMULITE 2000 de SIEMENS® mediante la técnica de inmunoensayo enzimático quimioluminiscente competitivo en fase sólida y a un intervalo de calibración de 0,08- 80 mg/l.

Los niveles basales de CRP fueron determinados empleando la técnica de turbidimetría en un autoanalizador AU 5400 de IZASA® con un intervalo de detección entre 0,2-40 mg/l, según instrucciones del propio fabricante.

Para determinar los niveles de Hematocrito se empleó el autoanalizador modelo SYMES XT-1800I y la técnica SLS-hemoglobina, con un intervalo de calibración es de 36 - 44% de ROCHE-DIAGNOSTICS®.

La determinación de la ferritina se realizó con la prueba inmunoturbidimétrica potenciada con partículas a 570/800 nm. Para ello se empleó, el autoanalizador COBACS C501 de Sistemas ROCHE/HITACHI®, con un intervalo de calibración de 18 - 160 ng/ml.

Un único examinador con la sonda milimetrada de North Carolina realizó las distintas mediciones periodontales para obtener el índice de placa "IP", índice de sangrado "IS", profundidad de bolsa "PB" and nivel de inserción clínico "NIC" de todos los dientes presentes a excepción de los cordales. La placa dental fue medida siguiendo el índice de O'Leary en cuatro áreas por diente (mesiobucal, mediobucal, distobucal y mediodi|lingual) (12), y el resto de parámetros periodontales se registraron en seis zonas por diente (mesiobucal, mediobucal, distobucal, mesiolingual, mediolingual, and distolingual). La PB se define como la distancia desde el margen de la encía al fondo de la bolsa periodontal. El NIC es la distancia desde la línea amelo-cementaria al fondo de la bolsa e indica la cantidad de tejido de soporte del diente que se ha perdido por la enfermedad periodontal (figura I). Tras sondar, se valoraba el porcentaje de zonas que sangraban y con estos datos se confeccionaba el IS.

Diseño del estudio.

Este estudio observacional se realizó entre la semana 32 y 35 del embarazo en el entorno de la medicina privada. Constaba de una recogida de datos como la filiación, hábitos orales como el tabaco, nivel cultural, patología médica y obstétrica. También se midieron los índices periodontales (IP, IS, PB y NIC), junto con un registro de

los niveles basales de Progesterona, PCR, Hematocrito y Ferritina.

No se realizaron tratamientos dentales o periodontales durante los periodos observacionales a no ser que se detectara una infección dental o periodontal que requiriera tratamiento urgente.

Tras el parto se registraron el número de semanas de gestación y el peso fetal al nacer.

Análisis estadísticos

El programa estadístico SPSS fue empleado para los análisis. Se realizaron descriptivos, donde se calcularon las medias y sus desviaciones estándar, e inferenciales, variable a variable y de relación entre variables.

Para correlacionar las variables cuantitativas se empleó el coeficiente de correlación de Pearson o Spearman con una significatividad $p < .05$ y $p < .01$.

Se empleó la prueba t de Student para correlacionar la variable tabaco, ya que es una variable dicotómica (dos grupos).

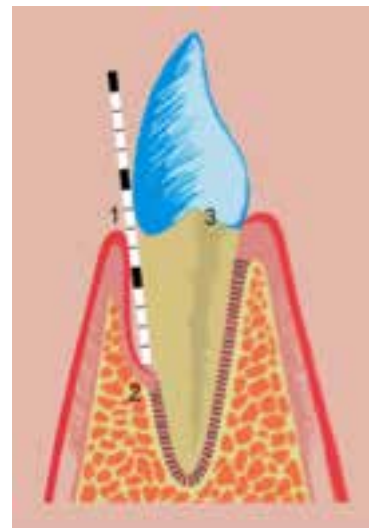


Figura 1: Esquema de sondaje periodontal.
* 1 Margen gingival; 2 Fondo de bolsa; 3 Línea amelo-cementaria.

RESULTADOS

El nivel sociocultural, se evaluó según el tipo de estudios de las participantes. Un 53,7% de las gestantes tenía estudios universitarios, un 39,7% secundarios, y un 5% del total había cursado estudios primarios.

La frecuencia media de cepillado fue de $2,20 \pm 0,89$ veces al día y el índice de placa medio era de $25,58 \pm 24,31\%$.

La enfermedad periodontal de la muestra fue moderada-severa en 22 pacientes (18,8% del total) que tenían 5 o más zonas con una PB \geq 5mm y un NIC \geq 3mm. El sangrado de las encías tras el sondaje fue frecuente, pues un 50% de las embarazadas tenían un IS \geq 20%.

El examen periodontal mostró un IS medio de 21,07% \pm 15,54 %, una PB media de 2,62 \pm 0,61 mm. El NIC medio de la muestra fue 1,20 \pm 0,28mm. Los análisis descriptivos mostraron un 81,12% de bolsas de 1-3 mm, un 16,06 % de bolsas entre 4-5 mm y un 2,60% de bolsas \geq 6mm. La figura II muestra un ejemplo de gingivitis gravídica del embarazo.



Figura 2: Gingivitis gravídica

La progesterona media en el tercer trimestre del embarazo fue 90,85 \pm 42,37 ng/ml (valor normal >55-200ng/ml) y el nivel medio de PCR fue 4,21 \pm 3,3 mg/l con un mínimo de 0,12 mg/l y un máximo de 24,450 mg/l (valor normal durante el embarazo <4 mg/l).

Los resultados mostraron que los factores locales y aspectos sociales analizados presentaban una correlación estadísticamente significativa con una $p < .01$ con la enfermedad periodontal durante el embarazo. Como observamos en la tabla I, IP se correlacionó de forma positiva con IS ($r = .483$), con PB ($r = .575$) y NIC ($r = .570$). La frecuencia en el cepillado también se relacionó de manera significativa y negativa con IS ($r = -.274$), PB ($r = -.303$) y NIC ($r = -.267$). Y el nivel cultural también se correlacionó negativamente con IS ($r = -.326$), con PB ($r = -.301$) y NIC ($r = -.200$).

La tabla II muestra la relación de la progesterona sobre la enfermedad periodontal de la embarazada, en ella observamos que los niveles de progesterona se correlacionaron positivamente con IS ($p < .05$ y $r = .188$), pero no con el resto de índices periodontales (PB, NIC). El nivel de PCR en el parto sobre un tamaño muestral de 96 embarazadas, se correlacionó significativamente con todos los parámetros periodontales ($p < .01$). Valores altos de PCR se asociaron a un mayor IS ($r = .266$), una mayor PB ($r = .406$) y un mayor NIC ($r = .337$).

Tabla I. Influencia de factores locales y aspectos sociales en la periodontitis de la embarazada.

N = 117	Índice de placa	Frecuencia de cepillado	Nivel cultural
ÍNDICE DE SANGRADO	$r = .483$ **	$r = -.274$ **	$r = -.326$ **
PROFUNDIDAD DE BOLSA	$r = .575$ **	$r = -.303$ **	$r = -.301$ **
NIVEL DE INSERCIÓN CLÍNICO	$r = .570$ **	$r = -.267$ **	$r = -.200$ **

Significatividad estadística: * $p < .05$, ** $p < .01$, NS : no significativo.

Tabla II. Influencia de los niveles de progesterona y PCR en la periodontitis de la embarazada.

	PROGESTERONA (n=117)	PCR (n=96)
ÍNDICE DE SANGRADO	$r = .188$ *	$r = .266$ **
PROFUNDIDAD DE BOLSA	$r = .076$ NS	$r = .406$ **
NIVEL DE INSERCIÓN CLÍNICO	$r = -.003$ NS	$r = .337$ **

Significatividad estadística: * $p < .05$, ** $p < .01$, NS : no significativo.

Tabla III. Influencia del tabaco y del nivel sociocultural en el número de semanas de gestación y peso fetal al nacer.

N = 117	NIVEL CULTURAL	TABAQUISMO
Nº DE SEMANAS DE GESTACIÓN	$r = .200$ *	$t(15) = 2,096$ * $p = 0,054$
PESO FETAL AL NACER	$r = .165$ NS	$t(117) = 2,56$ ** $p = 0,012$

Significatividad estadística: * $p < .05$, ** $p < .01$, NS: no significativo.

El nivel cultural de la gestante mantuvo una correlación significativa y positiva con el número de semanas de gestación ($r = .200$, $p < .05$), mientras que no se relacionó con el peso fetal al nacer ($p > .05$). La prueba t mostró una diferencia significativa en las semanas de gestación de las que consumían tabaco ($p = 0.054$). Las 15 pacientes fumadoras tuvieron un menor número de semanas de gestación (38,29) que las que no fumaron durante el embarazo (39,18 semanas de gestación). El tabaquismo también se asoció con un menor peso al nacer ($p = 0.012$). El peso fetal medio, fue mayor (3306,50gr) en las 102 embarazadas que no fumaron y en el caso de las fumadoras ($n = 15$), el peso fetal medio fue de 3003,3 gr. Estos resultados pueden observarse en la tabla III.

Los parámetros periodontales (IS, PB y NIC), los niveles basales de PCR, el hematocrito y la ferritina en el tercer trimestre del embarazo, no mostraron una correlación estadísticamente significativa ($p > .05$) ni con el número de semanas de gestación ni con el peso fetal al nacer.

El estado periodontal de las únicas 2 embarazadas con partos prematuros no presentaba ninguna similitud. Ambas dieron a luz en la semana 36 de la gestación, pero curiosamente la inflamación periodontal que presentaban era diferente. Una de ellas, con un IP del 91%, IS del 78% y una PB de 3,80mm presentaba mucha inflamación periodontal, mientras que la otra gestante prematura presentaba un periodonto sano, con un IP de 5,6%, el IS de 3% y PB de 1,99%.

DISCUSION

La enfermedad periodontal durante el embarazo es la patología bucal más común con una prevalencia del 60 al 75% (13) con patologías propias como el granuloma piógeno y la gingivitis gravídica (14).

La elección de la muestra fue realizada entre la semana 32 y 35 del embarazo ya que la literatura corrobora que durante el tercer trimestre de gestación se produce el mayor pico de inflamación periodontal (14). Løe y Silness (15) mostraron que los primeros signos clínicos de gingivitis aparecen en el segundo mes de embarazo y continúan aumentando hasta el octavo mes alcanzando aquí sus niveles más altos.

Nuestro estudio mostró que hay factores como el IP y la frecuencia de cepillado durante el embarazo que aumentan la gravedad de la periodontitis. Autores como Boyarova (16) coinciden con estos resultados, pues observaron que la prevalencia de la gingivitis gravídica oscila entre el 36-100% de las embarazadas con gingivitis previa. Sin embargo, la incidencia de gingivitis era de tan sólo 0,03% en aquellas mujeres libres de placa al inicio del embarazo y que mantienen buenos hábitos de higiene bucal durante el mismo (17). Por lo tanto, se pone de manifiesto la importancia de un adecuado control periodontal en las mujeres embarazadas o en aquellas que tengan previsto quedarse embarazadas.

Los resultados de este trabajo también mostraron una correlación significativa del nivel cultural de la muestra con la gravedad de la enfermedad periodontal a pesar del pequeño tamaño muestral de embarazadas con estudios primarios (un 5%), coincidiendo con la literatura (18). Probablemente esto sea debido al peor control de placa realizado por las embarazadas con un nivel cultural más bajo.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) considera (18) el tabaquismo como factor

de riesgo en el parto prematuro y el bajo peso fetal al nacer, al igual que otros trabajos presentes en la literatura (19). Las conclusiones de nuestro estudio fueron llamativas, ya que se observó un menor número de semanas de gestación y un menor peso al nacer en las embarazadas que fumaban, a pesar de su reducido tamaño muestral (únicamente 15 pacientes fumaban y menos de 10 cigarrillos al día). Otro de los factores de riesgo demográficos considerados por la SEGO como influenciados en el parto prematuro es el nivel cultural económico (18). En el estudio diferenciamos entre estudios primarios, secundarios y universitarios. Los resultados mostraron una correlación significativa y positiva entre el tipo de estudios y el número de semanas de gestación.

Ziskin y colaboradores (20), en 1933, fueron los primeros en relacionar los niveles de progesterona en el embarazo con cambios en el tejido gingival. Los efectos hormonales a nivel periodontal son variados, y se clasifican en cambios vasculares, microbiológicos e inmunológicos. Estas alteraciones dan lugar a la aparición de bolsas periodontales, edema, sangrado gingival, aumento de bacterias periodontopatógenas y alteraciones inmunológicas periodontales (21).

El nivel de progesterona de las embarazadas estudiadas en el tercer trimestre, mostró una correlación significativa con el índice de sangrado al sondaje. Sorprende esta relación entre la progesterona y el sangrado periodontal a pesar de lo elevada que está la progesterona en todas las embarazadas de la muestra. Este resultado refuerza la hipótesis de que la progesterona es la principal responsable del aumento de inflamación periodontal durante el embarazo (22,23). Sin embargo los niveles de progesterona no se correlacionaron con la PB y NIC, quizás porque estos parámetros no miden la inflamación periodontal de manera tan específica como el IS.

A nivel sistémico, observamos que los niveles basales de PCR se correlacionaron positivamente con todos los índices periodontales, es decir, que a mayor enfermedad periodontal vamos a encontrar valores más altos de PCR en sangre. Estos resultados coinciden con la opinión de algunos autores (24), pero no podemos precisar si la periodontitis es la responsable del aumento de PCR o si estamos ante pacientes inmunológicamente más hiperreactivos, que ante el aumento de progesterona producido en el embarazo responderían de forma exagerada produciendo una mayor cantidad de PCR y una mayor inflamación periodontal (figura 3). Si este fuera el caso, dichas embarazadas deberían tener un control más exhaustivo periodontal y ginecológico, ya que tendrían una mayor probabilidad de tener complicaciones periodontales o del embarazo.

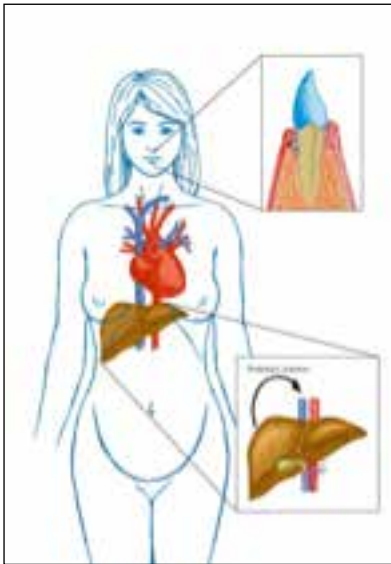


Figura 3: Esquema periodontal y liberación de PCR.

Sharma y cols (25) comprobaron que tras realizar terapia periodontal durante el embarazo, los niveles de PCR sí disminuían, contrariamente Michalowich(26) demostró que el tratamiento periodontal realizado en 898 mujeres no redujo dichos marcadores de inflamación sistémica en suero. Miller (27) comprobó que los niveles de PCR eran mayores en mujeres embarazadas sanas que en no embarazadas, y concluyeron que el embarazo con su marcado aumento de progesterona podría alterar el sistema inmune lo que provocaría un incremento en los niveles del marcador inflamatorio. Más estudios serían necesarios al respecto para aclarar estas cuestiones.

