

Atención Primaria

www.elsevier.es/ap



GRUPOS DE EXPERTOS DEL PAPPS

Actividades preventivas en la mujer

Alberto López García-Franco, Lorenzo Arribas Mir, Emilia Bailón Muñoz, M. José Iglesias Piñeiro, Julia Ojuel Solsona, Blanca Gutiérrez Teira, Merce Fuentes Pujol, Isabel del Cura González, Jacinta Landa Goñi y Pablo Alonso-Coello

Grupo de la Mujer del PAPPS

Actividades preventivas en el embarazo

El seguimiento de embarazos de bajo riesgo obstétrico en atención primaria (AP) supone básicamente la realización de actividades de promoción y prevención de la salud que deben iniciarse al manifestar la mujer deseo de gestación, identificando posibles riesgos de exposición laborales-ambientales (Ley 39/1999 de conciliación de la vida familiar y laboral) (evidencia C), y promocionando hábitos saludables en la mujer y su pareja.

En los países desarrollados, las tasas de mortalidad perinatal y materna han presentado notable descenso en las últimas décadas (tabla 1), estas tasas expresan la calidad de la atención durante la gestación¹.

Para prevenir la transmisión vertical de infecciones se recomienda solicitar a todas las mujeres al inicio del embarazo o con deseo de gestación una serología^{2,3} de lúes (evidencia B); toxoplasma (evidencia B), es controvertida su repetición durante el embarazo; rubéola, si es negativa vacunar tras el parto (evidencia B), y virus de la inmunodeficiencia humana (evidencia A). La serología de hepatitis B (evidencia A) se solicita preconcepcional si hay riesgo de exposición, y siempre en la semana 28. Ofertar serología para cribado de enfermedad de Chagas, al inicio del embarazo o preconcepcional, a las mujeres procedentes de países latinoamericanos con endemia. Para el cribado se utiliza un test rápido de inmunocromatografía que detecta Ac frente *Trypanosoma cruzi* (tabla 2). En madres portadoras evitar prácticas invasivas durante la dilatación, no es indicación de cesárea. Tras el alumbramiento, estudio anatomopatológico de placenta, la afectación placentaria no implica infección. En caso de enfermedad aguda de la madre se in-

Tabla 1 Tasa de mortalidad perinatal*

Continente africano	80
Sur-Asia	66
Canadá-Estados Unidos	7
Centroamérica	35
Sudamérica	
Chile	8,8
Bolivia	55
España	4,9
Unión Europea	

*Muerte fetal tardía + neonatal precoz/1.000 nacidos.

Tabla 2 Serología de Chagas

Falsos positivos	Falsos negativos
Reacción cruzada con los antígenos de leishmania, plasmodio, mycobacteria tuberculosa y <i>Treponema pallidum</i>	Cuadros de inmunodeficiencias, pacientes ya tratados de enfermedad de Chagas y en portadores de VIH

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

crementa el riesgo de transmisión, no se puede tratar durante el embarazo ya que el benznidazol y el nifurtimox, tratamientos efectivos, están contraindicados en el embarazo; si presenta enfermedad crónica mayor, el riesgo de transmisión es del 5-6% entre la 22-26 semanas de gesta-

Tabla 3 Protocolo de seguimiento de embarazo							
Semana	Anamnesis	Exploraciones	Análítica de sangre	Cultivos	Consejos	Inmunizaciones	Quimioprofilaxis
Muy precoz	Antecedentes familiares y personales ginecoobstétricos	Peso, talla, PA, altura uterina	Hemograma. Uricemia, grupo Rh y test de Coombs indirecto, lúes, <i>Toxoplasma</i> , rubéola, VIH, marcadores bioquímicos. 1.º trimestre (semana 10)		Generales: dieta equilibrada; educación maternal; dejar de fumar y beber; asistir a los controles; consulta telefónica	Antitetánica	Ácido fólico 0,4 mg/día periconcepcional (desde 1 mes antes de la concepción hasta la semana 12)
	FM, FO, FUR, molestias, síntomas, hábitos				Situaciones especiales: dieta equilibrada (si la dieta es pobre y si hay riesgo de HTA); aporte extra de yodo (en zonas endémicas); cambio de puesto de trabajo (tareas duras y de riesgo); apoyo social (mujeres desfavorecidas)		En áreas con aporte deficitario se recomiendan suplementos de yodo
12	Informar	Ecografía					
16	¿Cómo se encuentra?	PA, altura uterina, latidos fetales	Marcadores bioquímicos 2.º trimestre (14-16)	Urocultivo	(35-37)		
20	¿Le preocupa algo?	Ginecológico, ecografía	-	-			
24	Revisar lo relevante de la historia clínica y la evolución	PA, altura uterina, latidos fetales					
28		PA, altura uterina, latidos fetales	Hemograma, HBsAg, test O'Sullivan (24-26), test Coombs indirecto				
32		Ginecológico	-	-			
36		PA, altura uterina, latidos fetales, estática fetal	Preoperatorio (epidural)	Cultivo vaginorrectal, EGB			
38		PA, altura uterina, latidos fetales, estática fetal					
> 38		Ginecólogo					

EGB: *Streptococcus agalctiae* grupo B; FM: fórmula menstrual; FO: fórmula obstétrica; FUR: fecha última regla; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; HTA: hipertensión arterial; PA: presión arterial; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

ción. En ausencia de grietas sangrantes en el pezón, la lactancia materna no está contraindicada. Informar al pediatra de los recién nacidos hijos de madres portadoras, que requieren seguimiento el primer año de vida para valorar una posible transmisión materna. En los casos de transmisión maternofetal, la eficacia del tratamiento con nifurtimox en el primer año de vida puede alcanzar una tasa de curación del 100%⁴⁻¹⁰.

Se debe prevenir exposición a hipertermia^{11,12}.

Son fármacos absolutamente contraindicados en la gestación: dietilestilbestrol, talidomida, misoprostol, andrógenos, retinoides y dosis > 5.000 U de vitamina A. Evitar la automedicación, pero no abandonar fármacos específicos (antiepilépticos, antiasmáticos). Ante dudas de riesgos teratógenos se puede consultar al Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE) (tel. 91 822 24 35). El tabaquismo se asocia a un mayor riesgo de aborto¹³. Respecto al alcohol no hay dosis segura¹⁴. Aconsejar bajar el consumo de cafeína a 50 mg/día (1 taza de café expreso contiene entre 100-150 mg), cifras superiores a 300 mg/día¹⁵ puede inducir abortos, infertilidad, teratogenia. En caso de antecedentes familiares o personales de enfermedades hereditarias aconsejar consejo reproductivo.

La primera visita debe realizarse lo más precoz posible, antes de la semana 12 de gestación. Los últimos ensayos clínicos coinciden en realizar menos visitas¹⁶, los resultados son similares con 4-9 visitas, frente a 9-15 visitas (evidencia B).

En la tabla 3 se recogen las intervenciones en el seguimiento de embarazos de bajo riesgo en AP¹⁷.

Se recomienda la ingesta de ácido fólico periconcepcional para evitar la presentación de defectos del tubo neural en mujeres con deseo de gestación (evidencia A)¹⁸. Las indicaciones y dosificación de ácido fólico se recogen en la tabla 4.

En el embarazo *no* se debe ofrecer suplementos de hierro sistemáticamente¹⁹. Para el cribado de anemia basta una determinación de hemoglobina/hematocrito en la primera visita y otra entre las semanas 24-28 (evidencia A).

Durante el embarazo se produce un incremento de la función tiroidea, con aumento de los requerimientos diarios de yodo, pasando de 150 a 250 µg/día. En gestantes españolas se ha constatado que la dieta no aporta los requerimientos diarios de yodo necesarios para la formación de hormonas tiroideas maternas. Durante el primer trimestre de gestación, el desarrollo cerebral y auditivo del feto está influido

por las hormonas tiroideas maternas, por lo que organismos internacionales recomiendan ingesta diaria a las gestantes de 200 µg de yodo²⁰⁻²³ (evidencia limitada pendiente resultados). La levotiroxina es un fármaco seguro para tratar hipotiroidismo, se debe mantener, incrementando un 30-50% la dosis en el embarazo (categoría A de la Food and Drug Administration), en caso de hipertiroidismo se pueden usar tiamazol (categoría D) y carbimazol (categoría D).

La obesidad o la delgadez extrema al inicio del embarazo se asocian con malos resultados obstétricos^{19,24} (evidencia B).

Se debe realizar la toma de presión arterial (PA) en todas las visitas²⁵. Los estados hipertensivos inducidos por el embarazo (EHE) son una de las 4 primeras causas de mortalidad materna y de morbilidad perinatal (evidencia A). Determinar uricemia al inicio es una referencia útil, su incremento en el curso de EHE es un marcador precoz de eclampsia.

Se debe solicitar grupo sanguíneo, factor Rh y test de Coombs indirecto en la primera visita¹⁹ (evidencia B). El test Coombs indirecto debe realizarse siempre en la primera visita y en la semana 28 a todas las gestantes (evidencia B).