Sin embargo, la enfermedad periodontal de las embarazadas incluidas en este estudio no se correlacionó significativamente con el número de semanas de gestación y con el peso fetal al nacer. Analizando la bibliografía observamos diversidad de opiniones y resultados a este respecto, con falta de evidencia científica y con heterogeneidad en la metodología (28,29). Muy pocas trabajos estudian el impacto del tratamiento periodontal durante el embarazo sobre el parto prematuro. Offenbacher (30) realizó un estudio sobre 1806 embarazadas en las que el grupo que recibió tratamiento periodontal no reflejó diferencias significativas en el parto prematuro respecto al grupo que no fue tratado.

Por tanto nuestros resultados están en sintonía con parte de la literatura que no encuentra relación entre la enfermedad periodontal y el parto prematuro (31). Pero no podemos olvidar que nuestra muestra de bajo riesgo obstétrico estaba muy controlada con continuas monitorizaciones en un centro clínico privado.

Únicamente se produjeron 2 partos prematuros y 1 bajo peso fetal al nacer, por lo que encontrar correlaciones con este escenario es complicado. Quizás en otras muestras de embarazadas menos controladas, el efecto aditivo de la periodontitis junto a otros factores podría ser más determinante en la disminución de las semanas de gestación y el peso del niño al nacer.

La SEGO (18) considera la anemia como un factor de riesgo médico obstétrico en el parto prematuro y el bajo peso fetal al nacer. La muestra estudiada tenía unos niveles medios de hematocrito de $34,35 \pm 3,54\%$ y de ferritina de $19,24 \pm 14,44$ ng/ml. No se detectó ninguna anemia severa en la muestra ya que se suministraban suplementos de hierro cuando era necesario. Por tanto, es difícil relacionar estos 2 parámetros con las semanas de gestación y con el peso del niño al nacer. Tampoco se encontró en este estudio correlación alguna de los niveles basales de PCR con las semanas de gestación y con el peso al nacer. Sin embargo hay que recordar que algunas embarazadas presentan una respuesta inflamatoria más exagerada frente al embarazo asociada a una mayor inflamación periodontal. En estas pacientes los controles obstétricos y periodontales deberían ser más exhaustivos.

A pesar del número de casos limitado de nuestra muestra, podemos concluir que la placa bacteriana, la progesterona y la PCR están muy asociadas a la inflamación periodontal. Sin embargo el efecto de la periodontitis y los niveles de PCR sobre el feto parece ser más limitado en las embarazadas de bajo riesgo que tienen un buen control de la gestación. El nivel cultural y el tabaco sí parecen estar más relacionados con las semanas de gestación y el peso del niño al nacer.

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez R, Moreno D, Loyola J, Sánchez A, Miguel J, Olvera A, et al. Association between periodontitis, periodontopathogens and preterm birth: is it real?. Arch Gynecol Obstet. 2015 ;17.
2. Jeffcoat D, Geurs N, Reddy M, Cliver S, Hauth J. Periodontal infection and preterm birth: Results of a prospective study. J Am Dent Assoc. 2001;132:875-80.
3. Onyiriuka AN. Incidence of delivery of low birthweight infants in twin gestations. Niger J Clin Pract. 2010 ;13:365-70.
4. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993-2012. JAMA. 2015 ;314:1039-51.
5. Creasy R. Preterm birth: Where are we? Am J Obs Gynecol. 1993;168:1223-30.

6. Okun N, Sierra S. Pregnancy outcomes after assisted human reproduction. *J Obs Gynaecol Can.*2014; 36:64–83.
7. Parihar AS, Katoch V, Rajguru SA, Rajpoot N, Singh P, Wakhle S. Periodontal Disease: A Possible Risk-Factor for Adverse Pregnancy Outcome. *J Int Oral Health.* 2015 Jul;7:137-42.
8. Jarjoura K, Devine P, Perez- Delboy A, Herrera-Abreu M, Dalton M, Papapanou P. Markers of Periodontal infection and preterm Birth. *Am J Obs Gynecol.* 2005;192:513–9.
9. Jeffcoat D, Geurs N, Reddy M, Cliver S , Hauth J. Periodontal infection and preterm birth: Results of a prospective study. *J Am Dent Assoc.* 2001 Jul;132:875–80.
10. Gibbs R. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes an overview. *Ann Periodontol.* 2001;6: 153–63.
11. Madianos P, Bobetsis Y, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Periodontol.* 2013;84:170–80.
12. Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves D. IL-1 and TNF antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. *J Immunol.* 1998;160:403–9.
13. Kornman K, Loesche W . The subgingival microbial flora during pregnancy. *J Period Res.* 1980;15:111-122.
14. Ojanotko-Harri A, Harri M, Hurttia H, Sewón L. Altered tissue metabolism of progesterone in pregnancy gingivitis and granuloma. *J Clin Periodontol.* 1991;18:262–6.
15. Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy: prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:533–51.
16. Boyarova T, Dryankova M, Bobeva A, Genadiev G. Pregnancy and gingival hiperplasia. *Folia Med.* 2001;43:53–6.
17. Mercer B, Goldenberg R, Das A, Moawad A, Iams J, Meis P , et al. The preterm prediction study: a clinical risk assesment system. *Am J Obs Gynecol.* 1996;174:1885–95.
18. Leung L, Davies G. Smoking Cessation Strategies in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2015 Sep;37:791-7.
19. Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371:75–84.
20. Ziskin D, Blackberg S, Stout A. The gingiva during pregnancy. An experimental study and histopathological interpretation. *Surg Gynecol Obs.* 1933;57:719–25.
21. La Calzada M, Gil J, Giménez J, López J. Estado periodontal y de la mucosa oral en un grupo de embarazadas: Estudio clínico. *Av Periodon Implant.* 2011;23:123–128.
22. Mealy B, Moritz A. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol* 2000. 2003;32:59–81.
23. Hugoson A. Gingival inflammation and female sex hormones. A clinica investigation of pregnant women and experimental studies in dogs. *J Periodont Res.* 1970;5:1–18.
24. Pepys M, Gideon M. C- reactive protein:A critical update. *J Clin Invest.* 2003;111: 1805–12.
25. Sharma A, Ramesh A, Thomas B. Evaluation of plasma C-reactive protein levels in pregnant women with and without peridontal disease: A comparative study. *J Indian Soc Perodon.* 2009;13:145–9.
26. Michalowicz B, Novak M, Hodges J, Diangelis A, Buchanan W, Papapanou P, et al. Serum inflammatory mediators in pregnancy: changes after periodontal treatment and association with pregnancy outcomes. *J Periodontol.*2009; 80:1731–41.
27. Miller E. Changes in serum immunity during pregnancy. *Am J Hum Biol.* 2009;21:401–3.
28. Scannapieco F. Systemic effects of periodontal disease. *Dent Clin North Am.* 2005;49:533–50.
29. Jeffcoat R, Reddy M, Geurs N, Proskin H, Jeffcoat M. Periodontal disease progression. *J Periodontol.* 2000; 71:1583-90.
30. Offenbacher S, Beck J, Jared H, Mauriello S, Mendoza L, Couper D, et al. Effets of periodonthal therapy on rate of preterm delivery a randomized controlled trial. *Obs Gynecol.*2009; 114:551–9.
31. Vettore MV, Lamarca Gde A, Leão AT, Thomaz FB, Sheiham A , et al. Periodontal infection and adverse pregnancy outcomes: a sistematyc review of epidemiological studies. *Cad Saude Publi.* 2006;22:2041–53.

Revisión de Conjunto

Terapia con metformina en el enfoque de la infertilidad en mujeres con síndrome del ovario poliquístico

Metformin Therapy for the Management of Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome

ADAPTADO DE

Please cite this paper as: Morley LC, Tang TMH, Balen AH on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Metformin Therapy for the Management of Infertility in Women with Polycystic Ovary Syndrome. Scientific Impact Paper No. 13. BJOG 2017; DOI: 10.1111/1471-0528.14764.

1. ANTECEDENTES

Muchas mujeres que tienen ovarios poliquísticos no tienen Síndrome de ovario poliquístico. (SOP). Este es un trastorno endocrino común que afecta al 4-12% de las mujeres. (1,2)

Los criterios de diagnóstico de SOP (en inglés PCOS) (2) son ampliamente aceptados, y dos de las siguientes condiciones son necesarias:

1. Oligo-ovulación y/o anovulación (irregularidad menstrual y/o infertilidad anovulatoria), es decir, alteraciones menstruales.
2. Evidencias clínicas y/o bioquímicas de hiperandrogenismo (hirsutismo, acné, alopecia).
3. Ovarios poliquísticos en ecografía.

La Organización Mundial de la salud define

1. El peso normal para adultos como un índice de masa corporal (IMC) de 18,5 – 20,43 kg/m²,
2. Sobrepeso con un IMC de 25 kg/m² o más,
3. Obeso con un IMC de 30 kg/m² o más.

La definición consensuada de SOP (2) reconoce la obesidad como una asociación y no es un criterio de diagnóstico, ya que sólo el 40-50% de las mujeres con SOP tienen sobrepeso. Otras causas de trastorno menstrual y de hiperandrogenismo se deben excluir por investigaciones endocrinas apropiadas.

El hiperandrogenismo ovárico es inducido sobre todo por la hormona luteinizante en mujeres de peso normal, mientras que en el sobrepeso, la insulina puede aumentar los efectos de la hormona luteinizante amplificando la secreción de andrógenos por los ovarios.

La insulina también suprime la secreción de SHBG

(globulina fijadora de hormona sexual) por el hígado, lo que lleva a aumentar los niveles de testosterona circulante libre.

Las mujeres con SOP con sobrepeso son más resistentes a la insulina que las mujeres con peso que no tienen el síndrome. Resistencia a la insulina (IR) se ve en aproximadamente 10-15% de delgadas y 20-40% de las mujeres obesas con SOP, y las mujeres con SOP están en el riesgo creciente de desarrollar diabetes del tipo II. (4,5) Cuanto más sobrepeso un individuo mayor es el grado de IR. El peso materno puede tener un efecto determinante en la concepción natural y asistida, influyendo en la posibilidad de quedar embarazada y la probabilidad de un embarazo saludable. (1) Los estudios han demostrado tasas más altas de nacimiento prematuro, abortos espontáneos y bajo peso al nacer en bebés nacidos de mujeres obesas versus peso normal con SOP. (6, 7)

2. RESISTENCIA A INSULINA (IR)

El IR se define como una respuesta reducida de glucosa a una cantidad determinada de insulina y usualmente resulta de fallos dentro del receptor de insulina y señalización posterior al receptor. Como resultado, los niveles de insulina circulantes aumentan. En el ovario, los altos niveles de circulación de insulina contribuyen al exceso de producción de andrógenos y a la anovulación.

El IR es una característica independiente de la obesidad; (8). No todas las mujeres con SOP tienen aumentado el IR. (4). También se ve influenciado por edad y etnicidad, (9, 10). Es por tanto difícil tener un nivel universalmente acordado de IR y por este motivo el IR no se incluye en los criterios de diagnóstico de SOP.

El IR puede ser medido por un número de pruebas costosas y complejas, En la práctica clínica es más importante comprobar para la tolerancia alterada a la glucosa (IGT) (11) pruebas de cribado simples que incluyen evaluar el IMC, la circunferencia de la cintura y medir la glucemia en ayunas. Si la glucosa en sangre en ayunas es menor que 5,2 mmol/l, el riesgo de IGT es bajo. La prueba de tolerancia a la glucosa oral a las 2 horas 75 g (OGTT) sigue siendo la investigación estándar oro, (12) y se puede realizar en las de alto riesgo (IMC superior a 30 kg/m² en mujeres caucásicas, o superior a 25 kg/m² en mujeres de ciertas poblaciones étnicas, como las de Asia meridional, que son más propensas a un mayor grado de RI con un peso corporal inferior) (2, 12)

En mujeres con glucemia en ayuno alterada (nivel de glucosa en plasma de ayuno 6.1 – 6,9 mmol/l) o IGT (glucosa en plasma 7,8 mmol/l o más, pero menos de 11,1 mmol/l después de un OGTT de 2 horas 75 g),

La OGTT debe ser realizada anualmente. (13) Se puede efectuar una evaluación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) si las mujeres no pueden completar un OGTT y vale para la detección anual.

3. TERAPIA con METFORMINA SOPQ

La metformina

1. Inhibe la producción de glucosa hepática,
2. Disminuye la síntesis lipídica
3. Aumenta la oxidación de los ácidos grasos
4. Inhibe la gluconeogénesis,

Todo ello resulta en una disminución de la insulina y la glucosa circulantes. (14) La metformina aumenta la sensibilidad a la insulina a nivel celular y también parece tener efectos directos dentro del ovario. (15). Parece lógico prever que la disminución de la insulina y los tratamientos sensibilizantes a la insulina, como la metformina, deben mejorar los síntomas y los resultados reproductivos en mujeres con SOP.

La mayor parte de los primeros estudios con Metformina en el manejo del SOP eran observacionales o tenían tamaños pequeños de muestra. (16) .

Los resultados iniciales sugieren que la metformina, en comparación con el placebo, tuvo un efecto significativo en la disminución de los niveles séricos de andrógenos, restaurando la menstruación la cíclica y fue efectiva en el logro de la ovulación, ya sea sola o combinada con citrato de clomifeno. Los 16 trials aleatorios más grandes posteriores han encontrado resultados contradictorios y por lo tanto, no han fundamentado estos primeros hallazgos positivos.

Los últimos Review de Cochrane (17) incluyeron 40 estudios, con un total de 3848 mujeres, en las cuales la dosis diaria media de metformina fue de 1500 mg y la

duración de los estudios se extienden de 4 semanas a 60 semanas. No hubo consenso sobre la dosis y la duración de la terapia con metformina.

3.1. Metformina y peso corporal

Aunque algunos estudios han sugerido que la terapia con metformina puede lograr la reducción de peso, la mayoría de los ensayos controlados aleatorios grandes no han confirmado esto.(17) Un estudio prospectivo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, trial (18) evaluó la efectos combinados de la modificación del estilo de vida y la metformina (850 mg dos veces al día) .Estudiaron 143 mujeres anovuladoras en el Reino Unido con un IMC medio de 38 kg/m². Todas tenían una evaluación por un dietista y se les dio una dieta personalizada con el objetivo de reducir su consumo diario de energía 500 kcal. Los grupos de metformina y placebo lograron bajar de peso, pero el porcentaje de pérdida de peso entre los dos grupos no fue significativo (3,98% versus 4,41%;) P = 0,554). Se observó un aumento en la regularidad del ciclo menstrual en aquellas que perdieron peso, pero otra vez no hubo diferencias significativas entre los dos brazos del estudio. Más recientemente, un análisis del subgrupo en un review) sistemático (19) también indicó que la terapia de metformina combinada con la modificación del estilo de vida alcanzó impacto limitado en mujeres obesas con PCOS. Además, la metformina por sí sola no mejora la pérdida de peso en comparación con placebo o ningún tratamiento por lo tanto, la mejora del estilo de vida y el apoyo a las mujeres con una evaluación individualizada, estableciendo metas y utilizando una combinación de dieta y ejercicio sigue siendo la primera línea aproximación. (12)

3.2. Metformina e inducción de la ovulación

Un estudio 20 aleatorizado multicéntrico finlandés (20) de alta calidad que comparó la metformina con placebo en 320 mujeres con SOP encontró tasas de nacidos vivos significativamente más altas en el grupo de metformina (41,9% versus 28,8%;) P = 0,014). Este efecto persistió al eliminar a las mujeres que se encontraban en tratamiento reproductivo asistido y a un análisis subgrupar por IMC. Sin embargo, cuando este estudio fue incluido en el metanálisis de la Cochrane review (17) con otros tres más pequeños estudios, se encontró que en comparación con placebo, el efecto de la metformina en la tasa de natalidad viva tiene ligera significación estadística (o 1,59, 95% CI 1.00 – 2.51), lo que sugiere un beneficio marginal solamente.

Un número limitado de estudios han comparado la metformina con el citrato de clomifeno. Legro et

al. Incluyeron a 626 mujeres durante seis ciclos o 30 semanas, aleatorizadas a tres brazos de tratamiento (metformina 1000 mg dos veces al día más placebo, citrato de clomifeno más placebo, o metformina más citrato de clomifeno). 21 en general, las tasas de nacidos vivos fueron 7,2% (15/208), 22,5% (47/209) y 26,8% (56/209), respectivamente. El grupo solo de metformina significativamente más bajo que los otros dos grupos. Los índices más altos de ovulación y de embarazo clínico también fueron encontrados con el citrato del clomifeno más n que con Metformina, un efecto que persistió estratificando por el IMC. Por lo tanto, se concluyó que como terapia de primera línea para el tratamiento de las mujeres que son anovuladoras e infértiles con PCOS, la metformina sola fue significativamente menos efectiva que el citrato de clomifeno solo. 17, 21 además, la metformina no mejora el metabolismo parámetros, tales como la insulina de ayuno, glucosa, testosterona y los perfiles de lípidos 17

En un estudio holandés, 22 228 mujeres con SOP fueron tratadas con citrato de clomifeno más metformina o citrato de clomifeno más placebo. No hubo diferencias significativas en las tasas de ovulación (64% versus 72%), el embarazo (40% versus 46%) o la tasa de natalidad viva (19% versus 27%). Tomado junto con los hallazgos de Legro et al., 21 esto sugiere que la combinación de metformina y citrato de clomifeno no produce ningún beneficio significativo en los resultados reproductivos. Sin embargo, un análisis de subgrupos de mujeres con un IMC superior a 35 kg/m² y de aquellos con resistencia al citrato de clomifeno sugirió un beneficio potencial del uso combinado de metformina con citrato de clomifeno. (21) Algunos otros estudios pequeños han sugerido que metformina más citrato de clomifeno puede mejorar las tasas de ovulación cuando las mujeres son resistentes a la terapia con citrato de clomifeno (or 4,89, 95% CI 2.62 – 9.13; seis estudios; n = 83), aunque no hay evidencia de una diferencia en la tasa de natalidad viva. (17)

Moll et al. 22 informaron tasas más altas de aborto espontáneo en el grupo de metformina sola, pero este hallazgo contrasta con la mayoría de los estudios que no reportan diferencias significativas en la pérdida del embarazo.(17, 21) Metformina parece ser segura en embarazo, No obstante el Consejo generalmente es discontinuar post concepción con la excepción de casos con diabetes. Los resultados de una meta-análisis (23) que comparó la metformina con el clomifeno en mujeres con un IMC inferior a 32 kg/m² no reportaron diferencias entre la metformina y el citrato de clomifeno en términos de ovulación, embarazo, parto en vivo, aborto espontáneo y tasas de embarazos múltiples.

El uso de metformina se asocia consistentemente con más efectos adversos en comparación con el citrato de clomifeno o el placebo, particularmente las náuseas, los vómitos y otros trastornos gastrointestinales.(17) Moll et al. 22 encontraron una significativamente mayor proporción de mujeres en el grupo de metformina que discontinuó el tratamiento debido a efectos adversos (16% versus 5%). El uso de preparaciones de acción prolongada puede ayudar a reducir los efectos adversos gastrointestinales. Sin embargo, el régimen óptimo para la metformina no se ha determinado; Se han utilizado dosis de entre 500 mg/día y 3000 mg/día, con los regímenes más comunes siendo 500 mg tres veces al día o 850 mg dos veces al día. Tampoco está claro si la dosis se debe ajustar para el peso corporal u otros factores.

Las mujeres con SOP que no han respondido al citrato de clomifeno pueden ser ofrecidas uno de los siguientes tratamientos de segunda línea:

- Perforación ovárica laparoscópica tratamiento
- Combinado con citrato de clomifeno y metformina, si esto no se ha dado ya como un tratamiento de primera línea, o
- gonadotropinas

3.3. Metformina y fecundación in vitro

Se ha sugerido que el cotratamiento con metformina puede mejorar la respuesta a las gonadotropinas exógenas o el resultado de la reproducción asistida. Existe una escasez de pruebas sobre el efecto de la metformina sobre la calidad de los ovocitos o embriones y el rendimiento de los óvulos. Una review Cochrane (24) incluyendo 816 mujeres a través de nueve estudios comparó metformina con placebo o ningún tratamiento, antes o durante ciclos con técnicas de reproducción asistida. Tasas clínicas de embarazo se mejoraron en el grupo de metformina (o 1,52, 95% CI 1.07 – 2.15; cinco estudios; n = 551). Sin embargo, el número de éxitos bajó de 775 para las tasas de embarazo a 551 para las tasas de natalidad vivas (las tasas de natalidad vivas no se divulgan en algunos estudios), No hubo efecto en la tasa de aborto espontáneo. Las mujeres que recibieron metformina tuvieron sin embargo, un riesgo significativamente reducido de síndrome de hiperestimulación (SHO) cuando se usó un protocolo agonista de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). La metformina disminuyó el riesgo de SHO en estos pacientes, probablemente modulando la respuesta ovárica a la estimulación. Dado que actualmente, el protocolo corto del antagonista de GnRH se recomienda para las mujeres con riesgo de SHO el papel de Metformina es confuso.

3.4. Metformina y embarazo

Un estudio finlandés (20) de 320 mujeres que recibieron metformina (1500 – 2000 mg/día) o placebo durante 3 meses antes del tratamiento de fertilidad, y durante otros 9 meses durante el tratamiento y hasta 12 semanas de gestación, demostraron un aumento en la tasa de embarazo de 40,4% a 53,6% (o 1,61, 95% IC 1.13-1.88), con mujeres obesas que experimentan el mayor beneficio. Además, la tasa de natalidad en vivo se incrementó en aquellas que recibieron metformina (41,9% versus 28,8%;) P = 0,014). Tomando estos resultados y los de otros estudios,(17) la obesidad parece tener el mayor impacto en el riesgo de aborto espontáneo y la metformina parece reducir el aborto espontáneo en mujeres obesas.

Las mujeres con SOP están en riesgo creciente de complicaciones embarazo-relacionadas, incluyendo la diabetes gestacional, la hipertensión embarazo-inducida, la preeclampsia y la morbilidad neonatal. 6 en vista de los efectos favorables de la metformina en el metabolismo cardiovascular y los eventos trombóticos en la población diabética, parece factible que los resultados se podían mejorar en embarazos de PCOS con Metformina. Desafortunadamente, un gran trial²⁵ controlado al azar multicéntrico noruego no encontró ninguna mejora en estas complicaciones con el uso continuo de la metformina durante el embarazo, aunque parecía haber una tendencia no significativa hacia las reducciones en los últimos abortos y las tasas de entrega pretérmino, que ahora es objeto de un gran ensayo controlado aleatorio en curso. La metformina tiene un buen perfil de seguridad en el embarazo, sin evidencia de teratogenicidad.

4. OTROS FÁRMACOS QUE SENSIBILIZAN A LA INSULINA

No hay pruebas suficientes para recomendar el uso de otros sensibilizantes de la insulina, tales como tiazolidinedionas (glitazonas), d--inositol y myo-inositol, en el tratamiento del SOP anovulatorio. Un estudio grande de 305 mujeres que evalúan el uso de un agente sensibilizador de insulina (troglitazone) para el SOP ha mostrado un aumento dependiente de la dosis en la tasa de ovulación con riesgo de toxicidad hepática. 26 estudios más pequeños usando la terapia de rosiglitazona en obesas (27) y no-obesas(28) demostró ciclos ovulatorios regulares restaurados. Sin embargo, estos estudios carecían de control con placebo. Los nuevos agentes sensibilizadores de insulina, como los análogos de péptido 1 (GLP-1) glucagón (por ejemplo, exenatida y liraglutida), se encuentran actualmente en fase de investigación. 29

5. OPINIÓN

La metformina parece tener un papel limitado en la mejora de los resultados reproductivos en las mujeres con SOP aunque puede haber un beneficio para el uso de metformina combinada con citrato de clomifeno en grupos específicos de pacientes, por ejemplo

1. Mujeres obesas
2. Resistencia a los citratos de clomifeno
3. Diabetes tipo IGT o II.

El uso de metformina puede llevar a efectos adversos desagradables como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, mareos y cansancio inusual. Además, a pesar de la evidencia de una reducción en el desarrollo de la diabetes en las mujeres de alto riesgo que no tienen SOP, el uso a largo plazo de Metformina para la mejora de parámetros metabólicos es cuestionable(30)

El estilo de vida con la atención adecuada a la dieta y el ejercicio sigue siendo el pilar para las mujeres jóvenes con SOP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum Reprod Update* 2016;22:687–708.
2. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long- term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* 2004;19:41–7.
3. World Health Organization Global Database on Body Mass Index [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html]. Accessed 2017 Jun 15.
4. Legro RS, Castracane VD, Kauffman RP. Detecting insulin resistance in polycystic ovary syndrome: purposes and pitfalls. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:141–54.
5. Celik C, Tasdemir N, Abali R, Bastu E, Yilmaz M. Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study. *Fertil Steril* 2014;101:1123–8.
6. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2006;12: 673–83.
7. De Frene V, Vansteelandt S, T'Sjoen G, Gerris

- J, Somers S, Vercruyse L, et al. A retrospective study of the pregnancy, delivery and neonatal outcome in overweight versus normal weight women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2014;10:2333–8.
8. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499–507.
 9. Kauffman RP, Baker VM, Dimarino P, Gimpel T, Castracane VD. Polycystic ovarian syndrome and insulin resistance in white and Mexican American women: a comparison of two distinct populations. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:1362–9.
 10. Wijeyaratne CN, Seneviratne Rde A, Dahanayake S, Kumarapeli V, Palipane E, Kuruppu N, et al. Phenotype and metabolic profile of South Asian women with polycystic ovary syndrome (PCOS): results of a large database from a specialist Endocrine Clinic. *Hum Reprod* 2011;26:202–13.
 11. Legro RS. Obesity and PCOS: implications for diagnosis and treatment. *Semin Reprod Med* 2012;30:496–506.
 12. Teede HJ, Misso ML, Deeks AA, Moran LJ, Stuckey BG, Wong JL, et al.; Guidelines Development Groups. Assessment and management of polycystic ovary syndrome: summary of an evidence-based guideline. *Med J Aust* 2011;195:S65–112.
 13. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Long-term Consequences of Polycystic Ovary Syndrome. Green-top Guideline No. 33. London: RCOG; 2014.
 14. Rena G, Pearson ER, Sakamoto K. Molecular mechanism of action of metformin: old or new insights? *Diabetologia* 2013; 56:1898–906.
 15. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN. Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol* 2010;162:193–212.
 16. Tang T, Norman RJ, Balen AH, Lord JM. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro- inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD003053.
 17. Morley LC, Tang T, Yasmin EY, Lord JM, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* 2017. In press.
 18. Tang T, Glanville J, Hayden CJ, White D, Barth JH, Balen AH. Combined lifestyle modification and metformin in obese patients with polycystic ovary syndrome. A randomised, placebo-controlled, double-blind multicentre study. *Hum Reprod* 2006; 21:80–9.
 19. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2016;22:408–9.
 20. Morin-Papunen L, Rantala AS, Unkila-Kallio L, Tiitinen A, Hippeläinen M, Perheentupa A, et al. Metformin improves pregnancy and live-birth rates in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:1492–500.
 21. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, et al.; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551–66.
 22. Moll E, Bossuyt PM, Korevaar JC, Lambalk CB, van der Veen F. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial. *BMJ* 2006;332:1485.
 23. Misso ML, Costello MF, Garrubba M, Wong J, Hart R, Rombauts L, et al. Metformin versus clomiphene citrate for infertility in non-obese women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2013;19:2–11.
 24. Tso LO, Costello MF, Albuquerque LET, Andriolo RB, Marjoribanks J, Macedo CR. Metformin treatment before and during in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection in women with polycystic ovary syndrome: summary of a Cochrane review. *Fertil Steril* 2015;104:542–4.
 25. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, Romundstad P, Skogøy K, Kleggetveit O, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: E448–55.
 26. Azziz R, Ehrmann D, Legro RS, Whitcomb

- RW, Hanley R, Fereshetian AG, et al.; PCOS/Troglitazone Study Group. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1626–32.
27. Sepilian V, Nagamani M. Effects of rosiglitazone in obese women with polycystic ovary syndrome and severe insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:60–5.
28. Dereli D, Dereli T, Bayraktar F, Ozgen AG, Yilmaz C. Endocrine and metabolic effects of rosiglitazone in non-obese women with polycystic ovary disease. *Endocr J* 2005;52:299–308.
29. Conway G, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Franks S, Gambineri A, et al.; ESE PCOS Special Interest Group. The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology. *Eur J Endocrinol* 2014;171: P1–29.
30. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403.

Caso Clínico

Diagnóstico diferencial de la actinomicosis pélvica a través de un caso

Differential diagnosis of pelvic actinomycosis through a clinical case

Duro Gómez. J, Rodríguez Marín. A.b, Safar Iqbal Mirsa. S, García-Courtoy López, C

HOSPITAL DE MONTILLA (CÓRDOBA). HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS (CÓRDOBA)
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE TOLEDO
HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA

RESUMEN

La actinomicosis pélvica es una rara entidad provocada por bacterias gram positivas, anaerobias. Su diagnóstico constituye un reto dentro de la ginecología actual ya comparten características con los procesos cancerosos en la clínica, la exploración y en las pruebas complementarias. El tratamiento médico-quirúrgico debe ser instaurado lo más precozmente posible. Se precisan pautas con antibióticos como la ampicilina durante largos periodos.

Presentamos el caso de una paciente de 44 años con actinomicosis pélvica con el fin de establecer el diagnóstico diferencial frente a procesos neoplásicos.

Palabras clave: Diagnóstico diferencial; Actinomicosis pélvica; Enfermedad Inflamatoria Pélvica

ABSTRACT

Pelvic actinomycosis is a rare disease caused by gram-positive bacteria, anaerobic. Its diagnosis is a challenge at the moment in gynecology and share characteristics

with cancer processes in the clinical, exploration and complementary tests. The medical-surgical treatment should be initiated as early as possible. Antibiotics such as ampicillin are required for long periods.