La incidencia de isoimmunización ha descendido desde que se estableció la profilaxis con gammaglobulina específica anti-D de rutina (0,1%); se recomienda administrar una dosis completa (300 µg) de inmunoglobulina D si el test de Coombs es negativo en el tercer trimestre en gestantes Rh-.

No hay pruebas concluyentes de que la realización sistemática de ecografías mejore los resultados obstétricos. Se recomienda la auscultación de latidos fetales mediante Doppler a partir de la semana 12 (evidencia D). No está recomendado el registro ecocardiográfico sistemáticamente anteparto (evidencia A). Se aconseja realizar las maniobras de Leopold a partir de la semana 31 (evidencia C).

La prevalencia de diabetes gestacional en España oscila entre un 6 y un 8%²⁶; para su cribado se utiliza el test de O'Sullivan; su realización sistemática en todas las gestantes es cuestionable²⁷, se recomienda su realización en gestantes con factores de riesgo (tabla 5) entre las semanas 24-28 (evidencia limitada pendiente resultados). Con resultados de entre 140-189 mg de glucemia debe realizarse una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 100 g, un resultado del cribado de 190 mg o más es diagnóstico, no precisa realizar la SOG con 100 g.

A raíz del estudio HAPO²⁸, que relaciona glucemia materna con resultados fetales adversos, se están revisando las recomendaciones para cribado y diagnóstico. Es posible que a corto plazo cambien las recomendaciones de cribado de diabetes gestacional y se recomiende la realización de SOG

Tabla 4 Prevención con ácido fólico de los defectos del tubo neural (DTN)

Mujeres de alto riesgo (antecedentes de gestación con DTN) con deseo de gestación: 4 mg/día de ácido fólico, 3 meses antes de la concepción y en los primeros 3 meses del embarazo (evidencia A)

Mujeres de bajo riesgo (sin antecedentes de gestación con DTN) con deseo de gestación: 0,4 a 0,8 mg/día de ácido fólico, 1 mes antes de la concepción y en los primeros 3 meses del embarazo (evidencia A)

Mujeres en edad fértil con posibilidad de embarazo no planificado: 0,4 mg/día de ácido fólico (evidencia B)

Tabla 5 Factores de riesgo. Diabetes gestacional (DG)

- Historia de diabetes en familiares de primer grado
- Obesidad definida como un IMC > 30
- Antecedentes de tolerancia alterada a la glucosa o DG
- Malos antecedentes obstétricos (abortos, muerte fetal *sine causa*, macrosomía fetal [> 4 kg], malformaciones)
- Pertenencia a grupo étnico con elevada prevalencia (afroamericana, indias puma, etc.)

IMC: índice de masa corporal.

con 75 g de glucosa a todas las gestantes con extracción basal y a las 2 h.

El cribado de bacteriuria asintomática (BA) mediante urocultivo se realiza en la semana 16²⁹ (evidencia limitada pendiente resultados) y se repite en la semana 28. La BA de la gestante se debe tratar.

Para el cribado de portadoras de estreptococo *agalactiae* grupo B se recomienda cultivo vaginorrectal sistemáticamente a todas las gestantes^{30,31} entre las semanas 35 y 37. No hay que tratar a las portadoras hasta el momento del parto. Es una medida muy eficaz para prevenir sepsis, meningitis y neumonías en recién nacido (evidencia A).

Las técnicas de cribado con marcadores bioquímicos y ecografía (traslucencia nugal y huesos nasales) en el primer trimestre son uno de los mejores métodos para valorar en la gestante el riesgo de ser portadora de un feto con alteración cromosómica³²⁻³⁷. La tabla 6 recoge las tasas de detección de síndrome de Down según estrategias de cribado en el primero y segundo trimestres. Las técnicas diagnósticas son la biopsia corial en el primer trimestre y la amniocentesis en el segundo.

Durante el embarazo se consideran vacunas seguras aquellas en las que el material utilizado son virus o bacterias muertos o inactivados (gripe, hepatitis B). Actualmente se recomienda la vacuna tétanos-difteria de adulto. En caso de riesgo exposición se puede administrar vacuna meningocócica, poliomielititis parenteral, rabia y hepatitis A.

No se dispone de información acerca de la seguridad en el embarazo de las vacunas tifoidea parenteral y del cólera, en caso necesario realizar balance riesgo-beneficio. Durante el embarazo está contraindicada la administración de las vacunas en las que el material usado son virus

Tabla 6 Tasas de detección de síndrome de Down por estrategias de cribado

Estrategia	Semana de gestación	Marcadores	% detección
1	10	BHCG, AFP, ENC y PAPP A	77,4
2	11-13	TN	72,9
3	10 y 11	BHCG, AFP, ENC, PAPP A y TN	91,6
4	11-13	TN y HN	92,4
5	10 y 11	BHCG, AFP, ENC, PAPP A, TN y HN	97,5
6	15-19	BHCG y AFP	63,2
7	15-19	BHCG, AFP y ENC	66,8
8	15-19	BHCG, AFP, ENC e inhibina A	72,1

AFP: alfafetoproteína; BHCG: beta gonadotropina coriónica libre; ENC: estriol no conjugado; HN: hueso nasal; PAPP A: proteína A plasmática asociada al embarazo; TN: translucencia nugal.
Tomado de Howard Cuckle. Lancet. 2001;358:1658-9.

Recomendaciones en el puerperio

- Los antisépticos yodados están contraindicados durante el embarazo, el parto y la lactancia, en la madre y en el recién nacido
- Cribado de fenilcetonuria en todos los recién nacidos a partir del quinto día y de hipotiroidismo tras el parto (evidencia A). Los recién nacidos de madres portadoras de AgHBs (antígeno de superficie de la hepatitis B) deben recibir, además de la vacuna, gammaglobulina específica en las primeras 12 h. Las madres Rh- de un hijo Rh+ deben recibir en posparto gamma anti-D
- A los hijos de madres portadoras de *T. cruzi* que presentan serología positiva se les debe realizar tratamiento específico; si la serología es dudosa o negativa al nacimiento, el pediatra les debe realizar seguimiento durante el primer año de vida

Bibliografía

1. Mortalidad y morbilidad. Información sobre la situación en España. Disponible en: www.msc.es/salud/epidemiologia/materno_infantil/mortalidad_morbilidad.htm
2. Enkin M, Keirse MJ, Renfrew M, Neilson J, Crowther C, Duley L, et al. A guide to effective Care in Pregnancy and childbirth. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2003.
3. Ortega-Benito JM. Cribado prenatal de la toxoplasmosis congénita. Med Clin (Barc). 2001;116:385-9.
4. Schmunis AG. Epidemiología de la enfermedad de Chagas en países no endémicos: el papel de la migración internacional. Memoria Instituto Oswaldo Cruz. 2007;102 Supl 1:75-85.
5. Del Pino M, Coll O. Enfermedad de Chagas, transmisión maternofetal, experiencia recogida en nuestro centro. Enf Emerg. 2006;8:37-9.
6. Soriano A, Verges M, Muñoz J, Castells C, Portus M, Gascón J. Prevalencia de la infección por *Tripanosoma cruzi* en la población infantil y en las mujeres de edad fértil inmigrantes procedentes de América Central y del Sur. Enf Emerg. 2007;9:28-35.
7. Saldaña I, Hernández V, Cubero P. Enfermedad de Chagas: abordaje de una afección emergente en nuestro país. FMC. 2009;16:68-76.
8. Ramos JM, Milla A, Sánchez V, Verges M, Toro C, Gutiérrez F. Cribado prenatal de la infección por *Tripanosoma cruzi* y virus linfotróficos humano de células-T en gestantes latinoamericanas. Enferm Infec Microbiol Clin. 2009;27:165-7.
9. Grupo de Trabajo Científico WHO. Reporte sobre enfermedad de Chagas 17-20 de abril 2005, Buenos Aires 2007. Disponible en: www.who.int/tdr
10. Herman E, Truyen C, Alonso-Vega C, Rodríguez P, Berthe A, Torrico F, et al. Congenital transmission of *Tripanosoma cruzi* is associated with maternal enhanced parasitemia and decreased production of interferon-gamma in response to parasite antigens. J Infect Dis. 2004;189:1274-81.
11. Graham JM, Matthew JE, Marshall JE. Teratogen update: gestational effects of maternal hyperthermia due to febrile illnesses and resultant patterns of defects in humans. Teratology. 1998;58:209-21.
12. Moretti ME, Bar-Oz B, Fried S, Koren G. Maternal hyperthermia and the risk for neural tube defects in offspring: systematic review and meta-analysis. Epidemiology. 2005; 16:216-9.

13. McDonald AD, Armstrong BG, Sloan M. Cigarette, alcohol and coffee consumption and prematurity. *Am J Public Health*. 1992; 82:87-90.
14. Coles CD. Impact of prenatal alcohol exposure on the newborn and the child. *Clin Obstet Gynecol*. 1993;36:255-66.
15. Mills JL, Holmes LB, Aarons JH, et al. Moderate caffeine use and the risk of spontaneous abortion and intrauterine growth retardation. *JAMA*. 1993;269:593-7.
16. Dowswell T, Carroli G, Duley L, Gates S, Gülmezoglu A, Khan-Neelofur D, et al. Paquetes alternativos de atención prenatal versus estándar para el embarazo de bajo riesgo. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; Issue 10. Art. No.: CD000934. Doi:10.1002/14651858.CD000934.
17. Arribas L, Bailón E, Marcos B, Ortega A. Protocolo embarazo y puerperio. *Protocolo FMC*. 2000;4.
18. De-Regil L, Fernández-Gaxiola A, Dowswell T, Peña-Rosas J. Efectos y seguridad de la administración periconcepcional de suplementos de folato para la prevención de los defectos congénitos. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010; Issue 10. Art. No.: CD007950. Doi:10.1002/14651858.CD007950.
19. National Health Service. Antenatal care: Routine care for the healthy pregnant woman. National Collaborating Centre for Women's and children's. 2nd ed. London: Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008. Disponible en: www.nice.org.uk/nicemedia/live/11947/40145/40145.pdf
20. WHO, UNICEF, ICCIDD. Assesment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination 3rd ed. Geneva: WHO; 2007.
21. Zimmermann M, Delange F. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendation. *Eur J Clin Nutr*. 2004;58:979-84.
22. De Santiago J, Pastor J, Escobar del Rey F, Morreale de Escobar G. Deficiencia de yodo y función tiroidea de la embarazada. *Endocrinología*. 1999;46 Supl 1:7.
23. Díaz-Cardoniga FJ, Delgado-Álvarez E. Déficit de yodo en España: situación actual. *Endocrinol Nutr*. 2004;51:2-13.
24. Cnatingius S, Bergström R, Lipworth L, Kramer M. Prepregnancy weight and risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 1998;338:147-52.
25. Bergel E, Carroli G, Althabe F. Métodos ambulatorios versus métodos convencionales para el control de la presión arterial durante el embarazo. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 Issue 3. Art. No.: CD001231. Doi:10.1002/14651858.CD001231.
26. Grupo Español para el Estudio de la Diabetes y Embarazo. Guía Asistencial 2006. *Prog Obstet Ginecol*. 2007;50:249-64.
27. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from preconception to the postnatal period. National Collaborating Centre for Women's and Children's. 2nd ed. London: Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence; 2008.
28. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, Trimble ER, Chaovarindr U, Coustan DR. Hyperglycaemia and adverse pregnancy outcomes. HAPO Study Cooperative Research Group. *N Engl J Med*. 2008; 358:1991-2002.
29. Villar J, Lydon-Rochelle M, Gülmezoglu A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *The Cochrane Library*, Issue 4. Oxford: Update Software; 1999
30. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. A public health perspective. *MMWR*. 1996;45:1-24.
31. De la Rosa Fraile M, Cabero L, Andreu A, Rao G. Prevention of group B streptococcal neonatal disease. A plea for a European Consensus. *Clin Microbiol Infect*. 2001;7:1-4.
32. Nicolaidis KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*. 1992;304:867-9.
33. Chasen ST, Skupski DW, McCullough LB, Chevernak FA. Prenatal informed consent for sonogram. The time for first-trimester nuchal translucency has come. *J Ultrasound Med*. 2001;20: 1147-52.
34. Cicero S, Curcio P, Papageorgiou A, Sonek J, Nicolaidis K. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet*. 2001;358:1665-7.
35. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on test performed during the first and second trimesters. *The N Engl J Med*. 1999; 341:461-7.
36. Copel JA, Badaho-Singh RO. Prenatal Screening for Down's syndrome. A search for de family's values. *N Engl J Med*. 1999; 341: 521-2.
37. Cuckle H. Time for total shift to first-trimester screening of Down syndrome. *Lancet*. 2001;358:1658-9.
38. Asociación Española de Vacunología. Vacunas y embarazo. Disponible en: <http://www.aev.es/ae/html/necesita/embVac.htm>

Prevención de embarazos no planificados

Magnitud del problema

En España, en 1992, se realizaron 44.962 interrupciones voluntarias del embarazo (IVE) con una tasa de 5,2 por 1.000 mujeres entre 15-44 años, que pasa a 11,49 en 2010, con un total de 113.031¹. En el año 2010 ocurrieron 25.860 embarazos en adolescentes, de los que 14.122 acabaron en IVE. El año 2009 entró en vigor la libre dispensación de la píldora anticonceptiva de urgencia de levonorgestrel (PAU-LNG), y su venta en farmacias ha subido de 331.000 unidades en el año 2008 a 825.865 en 2011². Una encuesta sobre uso de anticonceptivos entre las españolas (tabla 1) estima que el año 2011 hubo casi 2 millones de mujeres en riesgo de embarazo no planificado (ENP)³. La anticoncepción no está suficientemente utilizada⁴.

Para prevenir los ENP se plantean diferentes estrategias.

Cribado oportunista en consulta

“Hacer cribado oportunista sobre anticoncepción en todas las mujeres en edad fértil, en los varones y a sus parejas respectivas, aprovechando cualquier motivo de consulta, con una periodicidad anual, o más corta en inmigrantes y situaciones de riesgo.”

Son escasos los datos disponibles acerca de la efectividad del consejo^{5,6}. Hace años el USPSTF eliminó este consejo de sus recomendaciones⁷. Otros lo recomiendan⁸. Inmigrantes y grupos de riesgo de ENP merecen más atención. En 2010, un 41,74% de IVE en España son de inmigrantes⁹.

Los médicos de familia (MF) deben descartar la posibilidad de embarazo por algunas de sus actuaciones, prescripción de fármacos, petición de estudios radiológicos, y les es fácil hablar de anticoncepción como una actividad preventiva más (grado de recomendación D).

Informar sobre anticoncepción

“Informar sobre los distintos métodos anticonceptivos y su efectividad en la prevención de ENP, infecciones de transmisión sexual y virus de la inmunodeficiencia humana, sus beneficios y efectos adversos. Usar hojas impresas para reforzar la información.”

La efectividad del consejo depende de su contenido, teniendo en cuenta los intereses individuales y los grupos de edad^{10,11}. Hay evidencia de efectividad en el posparto con la entrega de hojas informativas y la visita puerperal a domicilio¹²⁻¹⁴.

Algunas intervenciones efectuadas en el medio escolar y en centros de planificación familiar parecen ayudar a prevenir los ENP^{15,16}. Los programas más efectivos son los que no se limitan a dar información acerca de la sexualidad y la anticoncepción, sino que ofrecen acceso a los métodos y apoyo psicológico, aunque la efectividad desaparece cuando se interrumpen estas actividades (grado de recomendación C).

Eficacia de los métodos anticonceptivos

“La eficacia de los métodos anticonceptivos, en general, es muy elevada.”

La eficacia anticonceptiva se evalúa midiendo el índice de Pearl, número de fallos por cada 100 mujeres-año de exposición; dicha eficacia se muestra en la tabla 2^{17,18}. La mayoría de los estudios ha sido financiada por la industria farmacéutica sobre sus productos. Fuera de los ensayos clínicos, en el uso real, los resultados son bien diferentes. Para el manejo clínico debemos tener en cuenta, sobre todo, la eficacia real, el “uso típico”, las cifras de continuidad de uso, la aceptabilidad, y no tanto el “uso perfecto”. Hay evidencia de alta eficacia (grado de recomendación A).

Tabla 1 Utilización de métodos anticonceptivos en España 1997-2011 en mujeres de 15-49 años

Métodos	Años						
	1997 %	1999 %	2001 %	2003 %	2007 %	2009 %	2011 %
Preservativo	21,0	21,9	29,5	31,9	38,8	37	35,6
Píldora	14,3	16,5	19,2	18,3	20,3	18	16,3
DIU	5,7	5,9	4,7	4,6	4,5	4,9	5,2
Vasectomía		6,4	6,5	6,8	4,3	5	5,7
Ligadura tubárica	5,2	4,5	5,3	5,3	4,1	4,3	3,3
Otros (parche, anillo, inyectable)	0,5	0,4	0,7	1,0	4,3	5,7	5,3
Coitus interruptus	1,5	4,3	2,6	2,9	2,5	2,8	2,2
Ogino o naturales	0,9	0,7	0,6	0,3	0,5	0,6	0,3
Doble método					0,4	1,5	1,3
Ninguno	50,9	39,3	30,9	28,8	20,1	21	24,8
Total	100	100	100	100	100	100	100

DIU: dispositivo intrauterino.

N.º/año = 2.076/1997, 2.136/1999, 2.218/2001, 2.140/2003, 2.105/2007, 2.108/2009, 2.096/2011.