We report the case of a 44-year-old woman with pelvic actinomycosis in order to establish the differential diagnosis with neoplastic processes.

Keywords: Differential diagnosis; Pelvic actinomycosis; Pelvic inflammatory disease.

INTRODUCCIÓN

Los abscesos tuboováricos son entidades encuadradas dentro de la enfermedad inflamatoria pélvica (EPI). Se pueden ver afectadas las trompas, los ovarios y ocasionalmente órganos adyacentes. Habitualmente se trata de infecciones polimicrobianas que acontecen en pacientes sexualmente activas, nulíparas y portadoras de DIU. El diagnóstico es complejo y, como casi siempre, lo fundamental es sospecharlo ya que pueden llegar a simular tumores pélvicos malignos. Las pruebas de imagen muestran características semejantes a procesos neoplásicos. Un adecuado y precoz tratamiento, resulta fundamental dado el riesgo de ruptura y sepsis. Dada su semejanza a procesos neoplásicos, pensamos que resulta interés realizar una revisión, basándonos en un caso clínico de una paciente de 44 años. Aquí, si bien en las pruebas de imagen no se llegó a sospechar el origen neoplásico, sí por la exploración física y los marcadores tumorales podían haberlo sugerido (2).

CORRESPONDENCIA:

Jorge Duro Gómez

Hospital de Montilla (Córdoba). Hospital San Juan de Dios (Córdoba)
Calle Cristo Nº 18 Casa 3 Córdoba CP: 14001
Email: jorgedurogomez@gmail.com

CASO CLÍNICO

Paciente de 44 años con cuadro de dolor a nivel hipogástrico de tres semanas de evolución que comienza con fiebre desde hace 24 horas (38° C). Síndrome asténico asociado y sensación nauseosa. Ausencia de antecedentes familiares y personales de interés a excepción de un parto por cesárea.

Tuvo su última revisión ginecológica hacía un mes sin hallazgos significativos. Última citología hace un año normal. Fórmula menstrual 5/28. Empleo de DIU de Cobre como método anticonceptivo desde hacía dos años.

En la exploración la paciente presentaba un abdomen globuloso, aumentado de tamaño, doloroso a la palpación especialmente a nivel hipogástrico con leve defensa abdominal.

Genitales externos normales. Vagina y cérvix normoepitelizados, hilos del DIU visibles, flujo normal no maloliente.

Tacto bimanual con cérvix doloroso a la movilización. Douglas ocupado y prominente con tumoración dura y fija de unos 6 cm.

En la ECO transvaginal se apreciaba un útero en anteversión con DIU normoinserto y endometrio normal. Anejo derecho normal e izquierdo de morfología irregular con formación heterogénea de 50x60mm compatible con absceso tuboovárico. No líquido libre.

En la analítica destacaba un CA 19-9: 53.7 CA 125 72, leucocitosis de 16600/ml, neutrófilos 80.9 %. Resto sin hallazgos significativos.

Se solicitó un TAC donde se distinguían formaciones quísticas correspondientes a abscesos tuboováricos.

El juicio clínico fue de EPI grado IV

Dentro del tratamiento se comenzó con la extracción del DIU, pautándose tratamiento antibiótico con clindamicina 900mg / 8h + doxiciclina 100mg /12h+ metronidazol 400mg / 12 h +ceftriaxona 2g/24h IV. Analgesia a base de paracetamol 1g/ 8 horas y metamizol de rescate. Se indica tratamiento quirúrgico al día siguiente realizándose histerectomía total con doble anexectomía por laparotomía. El postoperatorio inmediato transcurre sin complicaciones quirúrgicas precoces.

Anatomía patológica: actinomicosis ovárica. El servicio de enfermedades infecciosas pauta tratamiento intravenoso con penicilina IV 4 millones/ 4h siendo trasladada a dicha unidad para completar tratamiento

Se pauta tratamiento oral con amoxicilina 500mg/8h durante 6 meses con controles periódicos con evolución favorable hasta la actualidad.

DISCUSIÓN

La actinomicosis es una enfermedad causada por bacterias gram positivas, anaerobias y que puede afectar de forma característica a las regiones cervicofaciales, torácica y abdominal (1). La extensión a estructuras próximas sin respetar límites anatómicos llegando incluso a la formación de fistulas, hace que con frecuencia, se confundan con procesos neoplásicos ováricos. Tanto las manifestaciones clínicas y el diagnóstico diferencial siguen constituyendo un reto dentro de la ginecología actual.

Ante un cuadro clínico que nos sugiera EPI resulta fundamental conocer los distintos factores de riesgo. Dentro de estos, considerar múltiples parejas sexuales, nuliparidad, episodios previos de EPI, bajo nivel socioeconómico y el uso de DIU (2). Respecto este último parece que el riesgo de infección es proporcional al tiempo con el dispositivo. La actinomicosis pélvica suele producirse semanas o meses después de haber retirado el DIU por lo que debe considerarse este factor dentro de la historia clínica. Aunque la OMS da la opción de su mantenimiento en caso de EPI sin absceso 6, se recomienda la retirada una vez confirmado el diagnóstico. Nuestra paciente era portadora de DIU de cobre desde hacía 3 años algo que, asociado a la fiebre y al dolor abdominal, ya nos podía orientar el diagnóstico hacia una EPI. No existe consenso sobre si la retirada del DIU favorece el tratamiento.

La vía de entrada más común de la actinomicosis pélvica es la ascendente aunque puede ser consecuencia de la extensión local de una actinomicosis abdominal. El cuadro clínico típico es, tal y como ocurría en nuestro caso, fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal o alteraciones del ciclo menstrual. Los síntomas son altamente inespecíficos y nos abren la ventana hacia un amplio diagnóstico diferencial. El diagnóstico de la actinomicosis pélvica suele ser tardío y llega a invadir estructuras vecinas. Tanto es así, que incluso se han descrito casos en que llega a comprometerse vejiga y uréteres provocando hidronefrosis (11). Del mismo modo, puede llegar a invadir intestino, dando cuadros de obstrucción intestinal. Menos frecuente es la producción de peritonitis, lesiones peritoneales diseminadas, compromiso óseo o su extensión hematogena a otras estructuras.

El diagnóstico constituye un desafío clínico. Se recomienda la toma de cultivo previo a la instauración de cualquier tratamiento, en caso contrario, que podría

interferir en su aislamiento. La aspiración o biopsias guiadas con frecuencia deben ser consideradas. Son característicos los granos de azufre en el pus obtenido. Dentro de las tinciones para las distintas muestras, con frecuencia es necesario emplear una especial como es la Gram-plata para aislarla.

Dentro de las pruebas de imagen, la TAC se considera de elección. Se suelen tratar de masas sólidas infiltrantes y con áreas de baja densidad. Los cambios que pueden verse son los de una masa de paredes gruesas y septos internos con desplazamiento anterior del mesosalpinx engrosado (Figura 1). Puede existir gas, colecciones líquidas e

incluso engrosamiento de los ligamentos uterosacos. En nuestro caso, se intentó realizar ECO abdominal en primer lugar pero ante la dificultad en su interpretación se precisó TAC. En ella, además del aumento de densidad de la grasa abdominopélvica, el sigma, al verse afectado, mostraba engrosamiento en su pared. Se observaban múltiples imágenes quísticas y adenopatías de carácter reactivo. La RM puede variar según el contenido del absceso. La PET muestra intensa captación y uniforme del F-fluorodeoxiglucosa) con centro hipermetabólico que incluso puede dar captación bilateral (12). Este hecho, también puede observarse en procesos como la tuberculosis diseminada, el cáncer de ovario, linfoma o procesos metastáticos (12). Tal es la semejanza con tumores, que en casos como el de Yoo al observarse infiltración de la arteria mesentérica y de los músculos vesicales, se llegó a dar ciclos de quimioterapia (10).

Dentro de la analítica, el Ca 125 habitualmente es normal si bien puede verse elevado en caso de endometriosis, salpingitis, gestación ectópica o neoplasias benignas ováricas (9).

La elección terapéutica entre antibioticoterapia o tratamiento quirúrgico depende del estado general de la paciente y de las características del absceso. En las indicaciones de cirugía se incluye los signos de ruptura del absceso. Aún en caso de optar por el tratamiento quirúrgico, la pauta antibiótica debe ser establecida lo más pronto posible y en cuanto el cuadro clínico sugiera el diagnóstico. Candidatas a tratamiento médico de entrada, son las pacientes hemodinámicamente estables, abscesos inferiores a los 9 cm, adecuada respuesta a la antibioticoterapia especialmente si las pacientes son premenopáusicas. Las pruebas de imagen de control se deben realizar cada 72 horas para ver evolución o en caso de cambios clínico-analíticos. El caso que nos atañe, se debe considerar de primera elección pautas como por ejemplo, cefoxitina 2g/ 6 horas iv y doxiciclina 100mg/12 IV, añadiendo un b-lactámico como la ampicilina-sulbactam 3. Cuando se finaliza la pauta se debe de continuar con una penicilina durante un mes más al menos. En cualquier caso siempre deben de considerarse periodos prolongados 7,8. No existe consenso sobre la duración de la terapia, aunque se recomienda dejar ampicilina entre 3 y 6 meses.

La sospecha de ruptura (15% de los casos 4,5) constituye una emergencia ginecológica que requiere intervención quirúrgica. Una complicación grave como lo es la sepsis, sucede hasta en un 10-20% de los casos. El tipo de incisión y la vía de abordaje (laparotómica-laparoscópica)

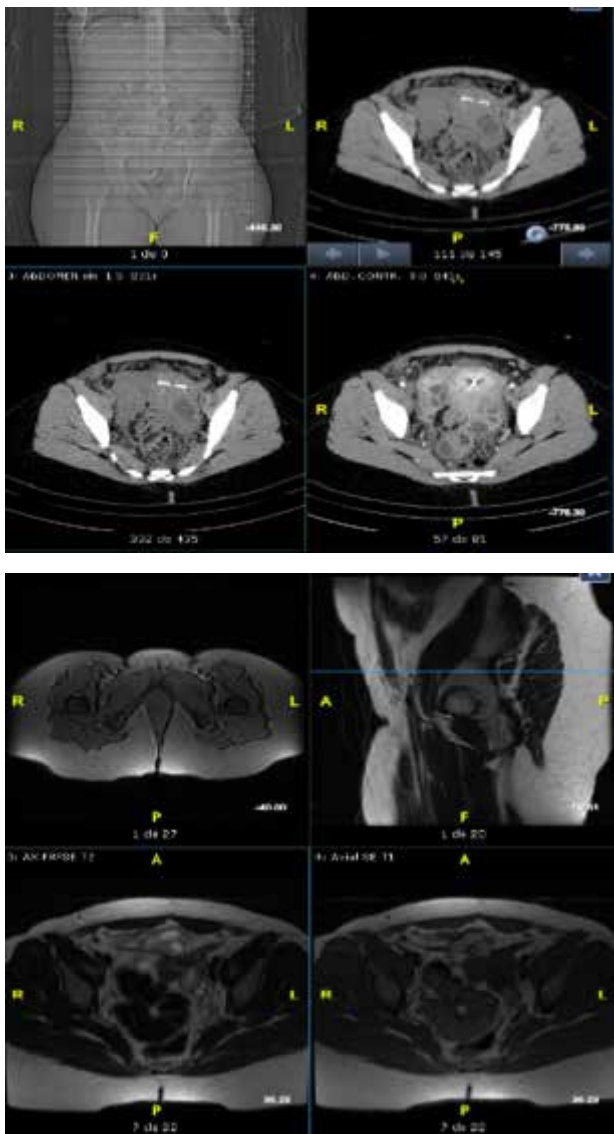


Figura 1: TAC pre-tratamiento y RM post-tratamiento

quedan a elección del cirujano, aunque solo en cirujanos experimentados se debería de considerar la laparoscopia. La cirugía de elección la constituye la histerectomía con doble anexectomía con el fin de retirar el foco séptico. No obstante, puede ser considerada anexectomía unilateral con el fin de preservar la fertilidad. En nuestro caso, ante las indicaciones de las pruebas de imagen, se optó por la vía laparotómica. Intraoperatoriamente, no llegaban a diferenciarse límites anatómicos claros entre las distintas estructuras pélvicas. Se apreció abundante material purulento en la disección. Se realizó histerectomía total con doble anexectomía. La evolución ha sido satisfactoria.

Como conclusión podemos decir que la actinomicosis pélvica constituye una infrecuente y grave entidad, cuyo diagnóstico diferencial puede resultar difícil. La sospecha del mismo y la historia clínica deben guiarnos con el fin de pautar tratamiento médico y/o quirúrgico lo antes posible evitando posibles complicaciones

BIBLIOGRAFÍA

1. Alegría J. y cols. Revisión de infección pelviana por actinomicosis: presentación de un caso clínico. *Rev Chil Radiol* 2003; 9:196-200
2. José Sebastian Villalón-López, Bruno Chávez-González. Absceso tubo-ovárico que simula cáncer de ovario: Una rara entidad. *GAMO*. Vol 11. Núm. 2, marzo-abril 2012.
3. Workowski KA, Berman S. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease treatment guideless, 2010. *MMWR* Recom Rep 2010;59:1
4. Rosen , Breitkopf D, Waud K. Tubo-ovarian abscess management options for women who desire fertility. *Obstet Gynecol Surv* 2009; 64:681
5. Wiesenfeld HC Sweet RL. Progress in the management of tuboovarian abscesses. *Clin Obstet Gynecol* 1993; 36:433
6. Lareau SM, Beigi RH. Pelvic inflammatory disease and tubo-ovarian abscess. *Infect Dis Clin North Am* 2008;22:693
7. Dayan K, Neufeld D, Zissin R, Bernheim J, Paran H, Schwartzl, et al. Actinomyces of the large bowel: unusual presentations and their surgical treatment. *Eur J Surg* 1996; 162:657-60
8. Schuster G. Oral infection bacterial and protozoal infections. *Infectious Disease Clinics of North America*. 1999; 13(14).
9. Macri CI, Vasilev SA. Highly elevated Ca125 and tubo-ovarian abscess mimicking ovarian carcinoma. *Gynecol obstet Invest* 1994; 37: 143-144.
10. Yoo-Kyung L, Jae-Man B, Yeon-Jin P, et al. Pelvic actinomyces with hydronephrosis and colon structure simulating an advanced ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* 2008; 19: 154-156.
11. Kim SH, Yang DM, et al. Unusual causes of tubo-ovarian abscess: CT and MR Imaging Findings. *Radiographics* 2004; 24: 1575-1589.
12. Rakheja R, Makis W, Hickerson M. Bilateral tubo-ovarian abscess mimics ovarian cancer on MRI and F-18FDG PET/CT. *Nucl Med Mol Imaging* 2011;45: 223-228.