Fuente: Grupo Daphne. VII Encuesta de Anticoncepción en España 2011. Disponible en: www.equipodaphne.es/otrasencuestas.php?y=2011

Tabla 2 Porcentaje de mujeres que experimentan un embarazo no deseado durante el primer año de uso y porcentaje de mujeres que continúan usando el método al final del primer año (Estados Unidos)

Método	% de mujeres que experimentan un embarazo no deseado durante el primer año de uso		% de mujeres que continúan usando el método al año
	Uso habitual	Uso perfecto	
Ningún método	85	85	
Espermicidas	28	18	42
Coitus interruptus	22	4	46
Abstinencia periódica	24		47
Calendario		5	
Ovulación		3	
Sintotérmico		0,4	
Esonja vaginal			36
Múltiparas	24	20	
Nulíparas	12	9	
Diafragma con espermicidas	12	6	57
Preservativos			
Femenino	21	5	41
Masculino	18	2	43
Píldora combinada y píldora de sólo gestágeno	9	0,3	67
Parche hormonal combinado (Evra)	9	0,3	67
Anillo hormonal combinado (Nuvaring)	9	0,3	67
Inyectable trimestral (depo-progevera)	6	0,2	56
DIU			
T de cobre (Paragard)	0,8	0,6	78
DIU-LNG (Mirena)	0,2	0,2	80
Implanon	0,05	0,05	84
Ligadura tubárica	0,5	0,5	100
Vasectomía	0,15	0,1	100

Fuente: Trussell J. Contraception. 2011;83: 397-404.

Manejo de los métodos

“Facilitar una elección informada, indicar métodos, y garantizar el seguimiento y la accesibilidad para consultar las posibles dudas.”

No hay estudios específicos sobre los requisitos previos ni sobre los controles posteriores que se deben realizar. Hay opiniones de expertos, conferencias de consenso¹⁹⁻²², excelentes revisiones bibliográficas²³ y estudios específicos sobre algunas exploraciones²⁴.

Para iniciar un anticonceptivo hormonal combinado (AHC) se precisa una historia clínica personal y familiar especialmente orientada hacia la detección de factores de riesgo cardiovascular, medir la presión arterial e informar a la mujer²⁵⁻²⁷. Una visita de seguimiento a los 3-6 meses parece útil para reforzar el cumplimiento. Anualmente se recomienda medir la presión arterial y actualizar la historia clínica. La evidencia científica no justifica la realización de descansos durante el uso de AHC.

Antes de insertar un dispositivo intrauterino (DIU) realizar historia clínica, exploración pélvica con histerometría, informar e insertar en día óptimo. En una visita 1-3 meses postinserción visualizar los hilos por orificio cervical y valorar tolerancia. Si se realiza autopalpación de los hilos no se precisarían revisiones posteriores²⁸.

No hay evidencia para realizar más pruebas. En situaciones especiales, realizar prescripción y seguimiento adapta-

dos. Siempre descartar contraindicaciones (tablas 3 a 7) (grado de recomendación D).

Anticoncepción de urgencia

“Informar acerca de la posibilidad de anticoncepción de urgencia ante una relación sin protección o un fallo del método anticonceptivo, y prescribirla cuando haya indicación.”

Cuando una mujer solicita la PAU-LNG, cualquiera que sea su edad, el coito no protegido ya ha ocurrido y el tiempo no

Tabla 3 Categorías OMS de las condiciones que afectan la elegibilidad de los anticonceptivos

1. Ninguna restricción para el uso del método
2. Las ventajas de usar el método son mayores que los posibles riesgos
3. Los posibles riesgos de usar el método son mayores que las ventajas
4. El riesgo de usar el método es inaceptable

Fuente: World Health Organization. Reproductive Health and Research. Geneva. Improving access to quality care in family planning. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. Geneva: WHO; 2009. www.who.int/reproductive-health

Tabla 4 Contraindicaciones de los anticonceptivos hormonales combinados (AHC)	
	Categorías OMS
Lactancia: < 6 semanas posparto/6 semanas-6 meses posparto	4/3
Posparto < 21 días	3
Fumadora: > 35 años < 15 cigarrillos/día /> 15 cigarrillos/día	3/4
Múltiples factores de riesgo cardiovascular: previo / durante el uso	3/4
HTA (mmHg): PAS 140-159 o PAD 90-99 / PAS > 160 o PAD > 100 / enfermedad vascular	3/4/4
TVP y/o TEP: historia / en fase aguda	4/4
Cirugía mayor con inmovilización prolongada	4
Trombofilia con mutaciones conocidas	4
Cardiopatía isquémica: actual o antecedentes	4
Ictus: actual o antecedentes	4
Hiperlipemias conocidas (sin necesidad de cribado)	2-3
Valvulopatía cardíaca complicada (hipertensión pulmonar, FA, historia endocarditis)	4
LES con anticuerpos antifosfolípidos+ o no conocidos	4
Migraña: sin aura < 35 años aparece durante uso / > 35 historia-aparece durante uso / con aura	3/3-4/4
Cáncer de mama: sin recurrencia en 5 años / en curso	3/4
DM con: nefropatía, retinopatía, neuropatía / otra enfermedad vascular / > 20 años	3-4
Litiasis vesicular sintomática activa y/o con tratamiento médico	3
Historia de colestasis relacionada con AHC	3
Hepatitis viral aguda. Cirrosis severa (descompensada). Adenoma. Carcinoma hepático	4
Interacciones: ritonavir, fenitoina, carbamazepina, barbitúricos, primidona, topiramato, oxcarbazepina, lamotrigina, rifampicina, rifabutina	3

DM: diabetes mellitus; FA: fibrilación auricular; HTA: hipertensión arterial; LES: lupus eritematoso sistémico; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: tromboembolia venosa profunda.
Fuente: WHO 2009. Medical eligibility criteria for contraceptive use.

Tabla 5 Contraindicaciones de los anticonceptivos hormonales de sólo gestágeno (AHSG)	
	Categoría OMS
Lactancia < 6 semanas posparto	3 todos
Múltiples factores de riesgo cardiovascular	3 AMP
HTA: PAS > 160 y/o PAD > 100, o con enfermedad vascular	3 AMP
DM y nefropatía, retinopatía o neuropatía	3 AMP
TVP/TEP en fase aguda	3 todos
Cardiopatía isquémica: historia/durante el uso	3 AMP / 3 todos
Ictus: historia / durante el uso	3 AMP / 3 todos
LES: anticuerpos antifosfolípidos+ o no conocidos/trombocitopenia severa	3 todos / 3 AMP
Migraña con aura durante el uso	3 todos
Sangrado vaginal inexplicado (no evaluado)	3 todos
Cáncer de mama: sin recurrencia 5 años/activo	3 / 4 todos
Cirrosis hepática severa (descompensada). Adenoma. Cáncer hepático	3 todos
Interacciones : ritonavir, fenitoina, carbamazepina, barbitúricos, primidona, topiramato, oxcarbazepina, rifampicina	3 PSG

AMP: acetato de medroxiprogesterona; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; LES: lupus eritematoso sistémico; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; PSG: píldora sólo gestágeno; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: tromboembolia venosa profunda.
Fuente: WHO 2009. Medical eligibility criteria for contraceptive use.

tiene marcha atrás. Esa mujer puede llevar espermatozoides en su tracto genital y disponemos de un tratamiento sin contraindicaciones que inhibe o retrasa la ovulación, que no es abortivo, y puede evitar el embarazo y los abortos derivados de ENP²⁹. Hay sólida evidencia de la eficacia de

anticoncepción de urgencia (tabla 8) (grado de recomendación A). Para evitar embarazos antes de iniciar una anticoncepción mas reglada se recomienda iniciar otro método eficaz, al día siguiente de tomar la PAU-LNG, prescribiéndolo a la vez PAU³⁰.

Tabla 6 Contraindicaciones del DIU de cobre

	Categoría OMS
Embarazo	4
Posparto, de > 48 h hasta < 4 semanas	3
Posparto con sepsis puerperal	4
Inserción inmediata postaborto séptico	4
LES con trombocitopenia severa	3 I / 2 C
Sangrado vaginal inexplicado (sin evaluar)	4 I / 2 C
Enfermedad trofoblástica y BHCG en descenso o indetectable	3
Enfermedad trofoblástica maligna o valores BHCG elevados	4
Cáncer de cérvix o endometrio (en espera tratamiento)	4 I / 2 C
Cáncer de ovario	3 I / 2 C
Miomas y anomalías anatómicas que distorsionan la cavidad uterina	4
Enfermedad pélvica inflamatoria activa	4 I / 2 C
Infecciones genitales activas	4 I / 2 C
Alto riesgo de ITS	2-3 I / 2 C
Sida con clínica y sin terapia antirretroviral	3 I / 2 C
Sida sin clínica y con terapia antirretroviral	2-3 I / 2 C
TBC pélvica	4 I / 3 C

BHCG: beta-gonadotropina coriónica humana; C: continuación; I: inicio; ITS: infección de transmisión sexual; LES: lupus eritematoso sistémico; TBC: tuberculosis.
Fuente: WHO 2009. Medical eligibility criteria for contraceptive use.

Asegurar la atención

“Si el profesional tuviera problemas para resolver la demanda de anticoncepción debe facilitar la atención por otro profesional.”

Tabla 7 Contraindicaciones del dispositivo intrauterino (DIU) levonorgestrel

Las del DIU de cobre en general y además	Categoría OMS
TVP/TEP en fase aguda	3
Cardiopatía isquémica	2 I / 3 C
LES con anticuerpos antifosfolípido+ o no conocidos	3
Migraña con aura a cualquier edad	2 I / 3 C
Cáncer de mama actual	4
Cáncer de mama sin recidiva en 5 años	3
Hepatitis viral activa	3
Cirrosis hepática descompensada	3
Tumores hepáticos benignos y malignos	3

C: continuación; I: inicio; LES: lupus eritematoso sistémico; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: tromboembolia venosa profunda.
Fuente: WHO 2009. Medical eligibility criteria for contraceptive use.

La anticoncepción es un derecho que no puede negarse por objeción de conciencia, falta de competencia o por otros motivos.

No se han encontrado evidencias.

La organización de los centros de salud

“Los médicos de familia, dada su accesibilidad, favorecen la anticoncepción si manejan en sus consultas, a demanda, sin demoras, la mayoría de los métodos anticonceptivos reversibles.”

Las consultas programadas, la consulta de la mujer, las consultas específicas, suelen ser menos accesibles, menos discretas y con sus demoras ayudan a “embarazar”. El grupo del PAPPs considera la consulta a demanda como la mejor consulta de los MF para anticoncepción.

No se han encontrado evidencias.

Tabla 8 Métodos de anticoncepción de urgencia disponibles

	Dosis	Fallos %	Plazo uso	Prescripción médica
Píldora LNG	1,5 mg (dosis única)	1,1 ^a 1,5 ^b 2,2 ^c	72 y 120 h tras CNP	No
Píldora ulipristal	30 mg (dosis única)	1,4 ^c	72 y 120 h tras CNP	Sí
Píldoras EE + LNG (Yuzpe)*	0,1 mg EE + 0,5 mg LNG (2 dosis, 12 h intervalo)	3,2 ^a	72 h tras CNP	Sí
DIU de cobre	Alta carga cobre, > 300	0 ^d	5 días tras CNP 5 días tras día estimado de ovulación	Sí

CNP: coito no protegido; EE: etinilestradiol; LNG: levonorgestrel; PAU: píldora anticonceptiva de urgencia.

*La pauta de Yuzpe, en desuso, puede hacerse con preparados de AOC (anticonceptivos orales combinados).

Fuentes de datos:

^aLancet. 1998;353:428-33.

^bLancet. 2002;360:1803-10.

^cLancet. 2010;375:555-62.

^dBJOG. 2010;117:1205-10.

Tabla 9 Anticonceptivos reversibles de larga duración

	Uso típico (tasa fallos, %)	Uso perfecto (tasa fallos, %)	Continuidad al año (%)	Retorno de la fertilidad	Composición	Duración eficacia
Implante subcutáneo	0,05	0,05	84	1 mes	Etonogestrel	3 años
DIU LNG	0,2	0,2	80	Inmediato	LNG	5 años
DIU cobre	0,8	0,6	78	Inmediato	Cobre	5-10 años
Inyección trimestral	3,0	0,3	56	6 meses	AMP	3 meses

AMP: acetato de medroxiprogesterona; DIU: dispositivo intrauterino; LNG: levonorgestrel.

Anticonceptivos reversibles de larga duración

“Aumentar el uso de los anticonceptivos reversibles de larga duración (ARLD), DIU e implantes, manejándolos desde la AP.”

DIU e implantes no requieren cumplimiento, son ARLD, los métodos más coste-efectivos (tabla 9), infrautilizados en España, donde sólo un 5% de las mujeres en edad fértil utilizan el DIU, frente a un 25% en Finlandia. Las mejoras en

anticoncepción pasan por una mayor utilización de ARLD^{31,32}. Se implementan estrategias para su manejo en AP³³⁻³⁵ (grado de recomendación D).

Bibliografía

- Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid [consultado 24-4-2012]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/home.htm#datos>
- Serrano I. Informe sobre la libre dispensación de la píldora anticonceptiva de urgencia. Análisis de la situación y propuestas. Federación de Planificación Familiar Estatal 2012. Disponible en: www.fpf.org
- Equipo Daphne. Encuesta Bayer Schering Pharma VII. Anticoncepción en España 2011 [consultado 24-4-2012]. Disponible en: www.equipodaphne.es/otrasencuestas.php?y=2011
- Cleland K, Peipert JF, Westhoff C, Spear S, Trussell J. Family Planning as a Cost-Saving Preventive Health Service. *N Engl J Med.* 2011;364:e37.
- Lesnewski R. Preventing unintended pregnancy: implications for physicians. *Am Fam Physician.* 2004;69:2779-82.
- Taylor D, Levi A, Simmonds K. Reframing unintended pregnancy prevention: a public health model. *Contraception.* 2010;81:363-6.
- Grimes DA, Gallo MF. Counseling to prevent unintended pregnancies: Measuring its value. *Women's Health.* 2001;11:397-400.
- Campbell KP. Contraceptive use evidence-statement: counseling and preventive intervention. En: Campbell KP, Lanza A, Dixon R, Chattopadhyay S, Molinari N, Finch RA, editors. *A Purchaser's Guide to Clinical Preventive Services: Moving Science into Coverage.* Washington, DC: National Business Group on Health; 2006.
- Grupo Daphne. Hábitos anticonceptivos y aborto. Estudio HAYA 2009. Disponible en: www.equipodaphne.es/encuestas.php
- Davis A, Wysocki S. Clinician/patient interaction: communicating the benefits and risks of oral contraceptives. *Contraception.* 1999;59 Suppl:S39-42.
- Boyer CB, Schafer MA, Shaffer RA, Brodine SK, Pollack LM, Betsinger K, et al. Evaluation of a cognitive-behavioral, group, randomized controlled intervention trial to prevent sexually transmitted infections and unintended pregnancies in young women. *Prev Med.* 2005;40:420-31.
- Hillier JE, Griffith E. Education for contraceptive use by women after childbirth (Cochrane Review). *The Cochrane Library, Issue 4.* Oxford: Update Software; 2000.
- Johson LK, Edelman A, Jensen J. Patient satisfaction and the impact of written material about postpartum contraceptive decisions. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188:1202-4.

Recomendaciones del PAPPs sobre prevención de embarazos no planificados

- Hacer cribado oportunista sobre anticoncepción en todas las mujeres en edad fértil, en los varones y a sus parejas respectivas aprovechando cualquier motivo de consulta, con una periodicidad anual, o más corta en inmigrantes y situaciones de riesgo
- Informar sobre los distintos métodos anticonceptivos y su efectividad en la prevención de embarazos no planificados, ITS y VIH, sus beneficios y efectos adversos. Usar hojas impresas para reforzar la información
- La eficacia de los métodos anticonceptivos, en general, es muy elevada
- Facilitar una elección informada, indicar métodos y garantizar el seguimiento y la accesibilidad para consultar las posibles dudas
- Informar acerca de la posibilidad de anticoncepción de urgencia ante una relación sin protección o un fallo del método anticonceptivo, y prescribirla cuando haya indicación
- Si el profesional tuviera problemas para resolver la demanda de anticoncepción, debe facilitar la atención por otro profesional
- Los médicos de familia, dada su accesibilidad, favorecen la anticoncepción si manejan en sus consultas a demanda, sin demoras, la mayoría de los anticonceptivos reversibles
- Aumentar el uso de los anticonceptivos reversibles de larga duración, DIU e implantes, manejándolos desde la AP

AP: atención primaria; DIU: dispositivo intrauterino; ITS: infecciones de transmisión sexual; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