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)**

2ª PARTE

5. TRATAMIENTO DE LAS ANOMALÍAS FETALES



Pofesor Antonio González González

5.1. Tratamientos médicos y quirúrgicos

Después de todo lo expuesto, queda claro que el gran avance experimentado en el DP, se ha centrado en lo que pudiéramos llamar “saber diagnóstico” que aún no ha sido debidamente equilibrado con un correspondiente y suficiente “saber terapéutico”. Las medidas correctoras con las que contamos para paliar la mayor parte de las anomalías fetales son limitadas y poco efectivas. Las razones que explican estas últimas limitaciones terapéuticas son varias: Se desconocen las causas de muchas enfermedades fetales, se desconoce su patogenia y su patocronia o devenir en el tiempo y no contamos con ninguna terapia para las anomalías cromosómicas, a no ser que se acompañen de alteraciones morfológicas susceptibles de alguna corrección y atenuación.

En este último sentido, se han desarrollado tratamientos médicos para casos concretos como son las deficiencias enzimáticas, problemas tiroideos y patología cardiaca fundamentalmente. Se cuenta también con pequeñas intervenciones como punciones evacuadoras y la colocación de catéteres de drenaje y se está utilizando cada vez más el Lasser y la cirugía laparoscópica para corregir patologías fetales mayores como hernias diafragmáticas, mielomeningoceles, teratomas sacrococcigeos, tumores fetales etc. Quedan aún muchas anomalías graves sin tratamiento posible, como es el caso de las encefalopatías severas y retrasos mentales (40, 41).

5.2. Ingeniería genética

A nivel popular, tratar de facilitar el nacimiento de un niño con determinadas características físicas y hasta intelectuales, siempre ha despertado no poco interés y curiosidad entre la población general. Antiguamente, no era infrecuente que algún conocido o allegado a la familia se atreviese a vaticinar los rasgos más relevantes con los que nacería el futuro neófito, tras analizar someramente los que portaban sus progenitores. Se cuenta, al respecto, esta pequeña anécdota que resume esta tendencia. Una bella dama conoció un día al físico Albert Einstein y sabedora de su gran prestigio y capacidad intelectual, le deslizó esta interesada sugerencia “señor, con su inteligencia y con mi belleza tendríamos hijos perfectos”. Y Albert le contestó, ¿señorita, no pensó en la posibilidad de que resultasen con mi belleza y su inteligencia? Aunque las técnicas que facilitan la fecundación han logrado hitos científicos de altura, nos tranquiliza saber que todavía hay pasos en los procesos biológicos relacionados con la reproducción, que desconocemos y que no podemos controlar, como es el intercambio genético entre cromátides (crossing over), que tiene lugar durante la meiosis y que garantiza la diversidad genética (física, química, bioquímica) de cada individuo. Proceso que se realiza de forma aleatoria. Bien, es verdad que las cosas han cambiado pero la posibilidad de poder elegir un “niño a la carta” dista aún mucho de poder realizarse. Muchos investigadores, no obstante, han tenido que hacer no pocos esfuerzos por alejarse de esta tentación, por la que algunos llegaron a obsesionarse. Pero vayamos a la ingeniería genética. Empezó a desarrollarse en la década de los setenta del pasado siglo a raíz de los descubrimientos del bioquímico americano Paul Berg que pudo desvelar no pocos secretos relacionados con la producción de proteínas por el ADN, los mecanismos implicados en su reparación y hasta el orden en que están colocados los miles de nucleótidos de que consta esta molécula portadora de casi todos los secretos de la vida. Berg fue el primero en fabricar un ADN híbrido, portador de secuencias pertenecientes a diferentes especies y dirigió sus esfuerzos a investigar preferentemente las enfermedades hereditarias. La genómica le está dando la vuelta a la medicina clásica. Tenemos a nuestro alcance la posibilidad de disponer de una nueva medicina que nos está permitiendo “entender las enfermedades”, de dónde vienen, quien las origina y cómo pueden prevenirse. La técnica se basa como dice acertadamente Bui (42), en “reemplazar, reparar o mejorar” la función biológica de un tejido o un órgano lesionado” mediante la introducción en el genoma “enfermo” de “genes terapéuticos” que reemplacen a los desnaturalizados y así poder corregir el trastorno. La limitación principal de esta terapia, aun en sus inicios, se centra en su seguridad, pues la introducción de un gen es bien distinta a la modificación fragmentaria del genoma (43). De una u otra manera nos vamos acercando a la llamada Medicina Personalizada o de Precisión, una forma de tratar la enfermedad, aún incipiente en Obstetricia, pero que ya tiene un largo camino andado y probablemente irreversible en patología oncológica. Esta nueva medicina nace de una observación clínica: La evolución de una misma enfermedad, aun tratada con idénticos medicamentos y protocolos, es bien diferente de unos pacientes a otros. En España ha calado bien este concepto que cuenta con el apoyo de varias sociedades científicas como la Asociación Española de Genética Humana, la SEGO y la Asociación Española de Pediatría. Los primeros ejemplos de terapia génica, se hicieron en animales y se utilizó sangre de cordón umbilical para hacer trasplantes de células pluripotenciales para reparar la deteriorada actividad biológica que se presentan algunos pacientes con problemas inmunológicos (44). Últimamente se tienen noticias de la aplicación de la ingeniería génica para el tratamiento y prevención de algunas enfermedades mitocondriales como la sordera congénita.

5.2.1. Tratamiento de Enfermedades Mitocondriales

Las enfermedades mitocondriales son un amplio grupo de patologías heterogéneas producidas por un defecto en el metabolismo oxidativo mitocondrial regulado en condiciones normales por el ADN mitocondrial (ADNmt) y por el ADN nuclear (ADNn) (45). Lo más significativo es que el ADNmt procede del ovulo, es decir, se trata de una herencia exclusivamente materna (autosómica y recesiva). Lo que admite posibilidades preventivas a nivel genético. Les quiero comentar un par de casos de este tipo de patologías con resultados bien distintos en dependencia del tratamiento aplicado. La prensa

diaria de hace un par de meses recogía el caso de un niño inglés (Charly Gard) afecto de un síndrome raro conocido como Síndrome de Depleción Mitocondrial (Síndrome de Booth-Haworth-Dilling), una enfalomiopatía con acidosis metilmalónica con serios problemas respiratorios. Llevaba más de un año ingresado en un hospital y su vida dependía ininterrumpidamente de un aparato de respiración asistida. Había dudas entre los médicos en cuanto a si era posible o no un tratamiento con nucleótidos y el juez que llevaba jurídicamente el conflicto, dudaba de la conveniencia de mantenerlo con vida, como deseaban sus padres, o desconectarlo si no había solución para él. El final, con intervención judicial de por medio, fue inevitable. No había posibilidad alguna de tratamiento y fue desintubado. Un caso de patología similar pero con muy distinto resultado, fue este otro, fruto de un nuevo hito científico en materia de reproducción asistida. En febrero del 2015 investigadores ingleses de Newcastle lograron que una mujer portadora de una enfermedad hereditaria mitocondrial que ya le había causado el nacimiento de una hija anterior con sordera congénita, se quedara de nuevo embarazada y se la tratara mediante ingeniería genética. Ya había antecedentes de otro caso similar en EE.UU. en el año 2000 aunque un año después esta técnica quedó prohibida. En el caso concreto de Gran Bretaña, se logró un descendiente libre de la enfermedad manteniendo el ADN nuclear de sus propios padres (herencia biparental) y sustituyendo el ADN mitocondrial y defectuoso por el del óvulo de una donante sana. Por eso se le llamó el hijo de “tres padres biológicos”. Fue un éxito clínico que habla por sí mismo de la eficacia precisa y oportuna de la ingeniería genética. El tema ha originado un debate y cruce de opiniones entre los partidarios y detractores de su realización. Los primeros hablan de un avance incuestionable que posibilita tener un hijo sano, los segundos centran el problema en la manipulación genómica (aunque mínima) a la que se la ha sometido al nuevo ser que si bien el ADN nuclear es el mismo de su madre, no así el ADN mitocondrial que pertenece a la madre donante. La discusión se centra en si la técnica empleada constituye o no una verdadera manipulación genética. En puridad de criterios, aunque la proporción de ADN mitocondrial es mínima en relación con el ADN nuclear, personalmente creemos que sí lo es. Otro asunto sin resolver serían las consecuencias que pudiera tener a largo plazo esta “pequeña” modificación genética.

5.2.2. Farmacogenómica

El bebé medicamento o bebé probeta. Tratamiento de la Beta-Talasemia mediante biopsia embrionaria Sevilla año 2008. Nace en España el primer bebé seleccionado genéticamente para curar a su hermano que portaba al nacer un defecto congénito (una mutación heredada de sus progenitores) que le ocasionaba una grave enfermedad denominada beta talasemia, un tipo específico de anemia provocada por carecer de la proteína beta de la hemoglobina. Se estimó que las células de cordón umbilical de un hermano no afecto podían ser utilizadas para hacerle un trasplante de médula ósea al hermano afecto. Los padres optaron por la fertilización “in vitro” primero para recurrir después al diagnóstico preimplantacional (DPI) o biopsia embrionaria (BE) para poder seleccionar un embrión que estuviera libre de la enfermedad antes de ser transferido al útero materno. Así se hizo consiguiéndose un recién nacido no afecto y con idéntico perfil de histocompatibilidad (HLA) que su hermano para poder así hacer el necesario trasplante posterior. El DPI o la BE es la toma de una muestra de las células de la masa celular externa del embrión (las que darán lugar más tarde a la placenta) a los 3-5 días de vida antes de que se implante cuando está compuesto por 4-6 células totipotentes (células madre) y permite estudiar en alguna de ellas el material genético nuclear con el fin de detectar si una enfermedad hereditaria de los padres se ha transmitido o no a sus hijos. La Ley 14/2006 de 26 de Mayo sobre reproducción asistida, permite a los centros debidamente autorizados practicar el diagnóstico preimplantacional para detectar enfermedades hereditarias graves de aparición precoz y no susceptibles de tratamiento postnatal para llevar a cabo la selección de los embriones libres de enfermedad y proceder a su transferencia intrauterina. También podrían detectar otras alteraciones que pudieran comprometer la viabilidad del embrión, así como determinar los antígenos de histocompatibilidad de los embriones in vitro con fines terapéuticos para terceras personas, contando naturalmente con el permiso de la autoridad sanitaria correspondiente y el

informe favorable de la Comisión Nacional de Reproducción humana. Aunque se trata de un método diagnóstico, lo incluimos en este capítulo porque constituye realmente una medida terapéutica de tipo preventivo. Se trata de seleccionar entre varios embriones disponibles, aquel que esté libre de la mutación correspondiente y, por lo tanto, libre de la enfermedad para proceder a su posterior implantación intrauterina. La finalidad del DPI es eliminar la enfermedad y no al sujeto que la padece como contempla la interrupción voluntaria del embarazo (IvE), el problema que se plantea es qué hacer posteriormente con los embriones restantes. Las investigaciones en este campo terapéutico se van ampliando y orientando cada vez más hacia las llamadas enfermedades raras. Un conjunto de patologías de las que se desconoce casi todo, principalmente su patogenia y su tratamiento. Algunos las llaman raras, aunque por las implicaciones negativas que lleva el término en español, también se las denomina enfermedades minoritarias. Hay acuerdo en incluir en el grupo a todas aquellas cuya prevalencia sea inferior a 5 por cada 100.000 habitantes. En Europa se incluyen aquellos procesos con una prevalencia inferior a uno por cada 2000 habitantes. Se estima que pueden constituir un total de 7000 y 8000 patologías y que hasta el 80% de todas ellas, tendrían una etiología genética. Según un grupo de estudio perteneciente a la Sociedad Española de Medicina Interna, algunas de estas patologías ya están siendo tratadas por Terapia (génica) de Sustitución Enzimática, o bien mediante chaperonas, una especie de acompañantes moleculares que ayudan a que las proteínas que están deficitarias se conformen y actúen adecuadamente. Se quiere potenciar la investigación de todas ellas y crear un registro nacional, en el que habría que incluir una larga lista de anomalías como las enfermedades lisosomales tipo Enfermedad de Fabry y Enfermedad de Gaucher, alteraciones del metabolismo de los aminoácidos como la fenilcetonuria y un cajón de sastre en el que entrarían otros muchos trastornos como la porfiria, la teleangiectasia hemorrágica, el Síndrome de Cowden, etc. La literatura médica que conforma este capítulo de la Medicina fetal, es tan amplia que sólo hemos comentado algunos de los tratamientos más destacados, a sabiendas de tener que aceptar la obligada limitación de su vigencia a manos del implacable y despiadado avance científico que todo lo relativiza y arrincona en muy pocos años. La historia de la medicina como la de la vida misma, es una sucesión ininterrumpida de descubrimientos, de técnicas y procedimientos que se van renovando y quedando obsoletos de forma ininterrumpida al ritmo implacable que marca e impone el afán innovador. De ahí que tanto el diagnóstico como el tratamiento estén condenados irremisiblemente a una vigencia y protagonismo limitados.

5.2.3. Tratamientos genómicos mediante secuencias CRISPR-Cas9

No puedo dejar de referirme seguramente al avance más revolucionario que se ha desarrollado en terapia génica en los últimos tiempos. Me refiero a la técnica denominada con el acrónimo CRISPR-Cas9 por sus siglas en inglés Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats y CRISPR associated system respectivamente (Repeticiones palindrómicas cortas agrupadas y regularmente espaciadas y Sistema Asociado al CHRISPR). El método tiene amplias aplicaciones en terapia génica por cuanto es capaz de modificar y corregir el genoma de cualquier célula del organismo, incluidas las del ser humano. Se fundamenta en poder borrar, cortar, añadir o modificar el ADN de determinados genes responsables de diversas enfermedades hereditarias, congénitas, infecciosas, oncológicas o de tipo similar. La historia de este descubrimiento tiene dos etapas. La primera se refiere a su significado. Todo arranca allá por el año 1987 cuando se descubrió que algunas bacterias como el streptococo pyogenes poseían unas enzimas que les permitían defenderse de las infecciones víricas a base de poder diferenciar el material genético propio y el vírico atacando y eliminando específicamente a éste último. Posteriormente también se evidenció que algunas bacterias presentaban en una parte de su ADN una serie de secuencias o repeticiones palindrómicas sin función conocida y que estaban separadas entre sí por otras denominadas “espaciadoras” que parecían de origen viral. En la interpretación de este hallazgo tuvo un especial protagonismo nuestro compatriota el microbiólogo ilicitano Dr. Francisco Martínez Mojica (firma sus publicaciones como Francis Mojica) que fue el primero que observó, en el microorganismo haloferaz mediterranei, presente en las salinas de Santa Pola en Alicante, los mismos hallazgos que los observados en el streptococo y que eran en realidad fragmentos repetitivos y alternativos del genoma bacteriano y del genoma vírico infectante para los que acuñó las siglas CRISPR como ahora se le conoce

en todo el mundo. El mismo llegó a la conclusión que se trataría de un mecanismo defensivo que las propias bacterias ponían en marcha y utilizaban para inmunizarse o “vacunarse” contra las infecciones víricas que sufrían (López Mancheño) (46). Importantísimo y acertado descubrimiento que a todos nos llena de orgullo por ser considerado como el más destacado en biomedicina en la última década. La segunda etapa, tiene que ver con la transformación de este hallazgo en una asombrosa herramienta molecular de múltiples aplicaciones terapéuticas, circunstancia que ocurre un poco más tarde, por el año 2012. Sus descubridoras fueron las doctoras Emmanuelle Charpentier, bioquímica, microbióloga y directora del Instituto Max Planck en Berlín y la doctora Jennifer Doudna bioquímica y experta en farmacología molecular del centro Li Ka Shing de Ciencias biomédicas y de la salud. Ambas abrieron la tecnología CRISPR a múltiples campos de la terapia génica tras confirmar que distintas secuencias de ADN podían ser cortadas, borradas, modificadas y suplidas de forma fácil y precisa. Diferentes publicaciones hacen notar que esta herramienta se podría comparar al “corta y pega” que se utiliza en informática para la elaboración de textos. De ahí le viene también el nombre de edición genética. Esta capacidad de cortar el ADN implica modificar su secuencia y así cambiar la información genética original. Las “tijeras moleculares” que cortan el ADN en el lugar preciso y señalado de antemano, son en realidad un tipo especial de nucleasas o proteínas/cas capaces de modificar el ADN vírico e integrarlo en el conjunto de secuencias CRISPR, de la bacteria, de tal forma que, si ella misma o su descendencia volviese a ser infectada, se inactivaría con más facilidad el material genético viral.