14. Quinlivan JA, Box H, Evans SF. Postnatal home visits in teenage mothers: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2003;361:893-900.
15. Counselling to prevent Unintended Pregnancy. En: US Preventive Services Task Force. *Guide To clinical preventive services*. 2nd ed. Baltimore: Williams& Wilkins; 1996. p. 739-53.
16. Kirby D. Sexuality and sex education at home and school. *Adolesc Med*. 1999;10:195-209.
17. World Health Organization. *Reproductive Health and Research. Improving access to quality care in family planning. Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 4th ed. Geneva: WHO; 2009. Disponible en: www.who.int/reproductive-health/
18. Trussell J. Contraceptive failure in the United States. *Contraception*. 2011;83:397-404.
19. Hannaford P, Webb AM. Evidence-guide prescribing of combined oral contraceptives: consensus statement. *Contraception*. 1996;54:125-9.
20. Sociedad Española de Contracepción. Conferencia de Consenso. Prescripción y manejo de anticonceptivos hormonales orales. Toledo: Sociedad Española de Contracepción; 1997. Disponible en: www.sec.es/area_cientifica/conferencias_consenso/index.php
21. Sociedad Española de Contracepción. Conferencia de Consenso. Actualización de manejo clínico de los anticonceptivos hormonales. Aranjuez: Sociedad Española de Contracepción; 2005. Disponible en: www.sec.es/area_cientifica/conferencias_consenso/index.php
22. Sociedad Española de Contracepción. Conferencia de Consenso. Actualización en el manejo clínico de la anticoncepción hormonal, intrauterina y de urgencia. Madrid: Sociedad Española de Contracepción; 2011. Disponible en: www.sec.es/area_cientifica/conferencias_consenso/index.php
23. Hannaford P, Webb AM. Evidence-guide prescribing of the pill. London: Parthenon; 1996.
24. Stewart FH, Harper CC, Ellerston CE, Grimes DA, Sawaya GF, Trussell J. Clinical breast and pelvis examination requirements for hormonal contraception. *JAMA*. 2001;285:2232-9.
25. World Health Organization Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR) and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health/Center for Communication Programs (CCP), Knowledge for Health Project. *Family Planning: A Global Handbook for Providers (2011 update)*. Baltimore and Geneva: CCP and WHO; 2011.
26. Petitti DB. Combination estrogen-progestin oral contraceptives. *N Engl J Med*. 2003;349:1443-50.
27. Kaunitz AM. Hormonal contraception in women of older reproductive age. *N Engl J Med*. 2008;358:1262-70.
28. Actualización del manejo clínico de la anticoncepción intrauterina. Recomendaciones de la Conferencia de Consenso. *Progresos Obstet Ginecol*. 2002;45:457.
29. Arribas L, Ordóñez MJ, Arribas B. Anticoncepción de urgencia 2010. *Aten Primaria*. 2010;42:129-31.
30. Webb A. Emergency contraception. *BMJ*. 2003;326:775-6.
31. Peterson HB, Curtis KM. Long-acting methods of contraception. *N Engl J Med*. 2005;353:2169-75.
32. Blumenthal PD, Voedisch A, Gemzell-Danielsson K. Strategies to prevent unintended pregnancy: increasing use of long-acting reversible contraception. *Human Reproduction Update*. 2011;17:121-37.
33. Wellings K, Zhihonga Z, Krentela A, Barretta G, Glasier A. Attitudes towards long-acting reversible methods of contraception in general practice in the UK. *Contraception*. 2007;76:208-14.
34. Lee DJ. Training to fit intrauterine devices/intrauterine systems for general practitioners: is there an alternative method of service delivery? *J Fam Plann Reprod Health Care*. 2007;33:205-7.
35. Arribas-Mir L, Rueda-Lozano D, Agrela-Cardona M, Cedeño-Benavides T, Olvera-Porcel C, Bueno-Cavanillas A. Insertion and 3-year follow-up experience of 372 etonogestrel subdermal contraceptive implants by family physicians in Granada, Spain. *Contraception*. 2009;80:457-62.

Actividades preventivas en el climaterio y la menopausia

Síntomas asociados al déficit estrogénico

El déficit estrogénico origina síntomas vasomotores y urogenitales para los cuales los estrógenos, con o sin progestágenos, al igual que la tibolona¹, se han mostrado eficaces^{2,3}.

Los efectos de la terapia hormonal⁴⁻⁹ se ilustran en la tabla 1. Dichos efectos desaparecen a los pocos años de interrumpir el tratamiento¹⁰. No hay datos para asociar el climaterio con las alteraciones del estado del ánimo¹¹ ni se ha demostrado que el tratamiento hormonal sea eficaz para prevenir infecciones urinarias¹², tratar la incontinencia urinaria^{13,14}, o prevenir la enfermedad cardiovascular si se administra antes de los 60 años^{15,16}, como sugerían algunos autores¹⁷.

- En mujeres con síntomas vasomotores y sequedad vaginal que, por su intensidad o frecuencia, repercutan en su calidad de vida se recomienda ofrecer el tratamiento hormonal con estrógenos/gestágenos a la mínima dosis eficaz y durante el menor tiempo posible (no superior a 5 años) (recomendación fuerte).

Valores y preferencias: el grupo de trabajo ha asignado una importancia alta a la mejora en la calidad de vida y baja a los potenciales efectos adversos poco frecuentes.

El tabaquismo¹⁸ y la obesidad¹⁹ incrementan la incidencia de síntomas vasomotores²⁰. Hay estudios que muestran alivio de los sofocos con intervenciones dirigidas a la pérdida de peso²¹. El ejercicio no ha mostrado resultados concluyentes²².

- Dado el beneficio potencial en términos de salud, y su posible repercusión en los síntomas vasomotores se recomienda la promoción de ejercicio y la prevención de la obesidad y del tabaquismo (recomendación fuerte).

La paroxetina y la venlafaxina pueden ser una alternativa aceptable para el tratamiento de los sofocos^{23,24}, postergando la sertralina, la fluoxetina y el citalopram como una segunda opción de tratamiento.

Las revisiones sistemáticas sobre fitoestrógenos muestran que o no producen efecto en los síntomas vasomotores o éste es mínimo²⁵⁻²⁷. Se han constatado algunas acciones benéficas sobre la densidad mineral ósea (DMO)²⁸, pero desconocemos su efecto sobre fracturas.

Los fitoestrógenos no tienen importantes efectos secundarios²⁹. No parece que incrementen el cáncer de mama^{30,31}, aunque los resultados no son concluyentes.

- En mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas, con síntomas vasomotores intensos que por su intensidad o frecuencia repercutan en su calidad de vida y en las que esté contraindicado el tratamiento hormonal, se sugiere valorar el tratamiento con paroxetina o venlafaxina o fitoestrógenos (recomendación débil).

Prevención de la osteoporosis

Promoción de estilos de vida

Diversos metaanálisis muestran asociación entre el tabaco y la fractura vertebral³² y de cadera³³. Existen estudios que asocian la realización de ejercicio con el aumento de masa ósea³⁴ y muchos menos con la disminución de fracturas³⁵.

No está claro si es preciso dar suplementos de calcio y vitamina D a las mujeres que no ingieren las dosis recomendadas. La eficacia de los suplementos de calcio y vitamina D es un tema controvertido. Dosis > 400 U de vitamina D reducen la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera^{36,37}, mientras que otras revisiones sistemáticas³⁸ muestran que el tratamiento con calcio, con y sin vitamina D, es eficaz en la reducción de fracturas. Una reciente revisión de la U.S. Preventive Services Task Force³⁹ concluye que la vitamina D y el calcio reducen la incidencia de fracturas.

Las intervenciones dirigidas a mejorar el balance articular y el equilibrio redujeron el riesgo de caídas^{40,41}, así como la vitamina D, con o sin calcio.

- Se aconseja evitar el sedentarismo y el tabaquismo, tomar el sol al menos 10 min al día con una zona de exposición de al menos la cara y las manos, tomar una dieta rica en calcio (entre 1.200-1.500 mg/día) y vitamina D (> 800 U/día) y realizar ejercicio (recomendación débil).

Tabla 1 Efectos de la terapia hormonal sustitutiva

	Número de eventos a lo largo de 1 año en 10.000 mujeres mayores de 50 años	Efecto producido en 10.000 mujeres por la toma de estrógenos y progesterona durante 1 año	Efecto producido en 10.000 mujeres por la toma de estrógenos solos durante 1 año
Cáncer de mama	30	8 más	No cambios
Ictus	21	8 más	12 más
Tromboembolia pulmonar	8	8 más	7 más
Demencia/Alzheimer en mujeres > 65 años	22	23 más	No cambios
Cáncer colorrectal	16	6 menos	No cambios
Fracturas de cadera	15	5 menos	6 menos

Tabla 2 Estimaciones de sensibilidad y especificidad y valor predictivo positivo (VPP) de la densitometría para predecir futuras fracturas en 10 años con una densidad mineral ósea < -1 desviaciones estándar (DE) (*z-score*)

	Mujeres con bajo riesgo (mayores de 65 años con 2 factores de riesgo como máximo) (%)	Mujeres con alto riesgo (mayores de 65 años con más de 5 factores de riesgo) (%)
Sensibilidad	40	40
Especificidad	85	94
VPP	8	75

Con 2 DE, la sensibilidad es del 14% y la especificidad del 99% (The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care).

- Los suplementos de calcio y vitamina D tan sólo se aconsejan en mujeres institucionalizadas. Se podrían considerar también en mujeres mayores de 70 años con déficits nutricionales importantes, ingesta de calcio < 500-700 mg/día y escasa exposición solar (recomendación débil).

Cribado de osteoporosis

La osteoporosis se define como un trastorno caracterizado por una DMO baja y un deterioro de la microarquitectura del hueso. En 1994, la OMS estableció criterios de osteoporosis

en función de la DMO: < 2,5 desviaciones estándar (DE) respecto a la media de las mediciones de DMO en población joven (*t-score*) son diagnósticas de osteoporosis; la osteopenia se define con cifras de DMO entre < -1 y > -2,5 DE. Dichos criterios sirven para clasificar y no para diagnosticar o tratar, y contemplan sólo uno de los factores de riesgo de fracturas.

La DMO tiene un escaso valor predictivo positivo de fracturas cuando se aplica a poblaciones de bajo riesgo (tabla 2) y su baja sensibilidad (40%) la hace inapropiada para cribado⁴². La indicación de cribado se hará en función del riesgo absoluto de fractura en los siguientes años⁴³. El riesgo puede estimarse a partir de la combinación de factores de riesgo y edad^{44,45} (tablas 3 y 4).

Tabla 3 A) Riesgo absoluto en % de fractura de cadera en los próximos 10 años dependiendo de la edad y de la puntuación de riesgo

	0	1	2	3	4	5
50	0,2	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5
60	1,0	2,1	4,1	6,1	8,0	9,9
70	3,0	5,8	11,3	16,4	21,1	25,5
80	5,3	10,2	19,1	20,5	25,5	37,4

Riesgo bajo (< 10%). Riesgo medio (10-20%). Riesgo alto (> 20%).

B) Riesgo absoluto en % de fractura vertebral morfométrica en los próximos 10 años dependiendo de la edad y de la puntuación de riesgo

	0	1	2	3	4	5
50	0,9	1,8	3,6	5,4	7,1	8,8
60	3,3	6,5	12,5	18,1	23,3	28,1
70	4,7	9,2	17,4	24,7	31,1	36,4
80	4,2	8,1	15,4	21,8	27,4	32,1

Riesgo bajo (< 10%). Riesgo medio (10-20%). Riesgo alto (> 20%).

En las mujeres con riesgo alto se recomienda tratamiento. En las mujeres con riesgo medio se recomienda la realización de DEXA en columna lumbar/cuello femoral y si el resultado es T < -2,5 se recomienda tratamiento. En mujeres con riesgo bajo se recomienda la promoción de estilos de vida, no recomendándose el cribado densitométrico.

Con valores extremos en los factores de riesgo (p. ej., múltiples fracturas después de los 50 años, índice de masa corporal de 15 en mujeres mayores de 70 años o presencia de fracturas vertebrales múltiples) se deberá considerar de forma individualizada y no sobre la base de recomendaciones.

Tabla 4 Factores a considerar para el cálculo de la puntuación de riesgo

Factores de riesgo	Puntuación
Índice de masa corporal < 19	1
Fractura después de 50 años	1
Fractura de cadera en madre, padre o hermana	1
Deformidad vertebral morfométrica (disminución del 20% de la altura del cuerpo vertebral)*	2

*Se recomienda hacer radiografía a mujeres mayores de 60 años cuando exista pérdida de estatura significativa (4 cm) y/o hipercofosis. Los factores asociados a los estilos de vida (tabaco, alcohol, baja ingesta de calcio, ejercicio) han mostrado menor consistencia.

- El cribado con densitometría selectivo o en población general no se recomienda en mujeres climatéricas en edades inferiores a los 60 años, salvo en presencia de enfermedades osteopenizantes (recomendación fuerte).

La U.S. Preventive Services Task Force⁴⁶ propone el cribado por encima de 65 años (grado B de recomendación) y en mujeres más jóvenes que tengan un riesgo de fracturas similar (en torno al 9,3% en los próximos 10 años). En población española, el riesgo de fracturas en torno al 10% se alcanza en mujeres a los 72 años.

La guía NICE⁴⁷ recomienda realizar cribado a partir de los 65 años si presenta: índice de masa corporal (IMC) < 22, me-

nopausia precoz no tratada, historia en familiares de primer grado de fractura de cadera y consumo de alcohol mayor de 4 unidades día. Por debajo de esa edad tan sólo lo justifican si el tratamiento previsto es alendronato. La AETS del Instituto de Salud Carlos III⁴⁸ considera que el alendronato es coste-útil en comparación con el calcio y la vitamina D o el placebo a partir de los 69 años.

Recomendamos realizar densitometría a partir de un nivel de riesgo superior al 10% en los próximos 10 años (tabla 3), coincidiendo con las recomendaciones de otras sociedades^{49,50}. En la figura 1 se plantea el algoritmo de decisión.

Las tablas de predicción de riesgo de fracturas de la OMS (FRAX: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/faq.htm>) incluyen diferentes factores de riesgo (fracturas previas, antecedentes familiares de fractura de cadera, tabaquismo, IMC, ingesta mayor de 3 unidades de alcohol al día) y pueden suponer una alternativa válida.

Esta aproximación razonable del abordaje de la osteoporosis, desgraciadamente no es compartida por sociedades científicas de prestigio y con conflictos de intereses con la industria farmacéutica. La NOF⁵¹ recomienda cribado a partir de los 65 años y tratamiento a toda mujer con *t-score* < -2,5 DE o mujeres con osteopenia y con un nivel de riesgo de fractura de cadera > 3% en los próximos 10 años o de otras fracturas clínicas > 20%.

- No se recomienda el cribado poblacional en mujeres mayores de 60 años, salvo que tengan un riesgo de fractura en los próximos 10 años > 10% (recomendación fuerte).

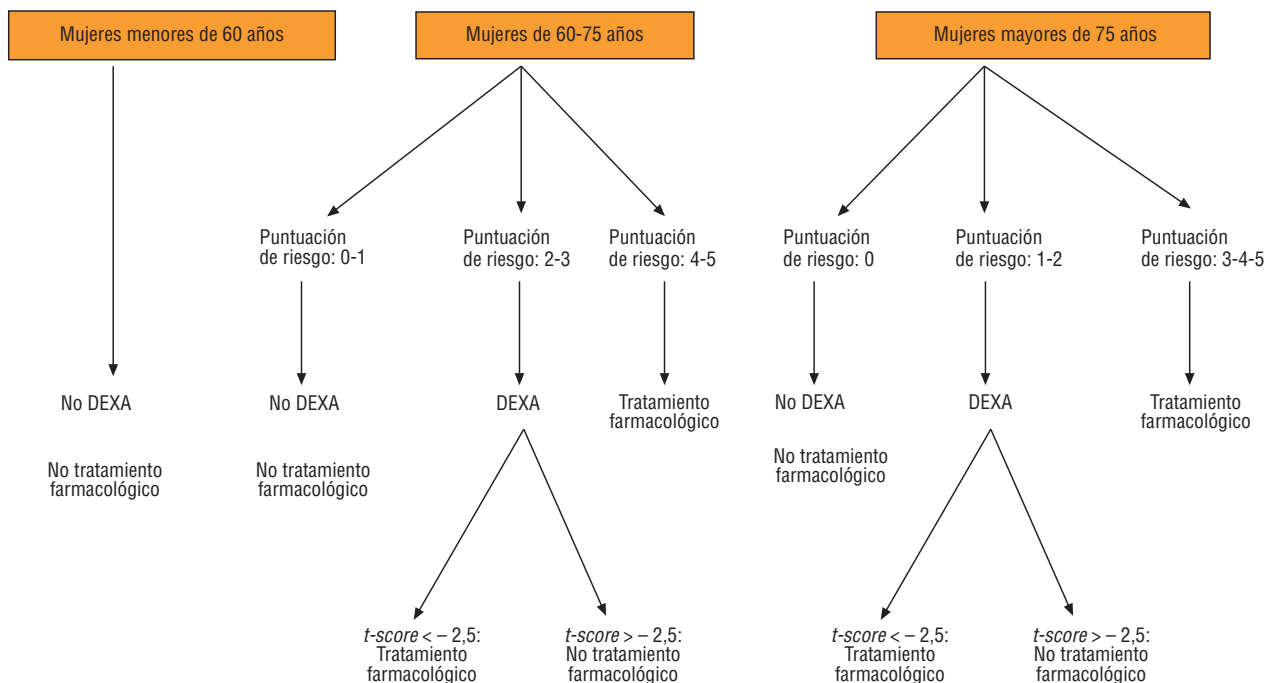


Figura 1. Algoritmo para la toma de decisiones en prevención primaria de fracturas en mujeres, según la edad y puntuación de riesgo.

En mujeres sin fracturas vertebrales, los únicos fármacos que han demostrado prevención de fracturas han sido el raloxifeno⁵² y el alendronato⁵³, y en mujeres con una *t-score* < -2,5 DS.

Los bifosfonatos pueden incrementar las fracturas de es-
trés atípicas⁵⁴, lo que ha llevado a las autoridades sanitarias a recomendar su uso no más de 5 años.

- En mujeres con riesgo de fractura > 10% en los próximos 10 años, valorar el tratamiento farmacológico si presenta DMO en rango osteoporótico. Los bifosfonatos son el tratamiento de primera elección durante un máximo de 5 años (recomendación débil).

No hay datos de la eficacia del tratamiento en mujeres con osteopenia. Existen reanálisis de los estudios principales de algunas moléculas, con importantes problemas metodológicos⁵⁵.

- No se recomienda realizar un tratamiento farmacológico en mujeres con osteopenia (*t-score* entre -1 y -2,5 DE) (recomendación fuerte).

Los ultrasonidos presentan baja sensibilidad y dada la falta de datos sobre su eficacia terapéutica no se aconseja como método de cribado⁵⁶.