Al no ser genetista ni experto en biología molecular, renuncié a describir pormenorizadamente las diferentes etapas y mecanismos intracelulares que giran en torno a estos hallazgos. En primer lugar porque los desconozco y en segundo lugar, porque le robaría el bien merecido reconocimiento científico que corresponde a sus descubridores. En su lugar, remitimos al lector al magnífico artículo escrito por el farmacólogo de la UCM Dr. Alberto Morán titulado ¿Qué es la tecnología CRISPR/Cas9? (47). Disponible en la red (Dciencia.es) y donde recoge y sintetiza todo el proceso evolutivo de este gran descubrimiento. Nos llena de satisfacción que un compatriota nuestro, el doctor Francisco Martínez Mojica, profesor titular de Microbiología de la Universidad de Alicante haya colaborado también a su autoría. Las doctoras Emmanuelle Charpentier y Jennifer Doudna fueron galardonadas con el Premio Princesa de Asturias de Investigación Científica y Técnica en el año 2015 por haber desarrollado “una técnica genómica que permite reescribir el genoma y corregir genes defectuosos con una precisión sin precedentes”. Más tarde y junto a Francisco Mojica recibirían en enero del 2017 el premio Fundación BBVA Fronteras del Conocimiento en la categoría de biomedicina por el desarrollo de la técnica CRISPR y su capacidad para permitir modificar selectivamente el genoma. De esta forma, haciendo una mutación deliberada podremos tratar y hasta hacer desaparecer enfermedades cuya causa genética se conozca y que hasta ahora eran incurables como el cáncer, la enfermedad de Alzheimer, la esquizofrenia, la Corea de Huntington, el VIH, la anemia falciforme y quizá hasta el mismo Síndrome de Down. En esencia, y en lo que concierne al DP, el objetivo del procedimiento se centra en hacer desaparecer la enfermedad y no al que la padece. Todo ello sujeto naturalmente, a las limitaciones y efectos secundarios que puede tener el método a largo plazo, y a su aceptación ética por la comunidad científica que deberá establecer y regular el límite hasta dónde puede llegar la manipulación genética y a permitir libremente su utilización terapéutica sin la protección y amenaza de patentes comerciales. No es extraño que al tratarse de una técnica fácil, rápida y barata, se tema por su uso incontrolado o no debidamente autorizado. El mismo Dr. Mojica se posiciona al respecto señalando que el límite de la investigación, vendría señalado por la prohibición de modificar el genoma en los embriones humanos. Pero no todos los investigadores opinan lo mismo.

El científico irlandés Johnjoe McFadden, por ejemplo, se posiciona aunque tímidamente, en favor de la edición genética de embriones humanos cuando se trate exclusivamente de “eliminar una enfermedad” argumentando que en estos casos, la técnica debería ser considerada de la misma forma que lo es la utilización del láser quirúrgico para corregir un defecto ocular”. Otros investigadores permanecen sin definirse a la expectativa de que se tenga más evidencia científica respecto a los posibles efectos secundarios a largo plazo. Pero las publicaciones no cesan. En febrero de este mismo año 2017, científicos británicos dirigidos por la investigadora Kathy Niakan del Francis Crick

Institute de Londres, han anunciado que, tras la concesión del oportuno permiso para investigar sobre embriones humanos procedentes de tratamientos de reproducción asistida, presentarán muy pronto sus resultados en una edición genética de embriones humanos “modificados” con esta técnica. Y así ha ocurrido. En la revista Nature del día 2 de agosto de este año 2017, Ma H y cols. (48), publicaron un artículo de gran impacto que firmaban investigadores del Instituto Salk Jun Wu de California, de la Universidad de Salud y Ciencias de Oregón y del Instituto Coreano de Ciencias Básicas, con la participación de nuestro compatriota Juan Carlos Izpisúa en el que anuncian que con la técnica CRISPR han podido corregir (“borrar”) por primera vez en embriones humanos, la copia defectuosa del gen MYBPC3, una mutación específica que da lugar a una cardiopatía, concretamente a una enfermedad rara y grave cual es la miocardiopatía hipertrófica. Lo más sorprendente de esta publicación es que una vez eliminada la parte defectuosa del gen y haberla sustituido con la parte correspondiente del gen no afecto, la reparación del ADN del donante no se hizo con la plantilla de ADN sintético suministrada, sino con la copia del gen normal (no afectado) aportada por la madre. De esta manera, la mutación desapareció de la división celular, lo que quiere decir que no solo se pudo evitar la aparición de la enfermedad en el embrión tratado, sino que desaparecerá también en sus descendientes. Ante tantas innovaciones y progresos técnicos, uno no puede menos de pensar que, si estos avances se consolidan definitivamente, muchas enfermedades genéticas afortunadamente para todos, pueden tener sus días contados. A muchos pacientes con graves problemas oncológicos, les cambiará la vida.

Sabemos que en algunos centros de investigación españoles de gran prestigio como el CNIO, siguen tratando de aplicar esta herramienta en el caso de tumores cerebrales malignos

5.2.4. Consideraciones bioéticas y reproducción

En este momento, toda la comunidad científica se muestra un tanto preocupada, en lo que concierne a la ingeniería genética en la que estamos inmersos y por las sofisticadas técnicas que a diario se están aplicando en reproducción asistida, algunas bien reguladas pero otras no tanto, me refiero principalmente a la fertilización de madres sexagenarias, la fecundación postmortem, la maternidad subrogada y sobre todo la problemática relacionada con la obtención, manipulación, congelación y posterior utilización y destrucción (o no destrucción) de gametos y preembriones humanos, tanto para fines reproductivos como terapéuticos. Nunca ha estado la medicina y la biología molecular tan cerca como lo está en este momento, respecto a la “generación” por no decir “creación” de la vida y a la “gestión” consiguiente de la salud y las enfermedades de los seres humanos. La mayoría de los investigadores nos alertan sobre la necesaria prudencia con la que debemos contemplar estos logros científicos y la conveniencia de respetar y defender siempre de forma juiciosa, la dignidad del ser humano. Los dos puntos más conflictivos que, en nuestra opinión, se ciernen en torno a la reproducción asistida y a sus consecuencias, posiblemente sean la generación de embriones por un lado y la conveniencia o no de apoyar el desafío imparable de la investigación, por el otro. A todos nos inquieta el destino que les espera a los miles y miles embriones que a diario se generan y conservan en todos los centros de reproducción que hay en el mundo. La mayor parte de ellos, “creados” como respuesta a las limitadas posibilidades reproductivas de muchas parejas, pero hay también otros con fines, digamos terapéuticos, dirigidos a prevenir o tratar algunas enfermedades monogénicas que a todos nos preocupan, aunque su custodia asiente en sólidas bases éticas y en la regulación legislativa y preceptiva que muchos países como el nuestro, tienen establecida. La Constitución Europea, prohíbe expresamente la clonación de seres humanos con la exclusiva finalidad de modificar “a la carta” alguna característica genética.

En España como en muchos otros países europeos, contamos afortunadamente con una regulación administrativa bien precisa en la que confiamos plenamente. Las leyes contemplan la definición y el destino que ha de darse a los preembriones crioconservados. Si fueron generados antes de noviembre del 2003 (Ley 45/2003 de 21 de noviembre) (49), pueden ser dedicados, a la investigación, además de a otros fines, Si lo fueron con posterioridad a esa fecha sólo pueden ser destinados a fines reproductivos de la pareja generadora. En la Ley 14/2006 de 26 de Mayo sobre Técnicas de Reproducción Asistida (50), se define el término PREEMBRIÓN como el embrión in vitro constituido por

el grupo de células resultantes de la división progresiva del ovocito desde que es fecundado hasta 14 días más tarde. La controversia y la inquietud nacen de su posible utilización en investigación sin el debido rigor científico y ético y de que, una vez creados, se pueden establecer dos clases o tipos de embriones “válidos” unos y “no tan válidos” otros, lo que admite una evidente y preocupante discriminación a nivel práctico en lo que respecta a su custodia y conservación en el tiempo y a su último destino final. Un farragoso y problemático campo que nos preocupa, aunque confiamos que tanto los investigadores como los clínicos sean respetuosos con la ley y prudentes y juiciosos con sus objetivos científicos, pues una cosa es lo que la ciencia permite y es capaz de aportar en favor de la vida y otra, lo que la ética admite para proteger sin menoscabo alguno la dignidad del ser humano. Dice Salvador Darío Bergel (51), en sus comentarios sobre La Declaración Universal de la Unesco sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos, tras resumir los logros científicos alcanzados como la posibilidad de extraer y purificar ácidos nucleicos, disponer de enzimas específicas para copiar el ADN y sobre todo, el poder transferir el ADN extraño al interior de una bacteria hospedadora, que “la conjunción de estos conocimientos genera en el hombre contemporáneo un sentimiento dual”. Por un lado están los “indiscutibles beneficios” que trae consigo el diagnóstico y tratamiento de enfermedades hereditarias del ser humano y por otro, los temores que pueden advertirse con estos “conocimientos peligrosos”, como la afectación del derecho a la intimidad de la persona humana y el resurgimiento de no pocas aventuras eugenésicas. El mismo autor concluye diciendo que “demonizar el saber científico y hallar en todo avance del saber un mal, resulta a todas luces irracional y que adoptar una postura contemplativa puede resultar sumamente negativo en el transcurso de tiempo”.

Así deja abierta la puerta para que, tras el pertinente debate, se llegue a poder conseguir un consenso amplio (científico, ético y moral) sobre el que se puedan elaborar criterios de aceptación general. Dice el padre jesuita Julio Martínez, no obstante, que, “hay que tomar conciencia de que el avance de la ciencia y la técnica no siempre equivale al avance de la humanidad y de la historia”. En mi condición personal de católico practicante y sin menospreciar ni dejar de contemplar otras ideologías, me aferro a la ética como ayuda imprescindible para que sirva de puente entre los irrenunciables progresos científicos y los valores humanos. Decía Juan Pablo II en la carta “*Evangelium vitae*” (52), que “todos hemos sido alguna vez embriones”. Y proclamaba un poco más tarde en el año 1994, “la prioridad de la ética sobre la técnica, el primado de la persona sobre las cosas, la superioridad del espíritu sobre la materia”. Estoy de acuerdo con P. Peral (53), cuando escribe que “el embrión humano merece el respeto debido a la persona humana” no es una cosa ni un mero agregado de células vivas, sino el primer estadio de la existencia de un ser humano. Y apostilla “la investigación no se justifica por sí misma cuando están en juego vidas humanas”. ¿Habría que renunciar al progreso técnico y científico? Personalmente creo que no. Parece que lo más razonable podría ser garantizar el debido y necesario respeto por la dignidad que toda persona humana requiere sin renunciar a la investigación. El gran médico americano Williams Osler citado por Hinohara y Niki (54), manifestaba en el año 1919, un año antes de morir, la necesidad de compaginar la ciencia con las humanidades. Nunca deberíamos olvidar esta reflexión, “las técnicas y los procedimientos no son ni buenos ni malos en sí mismos, es el uso que se hace de ellos el que los hace aceptables o no”. La confrontación entre dos fuerzas opuestas se puede plantear en cualquier campo, incluso en la intimidad del laboratorio y necesita de dos posiciones enfrentadas, el poder incitador y provocador que abandera el pensamiento y el talento creativo, padre genético del progreso científico y el afán no menos firme e influyente de defender a ultranza la dignidad y respeto hacia la persona humana. Dice Geoffrey Hinton (Londres 1947) el creador de las “redes neuronales” y profesor en la Universidad de Toronto que “el progreso científico no se puede detener y que nos vamos acercando, casi sin darnos cuenta, hacia la replicación deliberada y artificial de la vida”. En esta senda científica, la ilimitada capacidad creativa de la investigación debe tener el lógico contrapeso de empoderar la salud y mantener con rigor la dignidad del ser humano. No se trata de levantar muros de incomprensión mutua, sino de darle la mayor transparencia y flexibilidad a la frontera que los separa. ¿Hay entonces que renunciar al progreso técnico y científico? Creemos que no, que de alguna manera deberíamos ser capaces de compaginar ambas posturas en aras de una mejor medicina. La técnica no es ni buena ni mal, es el

uso que se haga de ella el que la hace o no aceptable. Parece que hay unanimidad en admitir que la carrera científica se puede ralentizar pero nunca se detiene.

6. UN VISTAZO AL FUTURO

En esta ya demasiado prolongada exposición, no me gustaría omitir un arriesgado vistazo a lo que nos puede deparar el futuro. Ya estoy terminando. Aún sin ser genetista, no me sorprende que en un futuro próximo, sigamos reconociendo y admirando nuevos hitos científicos de inusitada trascendencia como de dónde venimos, cómo evolucionamos, cuál puede ser el límite de la longevidad y a qué estamos expuestos cuando hayamos sido capaces de hacer desaparecer un montón de enfermedades. Para Karin Bojs, una periodista sueca especializada en temas científicos y autora del libro “Mi gran familia europea” (55), sobre los orígenes genéticos de la población de nuestro continente europeo, piensa que todos los seres humanos actuales descendemos de una misma “Eva mitocondrial” (la mitocondria tiene un ADN propio que solo se trasmite por vía materna) que vivió en África hace unos 200.000 mil años y de un “Adán nuclear” con un cromosoma “Y” cuyo linaje genético sólo se trasmite por vía paterna y que vivió también en África y por la misma fecha. Su teoría es que “nuestra historia es el resultado de un continuo “movimiento geográfico” de personas, mercancías e ideas “que van dejando paulatinamente su impronta genética. Esta es una simple teoría pero en el futuro vendrán otras más porque como bien decía el poeta zamorano León Felipe (56), en su poemario “Poesía y Dialéctica” aunque refiriéndose al espíritu y no a la verdad científica:

“todo gira y se mueve, se alza y muere”

Habrán “nuevas” noticias sobre la exacta ubicación de los talleres de reparación del ADN y de los descubrimientos en torno a la evolución de la especie. Posiblemente en poco tiempo se podrá aclarar de una vez si el neodarwinismo, se debe o no a “mutaciones azarosas” del ADN como ahora se discute o bien se debe a otros procesos celulares tales como la deriva genética (cambios drásticos que experimentan pequeños grupos de individuos) o bien a un fenómeno de epistasia o hipostasias, una interacción dinámica entre genes no alélicos en la que un grupo incapacita o suprime a otro. Si me centro en mi propio campo, el obstétrico, en el que me encuentro más cómodo, el futuro nos aportará alguna luz para discernir y entender el por qué ocurren algunas cosas que aún no sabemos. El mundo intrauterino compartido por los gemelos y mellizos es una fuente inagotable de incógnitas. M. Skinner Michael Profesor de Biología de la Universidad estatal Washington, se hace esta pregunta que aún no tiene respuesta “si la herencia determina nuestros rasgos, ¿por qué los gemelos idénticos (univitelinos) tienen diferentes enfermedades?”, o esta otra “¿Por qué sólo un porcentaje muy bajo de enfermedades comparten una mutación genética común? Hay capítulos científicos en los que las sombras no solo se centran en la genética, epigenética y en la genómica, también conciernen a otros campos como la microbiota (conjunto de microorganismos que habita en cada persona), y el microbioma humano (los genes microbianos que nos habitan sin saber en qué procesos están implicados y desde cuándo). Estas parcelas se desarrollarán mucho más en el futuro y abrirán nuevos caminos para entender la patogenia específica de muchas enfermedades y contribuir a su tratamiento mediante la producción de nuevos antibióticos. ¿Pero tiene microbiota el feto? Probablemente no, por ahora. Se perfeccionarán las pruebas diagnósticas para descifrar el exoma (parte codificante del genoma) y el introma (fragmento no codificante de las proteínas de los genes). Ya se realizan actualmente, y por separado, análisis específicos como el Whole Genoma Sequencing (exoma e introma) y el Whole Exoma Sequencing (solo para el exoma) en dependencia de lo que se quiera investigar y corregir. El desarrollo genómico que se avecina, será tan espectacular que desbordará el campo de la medicina, el de la salud y la enfermedad, para adentrarse en otras parcelas científicas como los matices y las líneas del comportamiento que cada uno tenemos en la vida, a nivel social y personal, que también se heredan en parte y son reguladas por los genes, aunque no dispongamos aún de la llave bioquímica exacta que los dirige y controla. Me refiero a las actitudes, tendencias y otras capacidades humanas como la destreza, las habilidades, la disciplina, la memoria, el interés, la desidia, el entusiasmo, la depresión etc. Se identificarán y descifrarán también otros genes relacionados con comportamientos y sentimientos

mucho más profundos de nuestra personalidad como podrían ser el gen de la estupidez, de la envidia, el del afán, el de la avaricia, el de las ansias de poder y hasta el de las fortalezas y debilidades, por citar algunos de los que posiblemente cobrarán protagonismo en un próximo futuro. Bajo la premisa de todo está en los genes, algunas compañías americanas, siempre proclives a la comercialización de cualquier avance científico, ofrecen ya estudios genéticos a la población, no para predecir la salud y la enfermedad, lotería genética que nos puede tocar a cualquiera, sino para extender su aplicación a indicaciones mucho más triviales. Así ofrecen el llamado “Horóscopo Genético” tendente a revelar y predecir por un módico precio, el futuro de una persona en campos tan dispares e imaginativos como el éxito o fracaso profesional, la capacidad creativa, los hábitos dietéticos, el futuro vital, sentimental o amoroso y hasta el deportivo, secuenciando su genoma con una simple muestra de sangre, sudor o saliva. Una forma de echar la buenaventura no leyendo la mano, sino analizando la expresividad favorable o desfavorable de sus genes para desarrollar lo que se quiere saber con anticipación. volviendo al campo mucho más serio que configura la Obstetricia, me satisface poder oír ya persistentes rumores sobre los avances tecnológicos que se acercan como la creación y utilización a nivel experimental de un “útero artificial”, de una “biobolsa de las aguas” con líquido amniótico artificial e incluso de una “placenta artificial”. Con todas estas novedades se podrá contar pronto y ayudarán a promover la salud del ser humano desde su estancia intrauterina.

7. CONSIDERACIONES FINALES

7.1. Medicina de precisión

Es posible que todas estas perspectivas genómicas que aventuramos, dirigidas hacia la que hemos llamado Medicina de precisión, tardarán aún muchos años en ponerse en práctica de forma rutinaria en nuestro país. Por varias razones. Son actividades que aún no están reguladas como debieran y que no forman parte de la cartera de servicios de muchos hospitales. Los servicios de genética actuales son insuficientes y su coordinación entre las distintas comunidades autónomas, es aún muy precaria. España necesita alinearse con Europa para que nuestro Sistema Nacional de Salud se impregne de las corrientes evolucionistas del progreso médico y podamos ofrecer una Asistencia Sanitaria de mejor calidad y equidad de acuerdo con lo que señala nuestra Constitución en su Artículo 14 “Los españoles (y añadido yo, incluidos los bebés) son iguales ante la ley, sin que pueda prevalecer discriminación alguna por razón de nacimiento, raza, sexo, religión, opinión o cualquier otra condición o circunstancia personal o social.”

7.2. Medicina de excelencia

Mientras estas perspectivas y deseos se van haciendo realidad, tenemos que seguir aunando esfuerzos para que la calidad de la asistencia sanitaria pública alcanzada siga ocupando lugares de privilegio. Los médicos y todo el personal sanitario debemos seguir contribuyendo a la excelencia profesional aplicando naturalmente el desarrollo tecnológico pero sin menospreciar el apoyo humanitario que mitigue la desigual distribución de la salud y la enfermedad que todos sufrimos y que es más injusta, si cabe, que la distribución de la riqueza. En la valoración de la atención sanitaria además de presupuestos, nivel científico y dotación económica, hay otros objetivos que no debemos olvidar, como evitar el sufrimiento y procurar el bienestar de nuestro pequeño paciente, objetivos que pocas veces se tienen en cuenta aunque son bien baratos de conseguir.

No obstante, debemos estar bien orgullosos y satisfechos del nivel sanitario logrado en nuestro país, como queda ratificado en estas dos noticias que no me resisto a dejar de comentar. La prestigiosa revista *The Lancet* en un artículo publicado en el año 2015 (57), situaba al Sistema Nacional de Salud Español en el 8º puesto a nivel mundial, con una calificación de 99 puntos sobre 100 en lo que respecta a las enfermedades relacionadas con la gestación. Una privilegiada posición que habla por sí sola del gran esfuerzo con que a diario se lucha por mejorar y cuidar la salud de la madre y la de su hijo. La segunda noticia es muy similar a la anterior. La Comunidad de Madrid, según se hace constar en un informe de la Unión Europea hecho público el 27 de febrero del 2017 tiene la segunda

mejor sanidad pública de la Unión. Sólo superada por Estocolmo (Suecia) que tiene una sanidad más competitiva que la madrileña. Según el Índice de Competitividad Regional de la Unión Europea que compara y puntúa diversos aspectos de las 263 regiones de nuestro continente. Madrid alcanzó una puntuación de 98,4 sobre 100 por delante de otras 4 regiones suecas, 2 finlandesas, 2 británicas y una chipriota que configuran los 10 primeros puestos.

7.3. Reflexión crítica personal

A lo largo de esta exposición he procurado ofrecerles una visión panorámica del estado de salud del Diagnóstico Prenatal, de sus fortalezas y debilidades, tal como se contempla y ofrece en la actualidad a todas las embarazadas en nuestro país. No sé si lo habré conseguido pero me gustaría para terminar, hacer algunas consideraciones finales de índole científica y personal. La incorporación de las nuevas técnicas diagnósticas que hemos expuesto ha esclarecido no pocos puntos sombríos respecto a la patogenia y la patocronia de las anomalías cromosómicas y monogénicas y a sus relaciones entre sí. Hoy sabemos mucho más de todas ellas, incluso de las enfermedades raras, las diagnosticamos antes, con mayor precisión y de algunas conocemos ya su verdadero alcance y la forma de prevenirlas. La rutinización y el estudio pormenorizado de la salud y de la enfermedad fetal, desde las primeras semanas de la gestación, se ha impuesto definitivamente y hoy por hoy son prácticas habituales en el seguimiento clínico-asistencial de todas las embarazadas.

La ingeniería genómica sigue su marcha imparable y se va instaurando poco a poco a pesar de los reparos éticos que comportan su aplicación y las dudas e incertidumbres que genera y que a todos nos preocupan. Para terminar, esta pequeña reflexión personal. En ninguna otra parcela del saber obstétrico al que he dedicado mi actividad profesional, me asaltaron tantas dudas como las que viví y sufrí con el diagnóstico prenatal, aunque siempre mantuviese una clara y firme posición a favor y en defensa de la vida del no nacido. El camino asistencial al que he tenido que enfrentarme en muchas ocasiones, como católico y creyente no siempre fue fácil por discurrir en un margen de actuación no del todo bien marcado, en el que la frontera de la ética, la moral y la legalidad quedaba desdibujada por la duda que nace de la discrepancia y de la diversidad en torno a la interpretación de la verdad científica. Ya decía Marañón que “el saber, no es solo saber, sino, saber y dudar”. El DP es así y supone con frecuencia, una historia de desencuentros entre lo que los padres solicitan y desean y los médicos indican y recomiendan. Siempre tuve ganas de repasar y reflexionar con tiempo y perspectiva sobre las circunstancias vividas y las decisiones tomadas. Ahora lo he hecho con ocasión de este discurso y bajo la recomendación expresa de un gran maestro, don Gregorio Marañón que en el prólogo de su libro “vocación y Ética” (58), publicado en el año 1961 escribía “A veces es necesario que nos empujen las circunstancias para hacer cosas que de otro modo no haríamos, y con las que, sin embargo, satisfacemos un lejano y hondo deseo de nuestra conciencia” y sigue “comencé a sentir la obligación de recoger algún día ese precipitado que deja en el espíritu la reacción cotidiana entre las normas teóricas y las que dicta la propia personalidad”. Estoy convencido de que hay momentos en la vida en que resulta inevitable someterse a un examen crítico con la actitud profesional que decidimos en su día respecto a si fuimos capaces de desplegar la coherencia debida a que nos obliga el imperativo del deber y nuestros propios principios y valores que constituyen la esencia misma de la Deontología Médica. Seguramente que muchos casos tanto a nivel personal como en equipo se podrían haber hecho y resuelto mejor, es posible, pero a sabiendas de que no se puede ser a la vez juez y parte, me llena de satisfacción haber dirigido y haber estado arropado por un gran grupo de profesionales y de haber intentado

mantener siempre una conducta y una postura acorde con los principios éticos y morales que nos marcaba la conciencia, los límites legales señalados por la Ley y la conducta clínica señalada e impuesta por la verdad científica. Las malformaciones seguirán y algunos niños, cada vez menos estoy seguro, seguirán naciendo trayendo al hombro, como decía Pio Baroja, el “fardo de sus desgracias”. Pero lo importante es que tanto ellos como sus padres, sigan contando con el soporte y la ayuda de la tecnología sanitaria más avanzada y la entrega vocacional más cercana y comprometida. Quería dejar este testimonio personal aprovechando la oportunidad que me brinda este discurso y antes de que con el tiempo, me desmemorie y los recuerdos dejen de estar definitivamente disponibles.

PROF ANTONIO GONZALEZ GONZALEZ

Sesión de Apertura del Curso Académico 2017-2018 el día 18 de octubre del 2017 en el Salón de Actos del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte (C/San Bernardo 49)

TRIBUNA HUMANÍSTICA

CITA CON MIS RECUERDOS AL FINAL DEL CAMINO DE LA VIDA

Médicos: maestros y amigos, que dejaron en mí, imborrable huella científica y humana.

(A ellos admiré. De ellos aprendí. Y a todos los tengo presentes en mi recuerdo).

Primer apartado

Profesor Julio Cruz y Hermida



Profesor Julio Cruz y Hermida

Alonso Fernández, Francisco:

Eminente psiquiatra español, con Cátedra en Madrid hasta su jubilación, fue también un brillante Médico Humanista, creador con acento propio de la Psicohistoria. Académico numerario de la Nacional de Medicina, no acierto a comprender cómo no lo fue también de la de “La Historia”. Notable hagiógrafo de Santa Teresa de Jesús, a la que estudió a fondo en sus enfermedades y fenómenos paranormales. También lo hizo con otros personajes de la Historia, específicamente con Felipe IV.

Su vasto currículum no se puede comentar en tan poco espacio; sólo diré que ha sido una gran figura de la Medicina española. En la Real Academia Nacional de Medicina compartimos estudios y debates diversos. Su magisterio cultural siempre los engrandecía.

Fuimos y somos entrañables amigos unidos por valores similares. A sus más de 90 años, continúa mandándome invitaciones a sus Conferencias. Un admirable ejemplo de cultura y pedagogía digno de ser alabado e imitado.

Alvargonzález Quijano, Mario:

Hombre trabajador e inteligente que tras terminar la Carrera de Medicina, desvió su trabajo hacia otro Sector de la Sanidad: la gerencia de Laboratorios Farmacológicos en donde sobresalió. Pero no solo fue un prosaico y deshumanizado Gerente alejado de los propios Médicos; quiso y supo conectar bien con ellos. Desde su importante cargo de Director Gerente de la Delegación en Madrid del prestigioso **Laboratorio italiano “Carlo Erba”**, nos ayudó a los Médicos con inquietudes y proyectos científicos pero sin recursos económicos para poder realizarlos, a conseguirlos, convirtiéndose en un auténtico mecenas de la profesión y la cultura médica poniendo a nuestra disposición, en los Cursos Monográficos de actualización de diferentes especialidades, su acogedor Salón de Actos de la madrileña calle rey Francisco, junto a la Princesa y frente al palacio de Liria de los Alba, encargándose generosamente de promocionar los eventos con envío de Programas y Carteles para los Hospitales, refrigerios en los descansos de las Conferencias o Mesas de Debate y costeadando los gastos de traslado y alojamiento de las Figuras Médicas nacionales y extranjeras invitadas a las Reuniones, que acudían desde alguna zona de nuestro país o desde sus lugares de origen.

Personalmente conté con su inestimable ayuda en muchos de los actos científicos que organicé y por su Sede pasaron a enseñar a los Cursillistas, las más relevantes figuras de la época (1955-1970). También Carlo Erba, por su mediación,

costeó la Edición de mi tesis Doctoral y el posterior reparto de ejemplares a muchos de los Ginecólogos españoles y Centros maternos.



Francisco Alonso Fernández

En los años 80, Erba cerró su Delegación de Madrid y Mario tuvo que volver a sus primigenias raíces, pidiendo el reintegro en la Seguridad Social de su primitiva plaza de Medicina General. Terminó así su irrepentible vida de mecenazgo y contacto con una gran parte de la Figuras de la medicina para convertirse en un anónimo médico más del “Seguro de Enfermedad”.