- El cribado se debe realizar con la DEXA en columna lumbar o cuello femoral. No se recomiendan los ultrasonidos como prueba de cribado ni de diagnóstico (recomendación fuerte).

Bibliografía

- Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, D'Amico R, Bassi C, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012, Issue 2. Art. No.: CD008536. Doi:10.1002/14651858.CD008536.pub2.
- MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flashes [systematic review]. *Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2002; Issue 3.
- Suckling JA, Kennedy R, Lethaby A, Roberts H. Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006; Issue 4, Art. No.: CD001500. Doi:10.1002/14651858.CD001500.pub2.
- Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and Benefits of Estrogen Plus Progestin in Healthy Postmenopausal Women. Principal Results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
- Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;291:1701-12.
- Sare GM, Gray LJ, Bath PM. Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2008;29:2031-41.
- Greiser CM, Greiser EM, Doren M. Menopausal hormone therapy and risk of ovarian cancer: systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2007;13:453-63.
- Hogervorst E, Yaffe K, Richards M, Huppert FAH. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009; Issue 1. Art. No.: CD003799. Doi:10.1002/14651858.CD003799.pub2.
- Formoso G, Perrone E, Maltoni S, Balduzzi S, D'Amico R, Bassi C, et al. Short and long term effects of tibolone in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012; Issue 2. Art. No.: CD008536. Doi:10.1002/14651858.CD008536.pub2.
- La Croix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, Aragaki AK, Johnson KC, Martin L, et al. Equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011;305:1305-14.
- Vesco KK, Haney EM, Humphrey L, Fu R, Nelson HD. Influence of menopause on mood: a systematic review of cohort studies. *Climacteric*. 2007;10:448-65.
- Perrotta C, Aznar M, Mejia R, Albert X, Ng CW. Oestrogens for preventing recurrent urinary tract infection in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008; Issue 2. Art. No.: CD005131. Doi:10.1002/14651858.CD005131.pub2.
- Cody JD, Richardson K, Moehrer B, Hextall A, Glazener CMA. Oestrogen therapy for urinary incontinence in post-menopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009; Issue 4. Art. No.: CD001405. Doi:10.1002/14651858.CD001405.pub2.
- Hendrix SL, Cochrane BB, Nygaard IE, Handa VL, Barnabei VM, Iglesias C, et al. Effects of estrogen with an without progestin on urinary incontinence. *JAMA*. 2005;293:935-48.
- Grady D, Barret-Connor E. Postmenopausal therapy. Symptom should be treatment with lowest effective dose of hormone therapy for the shortest time possible. *BMJ*. 2007;334:861-1.
- López García-Franco A, Alonso Coello P, Del Cura González I, Ojuel Solsona J, Arribas Mir L, Fuentes Pujol M, et al. ¿Debemos cambiar de actitud sobre el tratamiento hormonal en la mujer posmenopáusica? *Aten Primaria*. 2009;41:295-7.
- Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Comunicado AEEM-SEGO sobre terapia hormonal [consultado 19-1-2009]. Disponible en: http://www.acienginecologia.com/site_media/comunicado-sego-aeem-08.pdf
- Greendale GA, Gold EB. Lifestyle factors: are they related to vasomotor symptoms and do they modify the effectiveness or side effects of hormone therapy? *Am J Med*. 2005;118 Suppl 12B:148-54.
- Thurston RC, Sowers MR, Sternfeld B, Gold EB, Bromberger J, Chang Y, et al. Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol*. 2009;170:766-74.
- Thurston RC, Sowers MR, Sternfeld B, Gold EB, Bromberger J, Chang Y, et al. Gains in body fat and vasomotor symptom reporting over the menopausal transition: the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol*. 2009;170:766-74.
- Huang AJ, Subak LL, Wing R, West DS, Hernández AL, Macer J, et al. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flashes in women. *Arch Intern Med*. 2010;170:1161-7.
- Daley A, Stokes-Lampard H, MacArthur C. Ejercicio para los síntomas menopáusicos vasomotores (Revisión Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011; Issue 5. Art. No.: CD006108. Doi:10.1002/14651858.CD006108.
- Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295:2057-71.
- Carroll DG, Kelley KW. Use of antidepressants for management of hot flashes. *Pharmacotherapy*. 2009;29:1357-74.
- Nedrow A, Millar J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the

- management of menopause related Symptoms. A systematic Evidence Review. *Arch Intern Med.* 2006;166:1453-65.
26. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Fitoestrógenos para los síntomas vasomotores menopáusicos. *La Biblioteca Cochrane Plus.* 2008;2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>
 27. Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, Grossklaus R, Lampen A. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms – A systematic. *Mol Nutr Food Res.* 2009;53:1084-97.
 28. De Fu M, Qiang Qi L, Yu Wang P, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women. Meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition.* 2008;27:57-64.
 29. Tempfer CB, Froese G, Heinze G, Bentz EK, Hefler LA, Huber JC. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med.* 2009;122:939-46.
 30. Keinan-Boker L, Van der Schouw YT, Grobbee DE, Peeters PH. Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *Am J Clin Nutr.* 2004;79:282-8.
 31. Valentis LS, Cantwell MM, Cardwell C, Keshtgar MR, Leathem AJ, Woodside JV. Lignans and breast cancer risk in pre- and post-menopausal women: meta-analyses of observational studies. *Br J Cancer.* 2009;100:1492-8.
 32. Vestergaard P, Mosekilde L. Fracture risk associated with smoking: a meta-analysis. *J Intern Med.* 2003;254:572-83.
 33. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ.* 1997;315:841-6.
 34. Howe TE, Shea B, Dawson LJ, Downie F, Murray A, Ross C, et al. Exercise for preventing and treating osteoporosis in postmenopausal women. *Cochrane Database of Systematic Reviews,* 2011; Issue 7. Art. No.: CD000333. Doi:10.1002/14651858. CD000333.pub2.
 35. Lock CA, Lecouturier J, Mason JM, Dickinson HO. Lifestyle interventions to prevent osteoporotic fractures: a systematic review. *Osteoporos Int.* 2006;17:20-8.
 36. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA.* 2005;293:2257-64.
 37. Bischoff-Ferrari HA, Willet WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav J, et al. Prevention of non vertebral fractures with oral vit D and dose dependency. *Arch Intern Med.* 2009;169:551-61.
 38. Tang B, Eslick G, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet.* 2007;370:657-66.
 39. Chung M, Lee J, Terasawa T, Lau J, Trikalinos TA. Vitamin D with or without calcium supplementation for prevention of cancer and fractures: an updated meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2011;155:827-38.
 40. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, Fu R, O'Connor EA, Gold R. Primary care—Relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2010;153:815-25.
 41. Gillespie LD, Robertson MC, Gillespie WJ, Lamb SE, Gates S, Cumming RG, et al. Interventions for preventing falls in older people living in the community. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;CD007146 [PMID: 19370674].
 42. Bone density measurement—a systematic review—Report from SBU. The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. *J Intern Med.* 1997;241 Suppl 739:1-60.
 43. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Recomendaciones para la valoración y tratamiento de la osteoporosis primaria en mujeres de la Comunidad de Madrid. Madrid: Comunidad de Madrid. Consejería de Sanidad; 2007.
 44. De Laet C, Oden A, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Kanis JA. The impact of the use of multiple risk indicators for fracture on case-finding strategies: a mathematical approach. *Osteoporos Int.* 2005;16:313-8.
 45. Van der Klift M, De Laet CD, Pols HA. Assessment of fracture risk: who should be treated for osteoporosis? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2005;19:937-50.
 46. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for osteoporosis: U.S. Preventive Services Task Force. Recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2011;154:356-64.
 47. Alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene and strontium ranelate for the primary prevention of osteoporotic fragility fractures in postmenopausal women. NICE technology appraisal guidance 160. October 2008.
 48. Analisis de coste-utilidad de los tratamientos farmacológicos para la prevención de fracturas en mujeres con osteoporosis. Informe público de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IPE 63/2010. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2010.
 49. Osteoporosis: Diagnosis, treatment and fracture risk. Guidelines and Protocols Advisory Committee, approved by the British Columbia Medical Association and adopted by the Medical Services Commission. 2011.
 50. Vázquez Díaz M, López García-Franco A, Isasi Zaragoza C, Aguado Acín P. Fractura osteoporótica: valoración del riesgo en la práctica clínica. *Med Clin (Barc).* 2007;129:418-23.
 51. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis National Foundation. 2009. Disponible en: <http://www.nof.org>
 52. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA.* 1999;282:637-45.
 53. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA.* 1998;280:2077-82.
 54. Seeman E. To stop or not stop, that is the question. *Osteoporos Int.* 2009;20:187-95.
 55. Alonso Coello P, López García-Franco A, Guyatt G, Moynihan R. Drugs for pre-osteoporosis: prevention or disease mongering? *BMJ.* 2008;336:126-9.
 56. Nayak S, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould MK, Allen E, et al. Meta-analysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. *Ann Intern Med.* 2006;144:832-41.