Fueron tiempos malos. Venta del Chalet de la Florida y traslado a una vivienda más modesta. Surge la grave enfermedad de su hijo mayor y la no menos grave de Margarita, su fiel e incondicional esposa y compañera que finalmente sucumbe ante un agresivo tumor genital, dejándole a Mario un hijo con la puerta abierta para que también se marchara por ella.

El doctor Mario Alvargonzález tiene ahora más de 90 años y vive solo con una eficaz cuidadora. Él, que discurría entre legiones de invitados a su casa y a los Cursos que organizaba en la Sede de Erba, ahora ya no tiene invitados. La pasada Navidad le llamé por teléfono para saber cómo estaba e intentar ir a buscarle para que almorzara con nosotros. No fue posible. Solo unas pocas palabras para excusarse: “Julio estoy triste, muy triste. Me invade la soledad”. Lo entiendo porque he llegado a publicar un libro sobre la misma que me ha aclarado algunas cosas. La soledad de Mario la palían, en cierta medida, los dos hijos que le quedan vivos y los nietos. Pero la soledad no es solo un estado físico de ánimo, se lleva en el alma y en su caso, su nombre es otro: **Margarita**, la mujer que se vio obligada a abandonarle arrastrada por su terrible enfermedad.

Traigo a Mario a este recordatorio por si alguien que le conoció puede leerlo. Fue un hermoso ejemplo para la Medicina y la Amistad. Un rutilante y gozoso punto de referencia en el mundo médico del siglo pasado. Hoy ya no le queda nada. Bueno sí, la soledad que se ha hecho consustancial con él y no permite que nadie se la arrebate.

¡Ánimo querido amigo! Siempre te recuerdo y proclamo públicamente lo mucho que hiciste por la ciencia y la cultura médica humanística en general y, personalmente por mí, en lo particular.

El recuerdo de Margarita es el mejor antídoto contra tu soledad. Aunque lejos, piensa que la tienes cerca.

Aza Díaz Vital:

Don Vital ocupó un preeminente lugar en la Ginecología española de la primera mitad del s. XX, en donde alcanzó merecida fama y prestigio, disfrutando de una selecta clientela privada, sobre todo de la élite de actrices de Teatro, en las que el nombre de su padre, Vital Aza, ilustre comediógrafo y autor de importantes y conocidas Obras, influía en gran manera, impulsándolas a mostrar sus problemas ginecológicos a quien se llamaba como el autor del “Rey que rabió”.

Su biografía nos descubre que nació en 1890 en la pequeña localidad asturiana de Mieres del Camino, pueblo al que le tengo especial estima, ya que, según me contaron mis abuelos, también en el mismo nació mi madre.

Don Vital estudió la Carrera de Medicina en la madrileña Facultad de Medicina de San Carlos y, tras finalizarla, ingresó como Médico Interno en el Servicio del Catedrático D. **Sebastián Recasens**, junto al que acabó su formación de la Especialidad; formación iniciada en 1910 y tutelada por el prestigioso Ginecólogo **Doctor Becerro de Bengoa**.

En 1920 fundó en Madrid el célebre “Sanatorio de Santa Alicia”, en pleno barrio de Salamanca, dotado de toda clase de recursos actualizados para Consultas y hospitalización privada de enfermos de Cirugía General y de Obstetricia y Ginecología, que pronto alcanzaría el rango de primera Clínica privada de la Corte.

Ingresó en la Real Academia Nacional de Medicina en 1934, con un solemne Discurso sobre “Derechos y deberes biológicos de la Mujer”, de alto contenido social y lógica repercusión y controversias en los medios sanitarios.

El Dr. Vital Aza era un hombre culto, inteligente y afable, que renunció a la fama del apellido teatral, cambiándolo por el de la celebridad ginecológica, que si consiguió. En una tertulia organizada por la Sociedad Española de Médicos Escritores,

a la que pertenecía, oí decirle a un periodista estas palabras: “Soy consciente de que la celebridad de mi apellido no la he ganado con mis méritos, se la debo a mi padre. Por ejemplo el nombre de la calle que en Madrid, lleva mi nombre, no me la dieron a mí si no a mi progenitor, aunque confieso que me hubiera gustado que la placa pusiera <Calle del Doctor Vital Aza>. Perdone este desahogo de perversa vanidad”.



Aza Díaz Vital
Autor: J.A. Ávila

Se sentía cercano a todas las personas que transitaban a su lado. En un descanso del Congreso de Ginecología celebrado en Madrid en 1952, aproveché para integrarme en un grupo que comandaba D. Vital, rodeado de jóvenes ginecólogos que escuchaban atentamente su palabra. Amigo de la anécdota, nos contó una, ciertamente divertida: <Un conocido Empresario de la capital, acudió a su Consulta por intensas molestias en su miembro viril, con el temor de que aquello fuera cáncer. Lo exploró detenidamente el Dr. Vital Aza y le dijo “querido amigo: afortunadamente usted no tiene ningún cáncer, lo que si tiene son unas **purgaciones de garabatillo**, que naturalmente las curaremos”> Se comentó por todo el Congreso la jocosa anécdota contada por Vital Aza, y desde entonces y mientras duró el mismo, se cambió la correcta denominación de Blenorragia, por la de “purgaciones de garabatillo” del Dr. Vital Aza.

Poco tiempo después, acudí a su Despacho de “Santa Alicia” para entregarle la separata de un trabajo mío publicado sobre “Mitos y antojos de la preñada y la puerpera”. Con tal motivo le confesé mi doble afición por la Ginecología y el Humanismo Médico, contestándome con unas palabras que estimé importantes y que, para que no se me olvidaran, las apunté al regresar a mi casa. “Los Ginecólogos pensamos, escribimos y elucubramos con una solidez y multivariedad de conceptos humanos, dimanados del cotidiano trato con la mujer y su fenómeno reproductivo, que colegas de otras Especialidades no tienen. Amigo Cruz, le aconsejo que intente siempre ser ginecólogo, pensador y escritor. Creo que esa triada es a la que debemos aspirar todos los que nos dedicamos al cuidado corporal físico y psíquico de la mujer”.

Al cabo de muchos años, este viejo ginecólogo que les habla con la pluma, sigue percibiendo sus palabras en el interior de su alma y continuar aspirando a ser lo que el Dr. Vital Aza le recomendó en el ya lejano 1953.

Él, que tantas vidas salvó, no pudo salvar la propia. Sabedor resignado de que un grave proceso leucémico avanzaba inexorablemente para terminar con su vida, ocultó cuidadosamente la sentencia del diagnóstico de sus médicos, hasta a sus familiares más allegados, para evitarles mayor sufrimiento. El 12 de octubre de 1961, falleció en Madrid a los 71 años, con una envidiable paz y resignación. Vital Aza, supo pasar, de la fama a la leyenda. La fama es efímera, la leyenda permanece para siempre, transformándose en recuerdo.

Un regalo para"todas-os"

Atrás quedan muchos días de fiestas, alegría, incluso para algunos que ya “peinamos canas”, sentimientos confluentes de nostalgia, reflexionescasi 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 específicas 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

PROGRAMA

7^a Reunión científica



ginep
ginecólogos
privados

Sitges

HOTEL MELIÁ SITGES

19 y 20 de Octubre de 2018

Programa preliminar

VIERNES 19 DE OCTUBRE

MAÑANA

09.00 • 09.15

Presentación de la reunión y objetivos.

MESA 1

09.15 • 10.00

¿Sabemos las pautas de tratamiento hormonal en la menopausia?

MESA 2

10.00 • 10.30

De la microbiota a la microbiota.

10.30 • 11.00

El desafío de individualizar el tratamiento de la atrofia vulvo-vaginal.

11.00 • 11.30

Las nuevas posibilidades en el manejo de la salud de la mujer.

11.30 • 12.00

Pausa - Café

MESA 3

12.00 • 12.30

La osteoporosis y el ginecólogo.

12.30 • 13.00

La era de los antioxidantes y minerales.

13.00 • 13.30

Recomendaciones de Vitamina D en ginecología.

13.30 • 14.00

Mejorar el deseo sexual, sigue siendo uno de nuestros compromisos.

14.00 • 15.30

Comida

TARDE

MESA 4

15.30 • 16.00

Infecciones vaginales: protocolos.

16.00 • 16.30

Quistes simples de ovario, espero u opero.

16.30 • 17.00

Anillo vs píldora anticonceptiva hormonal.

17.00 • 17.30

Pausa - Café

MESA 5

17.30 • 18.00

VPH, qué hay de novedoso.

18.00 • 18.30

Liquen escleroatrófico: una epidemia.

18.30 • 19.00

Últimos fármacos aparecidos en ginecología.

19.00

Homenaje

SÁBADO 20 DE OCTUBRE

MESA 6

09.00 • 09.30

Los test genéticos para la consulta privada: cuáles y cuándo.

09.30 • 10.00

El láser vaginal vs radiofrecuencia.

10.00 • 10.45

Deporte y nutrición. ¿Cuál es nuestro papel?

10.45 • 11.15

Pausa - Café

MESA 7

11.15 • 11.45

Disminuir gastos en una consulta. ¿Cómo?

11.45 • 12.15

Por fin tenemos el nuevo nomenclator.

12.15 • 12.45

Hacia dónde va la ginecología privada en España.

12.45

CLAUSURA

Formulario de solicitud de información

Si está interesado en recibir más información acerca de esta reunión, por favor no deje de completar este formulario con sus datos y envíelo a la Secretaría Técnica por cualquiera de estas tres vías:

- Fax: +34 91 517 87 89
- Correo electrónico: ginep@meetandforum.com
- Correo postal: Meet & Forum. Pº Sta. María de la Cabeza, nº 66, Entreplanta. 28045, Madrid.

DATOS DE CONTACTO

Nombre:

Apellidos:

E-mail:

Teléfonos:

Dirección:

Ciudad – Provincia:

C.P.:

Centro de Trabajo:

Cargo en el Centro:

A fin de que el evento sea lo más útil e interesante posible para todos los asistentes, le solicitamos nos informe sobre qué temas le gustaría que se abordasen en esta reunión.

He leído y acepto las condiciones y política de privacidad.

Política de privacidad

De conformidad con la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, le informamos que sus datos personales serán incorporados a un fichero automatizado cuyo responsable es Meet & Forum S.L. (Pº Sta. María de la Cabeza, 66, Entreplanta, 28045, Madrid), para la correcta prestación de los servicios que la empresa ofrece a sus clientes. En todo momento Ud. podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación u oposición en la dirección secretaria.tecnica@meetandforum.com

CORTAR



7ª Reunión Científica GINEP

19 y 20 de Octubre de 2018

Sede de la Reunión:

HOTEL MELIÁ SITGES

Carrer de Joan Salvat Papasseit, 38

08870 Sitges

INSCRIPCIÓN

TARIFA DE INSCRIPCIÓN

Inscripción individual: 325 €

Incluye:

- *Participación en las sesiones científicas.*
- *Cafés de trabajo.*
- *Comida buffet.*
- *Diploma de asistencia.*

No incluye: Cena opcional.

Cena opcional: 60 €

SECRETARÍA TÉCNICA:



Paseo Santa María de la Cabeza, 66.

Entrepanta • 28045 Madrid

Tel.: +34 91 517 87 88

Fax: +34 91 517 87 89

ginep@meetandforum.com

www.meetandforum.com

ORGANIZADA POR:



Centro Médico

Instituto Palacios

Salud de la Mujer



www.facebook.com/comunidadginep



[@ReunionGINEP](https://twitter.com/ReunionGINEP)

MÁS INFORMACIÓN EN:

www.ginep.es



A.M.A. ofrece dos nuevas prestaciones gratuitas para sus pólizas de automóvil

- La ayuda técnica de un “manitas” y un servicio para llevar el coche a la ITV y gestoría administrativa
- El mecánico “manitas” realiza pequeños arreglos para los que no es necesario acudir al taller
- El servicio de ITV incluye una inspección audiovisual del vehículo, con revisión de elementos de seguridad
- Las pólizas a todo riesgo de A.M.A. están reconocidas por la OCU como una de las dos mejores del mercado español

Madrid, 23 febrero de 2018

A.M.A. Seguros, la Mutua de los Profesionales Sanitarios, pone en marcha este año nuevos servicios totalmente gratuitos para sus seguros de Automóvil. La compañía, única especializada en ofrecer todo tipo de seguros para los profesionales sanitarios y sus familiares, está introduciendo constantes mejoras en sus coberturas para el automóvil.

En este afán por seguir mejorando sus pólizas, A.M.A. pone en marcha este año dos nuevas prestaciones totalmente gratuitas para sus mutualistas: el “Manitas del automóvil” y un servicio para llevar el coche a la ITV y de gestoría administrativa del automóvil.

A través del servicio de “Manitas” un mecánico se traslada al lugar elegido por el mutualista para realizar aquellas pequeñas operaciones en las que no sea necesario acudir al taller (sustitución de bombillas, escobillas o fusibles; configuración de dispositivos electrónicos como bluetooth, navegador, TVs y DVDs; y ayuda en la instalación de determinados accesorios como portaesquíes, barras de transporte, sillas para transporte de niños o remolques).

Además el “servicio de cortesía” incluido en todas las visitas conlleva la comprobación de niveles e inspección de ciertos elementos de seguridad del vehículo.

Por su parte, el servicio de recogida y entrega del automóvil en la ITV también ofrece una inspección audiovisual y manual previa del vehículo, donde se revisarán ciertos elementos (cinturones, alumbrado, anclajes de sillas, claxon, matrículas, neumáticos, etc.). Y por supuesto la gestión de la cita queda sujeta a la disponibilidad del mutualista y del centro de ITV de su zona.

A su vez, el servicio gratuito de gestoría incluye la realización ilimitada de trámites administrativos relativos a la documentación del conductor (renovación del carnet de conducir, transferencias, cambios, duplicados, etc.).



Los seguros a todo riesgo de A.M.A. han sido reconocidos recientemente entre los dos mejores del mercado, según la encuesta independiente de satisfacción realizada por la Organización de Consumidores y Usuarios (OCU), en la que 13.000 socios de la organización evaluaron 25 compañías de seguros de automóvil en España.

NOTA DE PRENSA A.M.A.

Seguro de Automóvil

EL SEGURO A TODO RIESGO DE A.M.A. SEGUNDO MEJOR VALORADO POR LA OCU

Fuente: Encuesta Satisfacción OCU nov-2017

Nuevos **SERVICIOS GRATUITOS** para su Automóvil



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, fisiología, patología clínica (diagnóstica o terapéutica), 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 indicar el TIPO de artículo (ver tipos más abajo).
- 2a Página: Resumen (máximo 200 palabras, será claro y conciso. No se emplearán citas bibliográficas ni abreviaturas.), 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 ser 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 cambios o correcciones a realizar si fuese necesario. En caso de aceptación en un tiempo adecuado se le enviará al mismo autor las galeras 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 día 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 HUMANÍSTICA:** 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 las 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 ser 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 informáticas, cualquiera que sea su soporte, hoy existen y que puedan crearse en el futuro.

